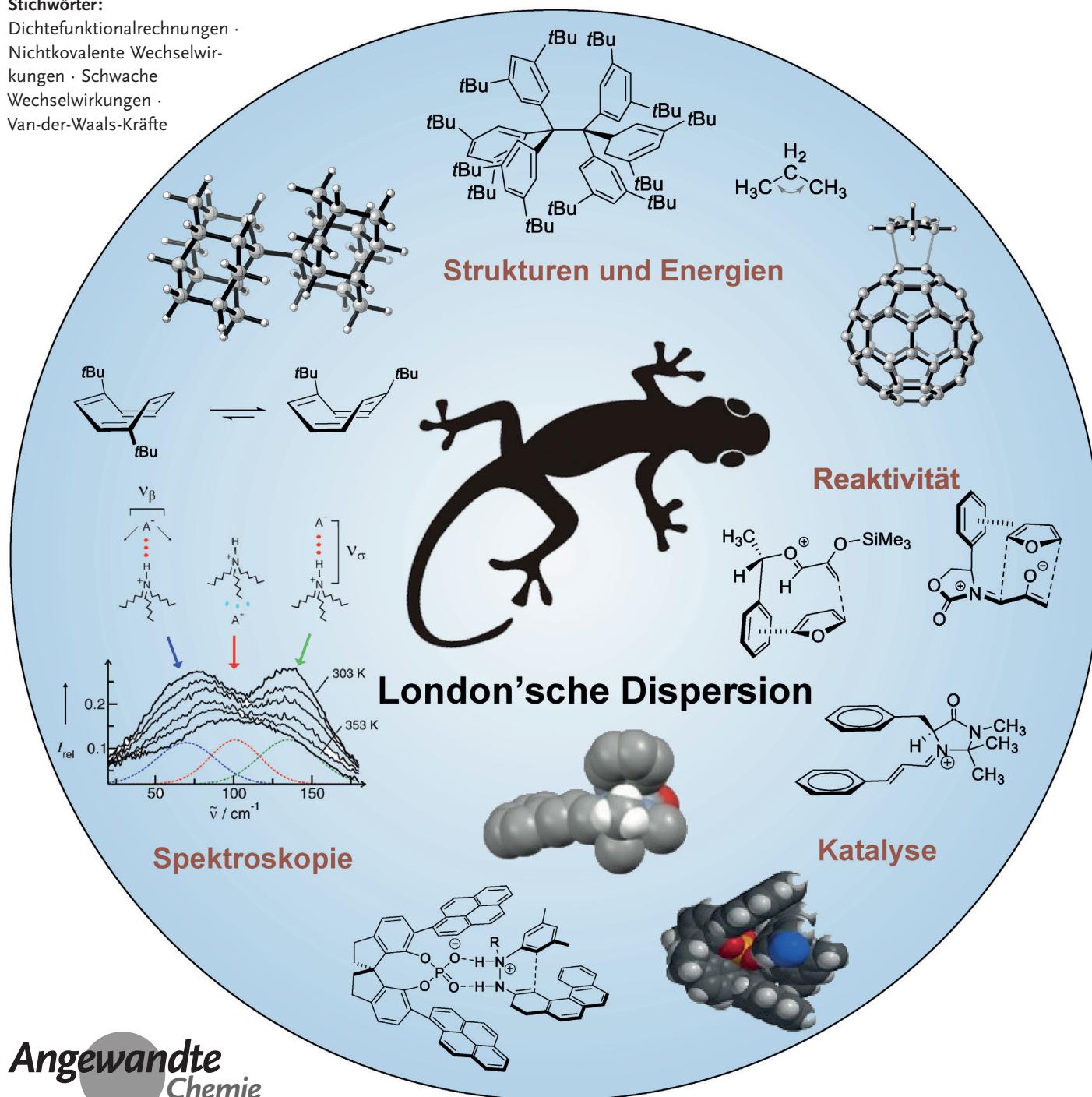


# London'sche Dispersionswechselwirkungen in der Molekülchemie – eine Neubetrachtung sterischer Effekte

J. Philipp Wagner und Peter R. Schreiner\*

Stichwörter:

Dichtefunktionalrechnungen · Nichtkovalente Wechselwirkungen · Schwache Wechselwirkungen · Van-der-Waals-Kräfte



Die London'sche Dispersion, die den attraktiven Teil des Van-der-Waals-Potentials beschreibt, wurde lange als Element struktureller Stabilität in der molekularen Chemie unterschätzt. Als solches beeinflusst sie auch entscheidend die chemische Reaktivität und Katalyse. Ihre Vernachlässigung ist auf die Annahme zurückzuführen, dass die Dispersionswechselwirkung schwach sei, was nur für eine einzelne paarweise Wechselwirkung zweier Atome stimmt. Für Strukturen zunehmender Größe kann die gesamte Dispersionsstabilisierung mehrere zehn  $\text{kcal mol}^{-1}$  betragen. Dieser Aufsatz soll die Wichtigkeit inter- und intramolekularer Dispersion anhand von Beispielen für die erste Vollperiode verdeutlichen. Die Synergie aus Experiment und Theorie hat ein Niveau erreicht, auf dem Dispersionseffekte sehr genau verstanden werden können. Als Konsequenz daraus werden wir wohl unser Verständnis bezüglich sterischer Hinderung und stereo-elektronischer Effekte überdenken müssen. Die Quantifizierung von Dispersionsenergiedonoren wird unsere Fähigkeiten verbessern, komplexe molekulare Strukturen und Katalysatoren zu entwickeln.

## Aus dem Inhalt

<b>1. Einleitung</b>	12447
<b>2. Manifestierungen und Konsequenzen</b>	12450
<b>3. Schlussfolgerungen und Ausblick</b>	12466

## 1. Einleitung

### 1.1. London'sche Dispersion – zu Unrecht unterschätzt

Der Gecko kann ein glattes Glasfenster erklimmen, weil Millionen hydrophober Borsten an seinen Füßen Van-der-Waals(vdW)-Wechselwirkungen mit der Oberfläche vermitteln.<sup>[1]</sup> Diese grundlegende wissenschaftliche Erkenntnis hat unmittelbar zu einer kommerziellen Anwendung geführt, dem Gecko Tape. Der attraktive Teil solcher vdW-Wechselwirkungen ist auf einen Elektronenkorrelationseffekt zurückzuführen (quantenmechanischer Vielteilcheneffekt), der üblicherweise als London'sche Dispersion (LD) bezeichnet wird. Deren überwältigende Rolle bei der Bildung kondensierter Materie ist seit den bahnbrechenden Arbeiten von van der Waals<sup>[2]</sup> und London bekannt, die die Dispersion mit spektroskopischen Eigenschaften – im Besonderen der Polarisierbarkeit der wechselwirkenden Partner – korrelierten.<sup>[3]</sup> In früheren Arbeiten in den 1920ern wurde den Edelgasen ein permanentes Multipolmoment („Debyes induktiver Effekt“) zugeschrieben,<sup>[4]</sup> was sich allerdings als unzureichendes Modell herausstellte. Vermutlich hat Clausius als Erster die attraktiven Wechselwirkungen in Gasen erkannt und damit die „Harte-Kugel-Modelle“ verlassen, was er in seinen Arbeiten zur molekularen Bewegung und Wärme bereits 1857 beschrieb.<sup>[5]</sup> Beim Vergleich der flüssigen und Gasphase schloss Clausius, dass „... ein Molekül von einem einzelnen anderen Molekül mit viel geringerer Kraft angezogen wird, als von der ganzen Menge von Molekülen ...“. Diese ersten Erkenntnisse wurden schließlich von Maxwell in seiner Arbeit über die dynamische Theorie der Gase<sup>[6]</sup> und von Boltzmann in seiner Abhandlung über thermische Gleichgewichte in Gasen verfeinert.<sup>[7]</sup>

Da die Ladungsverteilung eines Moleküls von der Gegebenheit eines anderen beeinflusst wird, folgt natürlicherweise

eine Abhängigkeit von der Polarisierbarkeit;<sup>[8]</sup> so beschrieb London die Dispersion raffinierterweise als „[eine] kurzperiodische gegenseitige Störung der inneren Elektronenbewegung der Moleküle, welcher Beitrag bei den einfachsten nichtpolaren und auch noch bei schwach polaren Molekülen den Hauptbestandteil der Molekularattraktion darstellt“.<sup>[8b]</sup> Da die Dispersion zunächst anhand der Formel für die optische Dispersion beschrieben wurde („f-Werte“), blieb der etwas irreführende Name und wird immer noch von Chemikern verwendet.<sup>[9]</sup> Um Verwirrung zu vermeiden, sollte daher immer der Ausdruck „London'sche Dispersion“ verwendet werden, der sich auf den attraktiven Term in der vdW-Gleichung bezieht.<sup>[8b]</sup> Seltsamerweise entwickelte London die Dispersion zunächst nicht als quantenmechanischen Effekt, sondern eher als mechanistisches Modell zur Beschreibung mittel- und langreichweiter Effekte, was sich allerdings später änderte.<sup>[8a]</sup> Eine wichtige Schlussfolgerung, die sich aus dem Konzept (virtueller) oszillierender Dipole ergibt, ist, dass die vom alternierenden Feld induzierten Dipole aus der Polarisierbarkeit der interatomaren Bindungen und der Gegebenheit eines propagierenden elektromagnetischen Feldes resultieren; die (virtuellen) oszillierenden Dipole verschwinden, im Unterschied zu den permanenten, nicht bei hoher Temperatur.

Die Dispersion hilft Chemikern, die unterschiedlichen Siedepunkte der Alkane, die höhere Stabilität verzweigter gegenüber linearen Alkanen, die attraktiven  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen von Graphit und Graphen und die gegenseitige Anziehung von  $\sigma$ - $\pi$ -Systemen zu verstehen. In diesem Zusammenhang ist es sehr überraschend, dass wir typischerweise

[\*] M. Sc. J. P. Wagner, Prof. Dr. P. R. Schreiner  
Institut für Organische Chemie, Justus-Liebig Universität  
Heinrich-Buff-Ring 58, 35392 Gießen (Deutschland)  
E-Mail: prs@uni-giessen.de

vdW-Wechselwirkungen mit dem regelmäßigen Verhalten der Siedepunkte der Alkane einführen, um ihre gegenseitige intermolekulare Anziehung zu erklären, gleichzeitig aber oft vergessen, dasselbe Konzept intramolekular anzuwenden, beispielsweise um die höhere Stabilität verzweigter gegenüber linearen Alkanen zu verstehen (siehe Abschnitt 2.2). Bereits 1956 zeigten Pitzer und Catalano, dass die Isomerisierungsenergie zwischen verzweigten und linearen Alkanen anhand der Dispersionsenergie erklärbar ist;<sup>[10]</sup> sie kamen zu dieser zunächst überraschenden Schlussfolgerung durch ihre Erkenntnis, dass das anomale Verhalten der Dissoziationsenergien der Dihalogene nicht nur auf Unterschiede in der Elektronenpaar-Repulsion (Pauli-Repulsion) zurückzuführen ist, sondern auch auf unterschiedlich starke Anziehung durch die LD, die am stärksten für Cl<sub>2</sub> ist (und um den Faktor fünf stärker als in F<sub>2</sub>, das das am wenigsten polarisierbare Halogen ist).<sup>[11]</sup> Obwohl er ein Harte-Kugel-Modell nutzte (bei Berücksichtigung von London'scher Dispersion würde man wohl von einem Weiche-Kugel-Modell sprechen) und Hybridisierungsunterschiede ignorierte, postulierte Bartell 1959, dass „*intramolecular van der Waals forces may be even more important than effects of hybridization and conjugation or hyperconjugation in governing bond angles, bond distances, energies of isomerization and hydrogenation, and bending vibrations of molecules*“<sup>[12]</sup> [intramolekulare vdW-Kräfte wichtiger sein könnten als die Effekte von Hybridisierung, Konjugation oder Hyperkonjugation bei der Ausprägung von Bindungswinkeln, Bindungslängen, Isomerisierungs- und Hydrierungsenergien sowie bei Beugeschwingungen von Molekülen]. In der Tat bemerkte Israelachvilli in seinem meisterhaften Lehrbuch über zwischenmolekulare Kräfte, dass „*dispersion forces generally exceed dipole-dependent induction and orientation forces except for small highly polar molecules, such as water*“<sup>[13]</sup> [die Dispersionskräfte im Allgemeinen die Dipol-abhängigen Induktions- und Orientierungskräfte übersteigen, außer bei kleinen, hochpolaren Molekülen wie Wasser]. Er illustriert dies durch einen Vergleich einiger Eigenschaften der Halogenwasserstoffe: Während die Dipolmomente von HCl nach HI abfallen, steigt der Anteil der Dispersion an der gesamten Wechselwirkungsenergie drastisch (wie auch Polarisierbarkeit und Siedepunkt).

Außerdem ist wichtig zu erkennen, dass Dispersionswechselwirkungen auch Kontrollparameter für Reaktivität



J. Philipp Wagner wurde 1988 in Gießen geboren, wo er auch Chemie an der Justus-Liebig-Universität studierte (B.Sc. 2010, M.Sc. 2012). Er fertigt derzeit seine Doktorarbeit in der Arbeitsgruppe von P. R. Schreiner an. Seine Forschung konzentriert sich auf die Effekte der London'schen Dispersion und des quantenmechanischen Tunneleffekts in organischen Reaktionen. Seine Arbeit wird durch ein Doktorandenstipendium des Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

und Katalyse sind; dies gilt besonders für immer größer werdende Moleküle, bei denen sich die Dispersion anhäuft. Während vielen Wissenschaftlern bewusst ist, dass Dispersionswechselwirkungen wichtig sind, werden diese oft nicht in einer quantitativen Art und Weise berücksichtigt; Oberbegriffe für weniger gut definierte Größen wie den (oft Entropie-getriebenen) „hydrophoben“<sup>[14]</sup> oder fluorophoben Effekt<sup>[15]</sup> unterstreichen die Schwierigkeiten, die viele bei der Anwendung und Beschreibung von Dispersionskräften haben. In diesem Aufsatz betonen wir den molekularen Aspekt, da die Dispersion im Festkörper eher durch statistische Methoden einbezogen werden kann.

In den letzten Jahren ist durch zahlreiche theoretische und experimentelle Arbeiten klar geworden, dass die Dispersion wichtiger ist als zunächst angenommen. Ein Teil des aufkeimenden Interesses resultiert aus der  $R^{-6}$ -Abhängigkeit, die die Dispersion besonders für große Systeme relevant macht. Hauptsächlich von der theoretischen Analyse des Versagens der Dichtefunktionaltheorie (DFT)<sup>[16]</sup> getrieben, stellte man fest, dass die Dispersion nicht nur langreichweitig agiert, sondern auch mittel- und kurzreichweitige Komponenten aufweist, die die thermochemischen Eigenschaften von Molekülen entscheidend beeinflussen.<sup>[17]</sup> Ein Vorteil Dispersions-korrigierter DFT ist, dass die Dispersion „an- und ausgeschaltet“ werden kann, was eine Unterscheidung sterischer Effekte ermöglicht. Dies kulminierte in dem Konzept der „Dispersionsenergiedonoren“ (DEDs),<sup>[18]</sup> die polarisierbare Gruppen darstellen, mit denen man ungewöhnliche Bindungssituationen stabilisieren oder chemische Reaktivität kontrollieren kann; daher sind große Moleküle gegenüber kleinen generell energetisch begünstigt. Neueste Erkenntnisse stellen die momentan dominierende Sichtweise infrage, dass sterisch anspruchsvolle Gruppen in molekularen Strukturen eher als abstoßend denn als stabilisierend gesehen werden. Ein quantitatives Verständnis der empfindlichen Balance aus Anziehung und Abstoßung muss folglich die Dispersion als wichtige Energiekomponente einschließen.

Ein Grund, warum Dispersionswechselwirkungen meist unbeachtet bleiben, ist die Annahme, dass diese schwach sind (was so nur für ein einzelnes Paar von Wechselwirkungen stimmt). Für größere Systeme mit vielen paarweisen Wechselwirkungen wächst die Dispersion schnell gegenüber den omnipräsenten Coulomb-Wechselwirkungen (Abbildung 1). Die Dispersion steigt mit der Zahl der paarweisen Wechsel-



Peter R. Schreiner (geb. 1965) studierte und promovierte (1994) in organischer Chemie an der Universität Erlangen-Nürnberg bei P. v. R. Schleyer. Gleichzeitig erhielt er einen PhD (1995) in Computerchemie von der University of Georgia (USA) für Arbeiten in der Gruppe von H. F. Schaefer. Er habilitierte in Göttingen und war Associate Professor an der University of Georgia, bevor er 2002 einen Ruf auf den Lehrstuhl für organische Chemie an der Justus-Liebig-Universität annahm. 2013 wurde er gewähltes Mitglied der Wissenschaften (Leopoldina) und 2015 korrespondierendes Mitglied der Deutschen Nationalen Akademie der Wissenschaften und der Künste.

Zwei Punktladungen



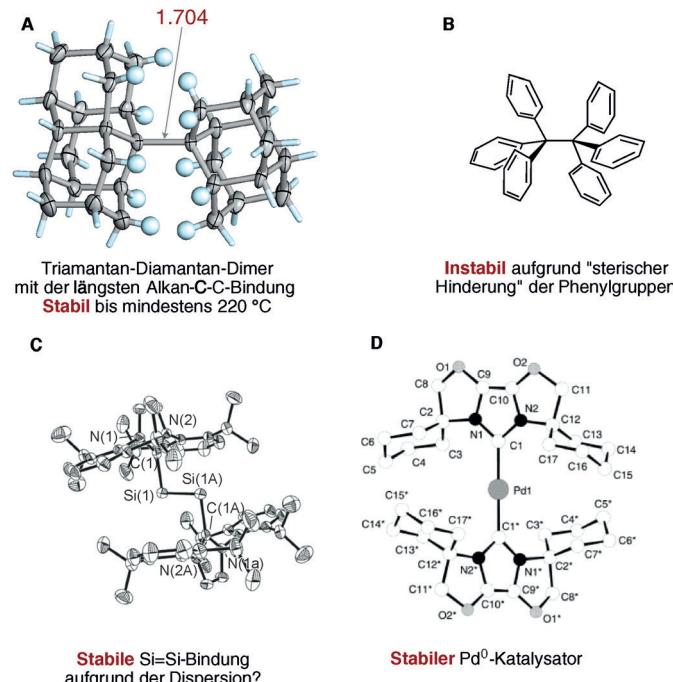
Zwei Fragmente oder Moleküle (z. B. mit 100 H,C,N,O-Atomen):



**Abbildung 1.** Ein einfacher Vergleich der elektrostatischen mit der Dispersionswechselwirkung in zwei Modellsystemen, die in etwa gleich stark wechselwirken: zwei Punktladungen in einem Abstand von ungefähr 5 Å und zwei über Dispersionskräfte wechselwirkende molekulare Fragmente von jeweils 100 Atomen bei gleichem Abstand des Schwerpunkts; die Fragmente sind aus C, H, N und O zusammengesetzt, mit einem durchschnittlichen (und typischen)  $C_6$ -Koeffizienten von ca.  $10 E_h \text{ Bohr}^6$  ( $E_h = \text{Hartree}$ ). Adaptiert aus Lit. [19].

wirkungen zwischen Atomen an und wächst damit schneller als die Zahl der Atome selbst.

Die Idee, stabilisierende Dispersionskräfte zu nutzen, wurde bereits angewendet, um beispielsweise sehr lange C-C-Bindungen zu ermöglichen (A und B in Abbildung 2).<sup>[20]</sup> Gleichermaßen kann die Stabilität vieler ungewöhnlicher Moleküle möglicherweise auf die Wechselwirkung peripherer DEDs, die das Strukturelement von Interesse umgeben, zurückgeführt werden. Ein einschlägiges Beispiel ist die Herstellung von „Si<sub>2</sub>“ (Abbildung 2C), die vielleicht nur durch die zusätzlichen Isopropylgruppen an den Liganden ermöglicht wird.



**Abbildung 2.** A) Die längste und dennoch stabile C-C-Bindung in einem Alkan, die durch Dispersionsstabilisierung durch die gegenüberliegenden H...H-Kontaktflächen ermöglicht wird; B) sterische Überladung destabilisiert das bisher unbekannte Hexaphenylethan, das all-*meta*-*tert*-Butylhexaphenylethan dagegen, das offensichtlich sterisch überfrachteter ist, ist eine kristalline Substanz; C-E) „organische Hüllen“ um zentrale Einheiten; D) weiß C, schwarz N, hellgrau O, dunkelgrau Pd; E) NHC = N-heterocyclisches Carben.

licht wird,<sup>[21]</sup> auch wenn dies so noch nicht ausdrücklich betrachtet worden ist.<sup>[22]</sup> Es gibt auch Hinweise, dass die Eigenschaften eher polarer Systeme wie ionischer Flüssigkeiten<sup>[23]</sup> oder (anorganischer) kationischer Komplexe<sup>[24]</sup> entscheidend von Dispersionswechselwirkungen beeinflusst werden. Dies gilt genauso für die relativen Energien von Konformeren<sup>[25]</sup> und Wasserstoffbrückennetzwerken,<sup>[26]</sup> die Rotationsbarrieren von Alkanen<sup>[27]</sup> (Protobranching),<sup>[10,28]</sup> die 1,3-Allylspannung,<sup>[29]</sup> den Korsetteffekt<sup>[30]</sup> und seine Erweiterung<sup>[31]</sup> sowie die weitverbreitete Annahme, dass eine *tert*-Butylgruppe nur repulsiv wirkt.<sup>[32]</sup> Dennoch wurden viele dieser Wechselwirkungen mithilfe alternativer Bindungsmodelle erläutert. Dies lässt viel Raum für weitere Verfeinerungen unseres Verständnisses der chemischen Bindung.<sup>[33]</sup>

Es gibt eine wachsende Zahl experimenteller Hinweise darauf, dass Dispersion eine entscheidende Rolle selbst bei schwachen Wasserstoffbrücken spielt: Ein aromatischer Alkohol wechselwirkt 35 % stärker mit Cyclohexan als mit einem Benzolmolekül;<sup>[34]</sup> überraschenderweise ist Cyclohexan polarisierbarer als Benzol.<sup>[35]</sup> Die Wechselwirkung von Benzol mit Alkanen korreliert mit deren Polarisierbarkeit und eben nicht mit der Anzahl der CH-π-Kontakte.<sup>[36]</sup>

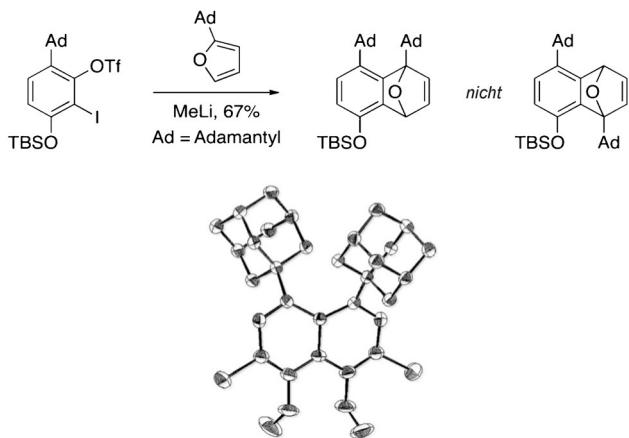
Die Längenskala des Übergangs vom Kontinuum (in dem LD dominiert) zum Reich der Atome mit deren kovalenten und ionischen Bindungen ist der Schlüssel zu Entwicklung und Verständnis neuartiger Materialien sowie auch für die Erforschung des Übergangs von der molekularen zur makroskopischen Ebene (Materialchemie).<sup>[37]</sup>

Die allermeiste praktische Chemie findet in der kondensierten Phase statt, und man könnte meinen, dass hier Dispersioneffekte abgeschwächt und weniger bedeutend seien. Während die intermolekulare Dispersion in Lösung sicherlich abgeschwächt wird,<sup>[38]</sup> werden Dispersioneffekte nicht völlig verschwinden, und deren intramolekulare Komponente bleibt, im Unterschied zu Oberflächen-proportionalen Solvenseffekten, lokal erhalten – wobei hier noch eine Quantifizierung aussteht. In diesem Kontext ist es wichtig, sich in Erinnerung zu rufen, dass biochemische Systeme aktive Zentren aufweisen, die nicht vollständig für Lösungsmittel zugänglich sind und daher eher der Gasphase als der kondensierten Phase ähneln.

In diesem Zusammenhang sollte auch erwähnt werden, dass die Dispersion eine entscheidende Rolle in der Biologie spielt, so z.B. bei der Stabilität der DNA-

Helix,<sup>[39]</sup> insbesondere zur Beschreibung der Stapelwechselwirkungen.<sup>[40]</sup>

Die Berücksichtigung der Dispersion ist nicht nur in der strukturellen Chemie wichtig, sondern auch für Reaktivität und Selektivität. Ein Beispiel ist die in Schema 1 skizzierte



**Schema 1.** Selektive Bildung des vermeintlich stärker gehinderten Produkts in einer Diels-Alder-Reaktion eines 1,2-Didehydrobenzolderivats, vermutlich durch Dispersionswechselwirkungen der beiden Adamantylgruppen (Ad) im Übergangszustand. TBS=tert-Butyldimethylsilyl, OTf=Triflat. Unten: Molekülstruktur des Endproduktes im Kristall nach Säurebehandlung und Methylierung.

Reaktion, die anscheinend das sterisch anspruchsvollere Produkt liefert, das womöglich durch attraktive Dispersionswechselwirkungen der beiden Alkyngruppen im Übergangszustand zustande kommt.<sup>[41]</sup> Wie kann man solche Erkenntnisse nutzen, um DEDs optimaler Größe und Lage im Molekül in der Nähe von reaktiven Zentren zu positionieren (z.B. in Katalysatoren)?

Die explizite Berücksichtigung der LD in der Chemie und ihre Einschätzung hinsichtlich Konsequenzen für Struktur und Reaktivität befinden sich noch immer in einem frühen Stadium. Wir lernen derzeit, welche Rolle eine solche, relativ schwache Wechselwirkung in immer größer werdenden Systemen spielt, die viel detaillierter als je zuvor mithilfe ausgereifter experimenteller und theoretischer Methoden analysiert werden können. Dieser Aufsatz soll den aktuellen Stand der Forschung hierzu präsentieren und Chemiker darauf aufmerksam machen, welche Rolle die Dispersion in ihrer speziellen fachlichen Nische haben könnte.

## 1.2. Struktur des Aufsatzes

Der vorliegende Aufsatz konzentriert sich auf Bedeutung und Konsequenzen der LD in der Molekülchemie, im Besonderen auf Strukturen aus Elementen der ersten vollen Periode, für die es inzwischen genügend Hinweise auf die überragende Rolle dieser Wechselwirkung in immer größer werdenden Strukturen gibt. Natürlich ist die LD auch für schwerere Elemente wichtig; dies wurde allerdings bisher wesentlich weniger intensiv untersucht. Derzeit werden Me-

thoden entwickelt, um z.B. metallische Bindungen zu untersuchen, für die nichtlokale Elektronenkorrelationseffekte von Bedeutung sind, was die Aufteilung der Gesamtenergie in einzelne Teilbeträge zusätzlich erschwert.

Wir beginnen mit einer kurzen Einführung in den theoretischen Rahmen und legen dar, wie der LD in quanten-chemischen Methoden Rechnung getragen wird. Die Untersuchung von Auswirkungen der LD auf chemische Strukturen und Reaktivitäten sowie ein Abschnitt zur Katalyse folgen darauf. Wir schließen mit spektroskopischen Eigenschaften, die bei der Identifizierung der LD helfen. Makroskopische Materialien, kondensierte Phasen und supramolekulare Komplexe werden nicht behandelt.

Dieser Aufsatz ist keineswegs erschöpfend, sondern versucht eher eine Beschreibung unseres konzeptionellen Verständnisses der LD in der Molekülchemie zu geben. Unser Ziel war, einen Einstieg in das Thema zu bieten und den Grundstein für eine Diskussion zur weiteren Entwicklung des Gebiets zu legen. Wir verweisen den Leser auch auf einschlägige Übersichtsartikel zu theoretischen<sup>[19,42]</sup> und experimentellen<sup>[43]</sup> Untersuchungen einiger Aspekte der LD.

## 2. Manifestierungen und Konsequenzen

### 2.1. Theoretische Methoden zur Berücksichtigung und Abschätzung der Dispersion

Londons ursprüngliche Formulierung der Dispersionskräfte implizierte Additivität, d.h., die Dispersionsenergie dreier Moleküle kann aus der Summe paarweiser Wechselwirkungen berechnet werden.<sup>[8a]</sup> Diese Schlussfolgerung ist allerdings nicht mit tiefergehenden theoretischen Behandlungen von vdW-Wechselwirkungen im Einklang, und man geht im Allgemeinen nicht von einer paarweisen Additivität aus.<sup>[13]</sup> Dies bedeutet, dass die Kräfte zwischen zwei Molekülen durch andere, letztere umgebenden Moleküle beeinflusst werden und man nicht einfach alle paarweisen Wechselwirkungen aufsummieren kann, um die Wechselwirkungsenergie eines Moleküls mit den anderen zu bestimmen. Auch wenn die Abweichungen von der perfekten Additivität klein sind, müssen solche Effekte für größere Moleküle berücksichtigt werden. Außer oszillierenden Dipolen gibt es auch Wechselwirkungen höherer Ordnung, die auf oszillierende Quadrupole oder höhere Multipole zurückzuführen sind; während die mit  $R^{-8}$  abfallenden Quadrupole immer noch zu vdW-Minima beitragen,<sup>[44]</sup> sind Terme mit höheren Exponenten chemisch weniger relevant.<sup>[45]</sup>

Traditionell gibt es zwei Methoden, um die LD bei zwischenmolekularen Wechselwirkungen einzubeziehen: die Symmetrie-adaptierte Störungstheorie (symmetry adapted perturbation theory, SAPT)<sup>[46]</sup> und den supramolekularen Ansatz.<sup>[19]</sup> Bei der SAPT müssen Molekülfragmente vorgegeben werden, und die Wechselwirkung wird als Störung des molekularen Komplexes behandelt. Der Vorteil ist hier, dass die Wechselwirkungsenergie aus physikalisch nachvollziehbaren Komponenten abgeleitet wird, was auch qualitative Interpretationen ermöglicht. Allerdings kann die SAPT nur angewendet werden, wenn die Wechselwirkung der Frag-

mente klein ist und als Störung des Gesamtsystems behandelt werden kann, was eine Verwendung bei kovalent gebundenen Fragmenten ausschließt.<sup>[47]</sup> Beim supermolekularen Ansatz wird die Energie schlicht als Differenz der Energien  $E$  von Komplex AB und Monomeren A, B berechnet [für größtentensive Methoden; Gl. (1)].

$$\Delta E = E(\text{AB}) - E(\text{A}) - E(\text{B}) \quad (1)$$

Allerdings ist auch diese Methode nur unkompliziert für nichtkovalent gebundene Komplexe. Um die Auswirkungen der Dispersion auf Thermodynamik und Kinetik beispielsweise einer chemischen Reaktion abzuschätzen, ist es ratsam, theoretische Methoden, die die Dispersion explizit berücksichtigen, mit solchen, die dies nicht können, zu vergleichen.<sup>[20a, 48]</sup> Außerdem können „energy decomposition analyses“ (EDA)<sup>[49]</sup> herangezogen werden, um den Beitrag der LD zu quantifizieren.<sup>[50]</sup> Es kann auch aufschlussreich sein, isodesmische Reaktionsschemata auf Systeme anzuwenden, bei denen ein Referenzzustand schwierig zu definieren ist.<sup>[20a]</sup> Beispielsweise wurde die Protobranching-Stabilisierung der  $n$ -Alkane anhand von Bindungsseparationsgleichungen abgeschätzt (siehe Abschnitt 2.2).<sup>[28]</sup>

Zur Behandlung von Dispersionswechselwirkungen können sowohl Wellenfunktions(WFT)-<sup>[42d]</sup> als auch DFT-Methoden<sup>[42b]</sup> angewendet werden. Allerdings muss bei beiden Ansätzen dem so genannten Basissatz-Superpositionsfehler (basis set superposition error, BSSE) besondere Beachtung geschenkt werden.<sup>[51]</sup> Dieser Fehler resultiert, wenn zwei molekulare Fragmente einander angenähert werden und ein Monomer vom anderen Basisfunktionen „borgt“, um seine elektronische Energie abzusenken. Der Effekt ist bei kleinen Basissätzen besonders ausgeprägt und führt zu einer künstlichen Überstabilisierung des Komplexes gegenüber den Monomeren. Für nichtkovalent gebundene Fragmente kann die Counterpoise-Methode von Boys und Bernardi zur Korrektur verwendet werden, was allerdings nicht so einfach für intramolekulare Wechselwirkungen funktioniert.<sup>[52]</sup> Daher ist es allgemein ratsam, große Basissätze und, besonders für die WFT, systematisch konvergierende Basissätze<sup>[53]</sup> (ausgestattet mit diffusen Funktionen)<sup>[54]</sup> zu verwenden und zum Basissatzlimit (complete basis set, CBS) zu extrapolieren.<sup>[42a]</sup>

Die WFT ist im Prinzip in der Lage, Eigenschaften und Energien molekularer Systeme sehr genau zu bestimmen. Leider ist ihre Anwendung auch wesentlich zeitaufwendiger als die der DFT. Es ist außerdem möglich, die Größe des Dispersionsbeitrags zur Wechselwirkung eines intermolekularen Komplexes durch Vergleich einer korrelierten Methode mit der Hartree-Fock(HF)-Theorie qualitativ abzuschätzen, da die Dispersion eine Konsequenz der Elektronenkorrelation ist. Energien chemischer Genauigkeit können mithilfe der Coupled-Cluster-Theorie<sup>[55]</sup> mit iterativen Einfach- und Zweifachanregungen sowie störungstheoretisch hinzugenommenen Dreifachanregungen, genannt CCSD(T),<sup>[56]</sup> am Basissatzlimit erreicht werden. Diese rechenzeitintensiven Energien können auch anhand einer kostengünstigen Näherung in der Art und Weise einer Focal-Point-Analyse abgeschätzt werden.<sup>[57]</sup> Man kann die Møller-Plesset-Korrelationsenergie zweiter Ordnung zum CBS-Limit extrapoliieren

(mithilfe der standardmäßig genutzten Helgaker-Extrapolation<sup>[58]</sup>) und Korrelationseffekte höherer Ordnung mit einem Basissatz mäßiger Größe abschätzen [Gl. (2)].

$$\Delta \text{CCSD}(\text{T}) = (\Delta E^{\text{CCSD}(\text{T})} - \Delta E^{\text{MP}2})_{\text{kleine Basis}} \quad (2)$$

Diese Näherung gilt, da MP2 und CCSD(T) etwa gleich schnell gegen das Basissatzlimit konvergieren. Hierbei ist zu erwähnen, dass viel Rechenzeit gespart werden kann, wenn die „resolution of identity“(RI)-Näherung verwendet wird (auch „density fitting“ genannt).<sup>[59]</sup> Hierbei werden die Zweielektronenintegrale mittels eines Hilfsbasissatzes abgeschätzt.

Es gibt auch kostengünstigere WFT-Ansätze zur Beschreibung der LD, bei denen es jedoch Einbußen bei der Genauigkeit gibt. Die Møller-Plesset-Störungsrechnung zweiter Ordnung mit großen Basissätzen liefert sehr gute Ergebnisse für gesättigte und Wasserstoffbrücken-gebundene Systeme, wobei der Unterschied zu Coupled-Cluster-Rechnungen gering ist.<sup>[60]</sup> Leider versagt die Methode bedenklicherweise bei sehr einfachen Systemen wie dem Benzoldimer.<sup>[60a, 61]</sup> Es wurde versucht, derartige Fehler kostengünstig zu korrigieren, indem die Spinkomponenten der Korrelationsenergie skaliert wurden.<sup>[62]</sup> Die zugrundeliegende Idee ist, dass in der HF-Theorie die Elektronen gleichen Spins bereits vollständig korreliert sind, diejenigen unterschiedlichen Spins hingegen gar nicht. Daher skalierte Grimme die individuellen Spinkomponenten durch Anpassen an hochgenaue Daten, um die Genauigkeit der Methode grundsätzlich zu verbessern. Das resultierende SCS-MP2 wurde vielfach für schwach gebundene Komplexe genutzt, wofür es allerdings ursprünglich nicht gedacht war. Wie zu erwarten, beschreibt SCS-MP2 Stapelwechselwirkungen gut, versagt aber für gesättigte Bindungen und Wasserstoffbrücken. Generell ist aber eine Verbesserung in der Genauigkeit gegenüber der von traditionellem MP2 zu konstatieren.<sup>[63]</sup> Vereinfachend kann man sagen, dass MP2 die Dispersion überschätzt, während SCS-MP2 die Dispersion gegenüber hochwertigen Coupled-Cluster-Rechnungen um 10–20 % unterschätzt.<sup>[62]</sup> Basierend auf der Idee der Skalierung ist ein ganzer „Zoo“ solcher Methoden<sup>[64]</sup> entwickelt worden, von denen im Besonderen die SCS-CCSD-Methode<sup>[65]</sup> sehr vielversprechend ist.

Ebenfalls zu nennen sind zwei sich in den letzten Jahren stark entwickelnde Ansätze: die explizit korrelierten Methoden,<sup>[66]</sup> die schneller zum Basissatzlimit konvergieren, und Methoden, die die Anzahl virtueller Orbitale beschneiden. Neese hat den „localized pair natural orbital“-Ansatz wiederbelebt, als er bemerkte, dass gewisse virtuelle Orbitale einen wichtigeren Beitrag zur Korrelationsenergie leisten als andere.<sup>[67]</sup>

Generell sind DFT-Methoden weniger rechenzeitintensiv als hochwertige Wellenfunktionstheorien und daher auch auf größere Systeme anwendbar. Allerdings wurde vor etwa 20 Jahren bemerkt, dass fast alle Standardnäherungen der DFT bei der Beschreibung der LD versagen.<sup>[16c, f68]</sup> Der beeindruckende Erfolg des B3LYP/6-31G(d)-Niveaus kann im Nachhinein durch eine Fehlercompensation erklärt werden, bei der sich die fehlende Beschreibung der LD und der ausgesprogte BSSE in etwa ausgleichen.<sup>[69]</sup> Das Versagen der

Standard-DFT ist insofern nicht überraschend, als die Energie anhand lokaler Größen wie der lokalen Elektronendichte und des reduzierten Dichtegradienten beispielsweise in GGA-Funktionalen angenähert wird, wogegen die LD aber eine langreichweitige Wechselwirkung ist. In den letzten Jahren wurden viele Versuche von DFT-Entwicklern unternommen, die Beschreibung der LD in die Funktionale aufzunehmen.<sup>[42b]</sup> Es gibt verschiedene Strategien, um dieses Ziel zu erreichen, die von Klimes und Michaelides in einer Art „Himmelsleiter“<sup>[70]</sup> in Analogie zu Perdews „Jakobsleiter“ der DFT zusammengefasst wurden.<sup>[71]</sup> Bei Schritt null der Leiter sind solche Funktionale angesiedelt, die nicht in der Lage sind, die korrekte  $R^{-6}$ -Abhängigkeit der langreichweiten Wechselwirkungen wiederzugeben. Beispiele sind die umfassend parametrisierten Funktionale der Minnesota-Familie von Truhlar et al., die speziell für nichtkovalente Wechselwirkungen entwickelt wurden.<sup>[72]</sup> Trotz dieser unphysikalischen Eigenschaft reproduzieren diese Funktionale die relativen Energieminima auf Potentialhyperflächen sehr gut. Beispielsweise wird die Isomerisierungsenergie des Tetramethylbutans zum *n*-Octan sehr genau wiedergegeben, während die meisten Standard-Dichtefunktionale nicht einmal das richtige Vorzeichen für diese Isomerisierung voraussagen.<sup>[16a,b,73]</sup> Außerdem lassen sich mit diesen Funktionalen die Energien von Nukleinbasedimeren gut berechnen.<sup>[74]</sup>

Auf der nächsten Sprosse der Leiter finden sich Methoden, die die LD mithilfe einer einfachen  $C_6$ -Korrektur annähern. Die Dispersionsenergie wird, basierend auf paarweisen Korrekturen über alle Paare von Atomen A und B, im Nachhinein zur DFT-Energie hinzugefügt [Gl. (3)].

$$E_{\text{Disp}} = -\frac{1}{2} \sum_{A,B} C_6^{AB} / R_{AB}^6 \quad (3)$$

Diese Idee stammt ursprünglich von früheren Versuchen, die HF-Theorie zu korrigieren,<sup>[75]</sup> und wurde später auch in der DFT angewendet.<sup>[76]</sup> Die  $C_6$ -Korrektur kann aufgrund ihres semiempirischen Charakters als eine QM/MM-Methode betrachtet werden. Die wohl prominentesten Implementierungen sind Grimmes originale D-Korrektur<sup>[77]</sup> und die verbesserte D2-Version.<sup>[78]</sup> Für die  $C_6$ -basierten Methoden ist eine Dämpfungsfunktion zwingend notwendig; diese ist bei großen Abständen gleich eins und dämpft die Dispersionsenergie auf einen finiten Wert bei kleinen Atomabständen. Dies ist nötig, um Korrelationseffekte bei kleinen Abständen nicht doppelt zu zählen, bei denen die übliche DFT gut funktioniert; außerdem werden Instabilitäten durch unphysikalisch hohe Dispersionsenergien vermieden. Wenn die Dispersionsenergie auf null gedämpft wird, werden sehr kurze, nichtkovalente Kontakte bei Hinzufügen einer Dispersionskorrektur üblicherweise verlängert, wie im Falle des Hexabromethans. Dieses unerwartete Verhalten kann vermieden werden, wenn eine Becke-Johnson(BJ)-Dämpfungsfunktion verwendet wird, die die Dispersion auf einen konstanten Wert bei hypothetischer Überlagerung der Kerne abschwächt.<sup>[79]</sup> Da die LD innerhalb der „random-phase approximation (RPA)“ mit der Korrelationsenergie übereinstimmt, ist die RPA ebenfalls gut geeignet, um die LD-An-

teile zu bestimmen und verbesserte Dämpfungsfunktionen zu entwickeln.<sup>[80]</sup>

Auf Sprosse zwei der Leiter ist Grimmes D3-Korrektur von den  $C_6$ -basierten Methoden angesiedelt,<sup>[81]</sup> die zusätzlich  $C_8$ -Koeffizienten verwendet, die für kurzreichweite Teile des Potentials wichtig sind. Von größerer Bedeutung ist allerdings, dass umgebungsabhängige  $C_6$ -Koeffizienten eingeführt wurden, die zur Beschreibung der unterschiedlichen chemischen Natur der wechselwirkenden Atome notwendig sind. Dies ist beispielsweise wichtig, um das unterschiedliche Stapelverhalten von  $\sigma$ - und  $\pi$ -Systemen zu beschreiben.<sup>[82]</sup> Während bei Grimmes D3-Korrektur der  $C_6$ -Koeffizient anhand der Konnektivität der Atome ausgewählt wird, wird bei der vdW(TS)-Korrektur von Tkatchenko und Scheffler das Volumen eines Atoms in einem Molekül mit einem Referenzzustand verglichen (freies Atom) und der  $C_6$ -Koeffizient anhand dessen skaliert.<sup>[83]</sup> Die dritte Methode auf der zweiten Sprosse ist die von Becke und Johnson, die auch die rechenintensivste ist.<sup>[84]</sup>

Auf Schritt drei der Leiter befinden sich Methoden, die die Dispersion direkt aus der Elektronendichte berechnen. Dieser Ansatz verleiht solchen Methoden einen gewissen Ab-initio-Charakter, da kein externer Input zur Bestimmung der  $C_6$ -Koeffizienten nötig ist. Diese Funktionale nennt man vdW-Dichtefunktionale (vdW-DF),<sup>[85]</sup> da hier ein nichtlokaler Term für die Korrelationsenergie zu einem lokalen Korrelationsfunktional hinzugefügt wird. Vydrov und van Voorhis bemerkten, dass die langreichweite Korrelation von vdW-DF<sup>[86]</sup> überschätzt wurde und schlugen daraufhin das VV10-Funktional<sup>[87]</sup> vor, das sich als sehr erfolgreich erwies. Es wurde gezeigt, dass VV10 von vergleichbarer Qualität wie D3-korrigierte (Hybrid-)GGA-Dichtefunktionale ist, dabei allerdings etwas rechenintensiver.<sup>[88]</sup> Grimmes D3-Korrektur ist wahrscheinlich die im Moment am weitesten verbreitete Dispersionskorrektur und kann jedem empfohlen werden, der in Dispersions-korrigierte Rechnungen einsteigen möchte.

Der momentan letzte Schritt auf der Leiter vereinigt diverse Ansätze, von denen der vielleicht bekannteste die Doppel-Hybrid-DFT ist.<sup>[89]</sup> Beim ersten Doppelhybridfunktional, B2-PLYP,<sup>[90]</sup> wird ein gewisser Anteil der Korrelationsenergie durch Berechnung eben jener mithilfe virtueller Orbitale ersetzt. Das macht diese Rechnungen sehr zeitaufwendig und widerspricht in gewisser Weise dem ursprünglichen Geist der DFT, nur besetzte Orbitale zu verwenden.<sup>[91]</sup>

Ein generell nützliches Hilfsmittel zur Analyse von Dispersionswechselwirkungen ist die kürzlich entwickelte „non-covalent interaction analysis“ (NCI).<sup>[92]</sup> Diese Methode ist mit Baders Quantentheorie der Atome in Molekülen (quantum theory of atoms in molecules, QTAIM) verwandt.<sup>[93]</sup> Die Methode sucht in der Elektronendichte Regionen, in denen der reduzierte Dichtegradient bei niedriger Elektronendichte verschwindet. Repulsive und attraktive Wechselwirkungen können anhand des Vorzeichens des zweiten Eigenwertes der Hessematrix der Elektronendichte unterschieden werden. Im Unterschied zu QTAIM muss der Gradient nicht genau null sein, was sich beispielsweise bei der Untersuchung intramolekularer Wasserstoffbrücken als Vorteil erwiesen hat.<sup>[94]</sup> Die nichtkovalenten Wechselwirkungen können in drei Dimen-

sionen abgebildet werden, wobei Dispersionswechselwirkungen üblicherweise mithilfe grüner Flächen dargestellt werden;<sup>[95]</sup> es wurden auch Versuche unternommen, diese Methode zu quantifizieren.<sup>[96]</sup>

Schließlich können auch Methoden der Valenzbindungs-theorie zur Analyse der Wellenfunktion zur Gewichtung der LD genutzt werden; diese unterstreicht unter anderem die Bedeutung alternierender Dipolstrukturen im Sinne von Londons ursprünglicher Formulierung der Dispersion.<sup>[97]</sup> Während dieser Ansatz bei kleinen Molekülen gut funktioniert, müssen für beispielsweise größere Alkane die Elektronen der primär wechselwirkenden C-H···H-C-Bindungen neu gekoppelt werden, um den Hauptanteil der Wechselwirkungsenergie zu erfassen. Daraus ergibt sich eine Abhängigkeit der C-H···H-C-Wechselwirkungsstärke vom Rest der molekularen Struktur hinsichtlich der Größe der mit der C-H-Bindung verknüpften Teile: Scheinbar widersprüchlich führt hier sterische Hinderung zu verstärkter Wechselwirkung (siehe Abschnitt 2.2).<sup>[98]</sup> In ähnlicher Weise zeigte eine EDA die zwar zweitrangige, aber nicht vernachlässigbare Rolle des Ladungstransfers bei solch attraktiven H···H-Kontakten.<sup>[99]</sup>

Es scheint, dass das theoretische Repertoire zur Evaluierung der LD in der Molekülchemie nun bereitsteht. Die Möglichkeit, die LD an- und auszuschalten, sowie die Verfügbarkeit hochgenauer Methoden wie (domänenbasierter) lokaler Coupled-Cluster-Methoden und linear skalierender Ansätze<sup>[100]</sup> werden dabei helfen, um die Auswirkungen der LD in immer größeren (organischen) Strukturen im Detail zu verstehen.

## 2.2. Konsequenzen für Strukturen und Energien: eine Neubetrachtung sterischer Effekte

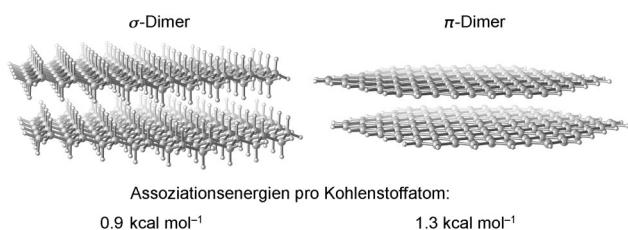
Die Alkane und Alkylgruppen in heteroatomaren und anderen Kohlenwasserstoffstrukturen bilden eine ideale Grundlage, um die Auswirkungen der LD auf Strukturen und Energien zu untersuchen. Dies soll nicht bedeuten, dass LD in polaren und geladenen Systemen nicht präsent sei – gerade das Gegenteil ist der Fall –, allerdings sind Alkane und Alkylgruppen nicht von sich aus polarisiert, sodass deren Strukturen und Energien einfach in kovalente und vdW-Beiträge aufgeteilt werden können. Die Einblicke, die sich aus der Untersuchung solch einfacher Systeme ergeben, bilden die Basis unseres Verständnisses molekularer Wechselwirkungen in der Chemie und in den molekular-orientierten Lebenswissenschaften.

Das Methandimer gibt uns bereits eine Vorstellung davon, wie groß Alkan-Alkan-Dispersionswechselwirkungen mindestens sind. Wenig überraschend dissoziert das Methandimer exotherm auf dem HF-Niveau und mit nicht dispersionskorrigierten DFT-Ansätzen, sogar bei Verwendung großer Basissätze.<sup>[101]</sup> Die experimentelle Dimerisierungsenergie beträgt etwa  $0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ <sup>[102]</sup> (hochwertige Ab-initio-Methoden reproduzieren diesen Wert sehr gut),<sup>[60a]</sup> woraus man schließen darf, dass eine Methyl-Methyl- oder sogar Methylen-Methylen-Wechselwirkung (je nach Orientierung) für  $0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$  an Attraktion durch Dispersion aufkommt. Bei zunehmender Größe des Alkans oder der

Alkylkette steigt die Energie der Wechselwirkung beträchtlich. Zufälligerweise beträgt die Wechselwirkungsenergie des Cyclohexandimers etwa  $2.7 \text{ kcal mol}^{-1}$  auf CCSD(T)/CBS-Niveau,<sup>[103]</sup> ein Wert, der nahe am linear aus dem Methandimer extrapolierten Wert liegt. Außerdem beeinflussen die Topologie der Wechselwirkung (die Anzahl der H···H-Kontakte und deren relative Orientierung) der Alkanoberflächen, die einander gegenüberstehen, sowie die Größe des gesamten Kohlenwasserstoffs die Stärke der Bindungsenergie: Polyhedrane und verzweigte Alkane zeigen eine stärkere Wechselwirkung als lineare Alkane.<sup>[98]</sup> Beispielsweise ändert sich die Wechselwirkungsenergie zweier Adamantanmoleküle je nach Orientierung der sich annähernden Strukturen mit jeweils unterschiedlicher Zahl sich wechselseitig gegenüberstehender C-H···H-C-Bindungen im Bereich von  $0.5$  bis  $1.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Noch bemerkenswerter ist, dass diese Wechselwirkung von der gesamten Molekülgröße abhängt (die wiederum mit der Polarisierbarkeit zusammenhängt) und beispielsweise die Cuban- und Octahedrandimere Wechselwirkungsenergien von  $2.0$  bzw.  $2.5 \text{ kcal mol}^{-1}$  aufweisen.<sup>[98]</sup> Am überraschendsten ist, wenn man die Dimere von Methan und Isobutan jeweils in einer 1:1-Topologie der C-H···H-C-Kontakte (sodass aussagekräftige Vergleiche angestellt werden können) vergleicht: Die Wechselwirkungsenergie des Isobutans ist etwa sechsmal größer ( $0.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) als die des Methans in dieser Topologie ( $0.12 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), und der H···H-Abstand verkürzt sich von  $2.5 \text{ Å}$  im Methandimer auf  $2.1 \text{ Å}$  im Isobutandimer trotz formal erhöhter sterischer Hinderung. In Übereinstimmung mit dieser Feststellung wurde die Dissoziationsenergie des Isobutandimers doppelt so hoch berechnet wie jene des *n*-Butandimers, trotz vergleichbarer Polarisierbarkeiten.

$\pi\text{-}\pi$ -Wechselwirkungen werden zur Erklärung struktureller Stabilitäten viel öfter herangezogen als  $\sigma\text{-}\sigma$ -Wechselwirkungen. Dies ist insofern überraschend, als dass das stabilste *n*-Pentandimer mit  $3.6 \text{ kcal mol}^{-1}$  gebunden ist,<sup>[104]</sup> ein Wert, der jenen der Benzolselbstassoziation signifikant überschreitet ( $2.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).<sup>[60a]</sup> Dies scheint wenig verständlich, wenn man sich den viel höheren Siedepunkt des Benzols (der grob mit der Verdampfungsenthalpie über die Trouton'sche Regel zusammenhängen sollte) vor Augen führt, was allerdings mit der konformativen Flexibilität des Alkans zusammenhängt: Das *gauche*-Konformer ist das am häufigsten bei Raumtemperatur populäre, aber bei diesem ist die gegenseitige Anlagerung längst nicht so gut möglich wie beim *all-trans*-Konformer.<sup>[105]</sup> Im Gegensatz dazu zeigen starre Alkane wie die Polyhedrane außerordentlich hohe Schmelzpunkte und Assoziationsenergien.<sup>[98]</sup>

Die Untersuchung noch größerer *all-Sessel*-Cyclohexan-basierter Alkandimere („Graphane“; Abbildung 3) und der Vergleich mit Aryl-Aryl-( $\pi\text{-}\pi$ )-Dimeren ergab, dass  $\pi\text{-}\pi$ - und  $\sigma\text{-}\sigma$ -Wechselwirkungen gleich wichtig (nicht gleich) sind,<sup>[106]</sup> wobei die  $\pi\text{-}\pi$ -Wechselwirkungen mit zunehmender Molekülgröße energetisch schneller anwachsen.<sup>[82, 107]</sup> Diese Schlussfolgerung wurde unabhängig bestätigt<sup>[107]</sup> und insofern weiterentwickelt, als dass  $\sigma\text{-}\sigma$ - und  $\sigma\text{-}\pi$ -Wechselwirkungen als lokal betrachtet werden können, während die  $\pi\text{-}\pi$ -Stapelung inhärent nichtlokal ist und nichtadditive Effekte ermöglicht.<sup>[96]</sup> Weiterhin werden diese Wechselwirkungen von



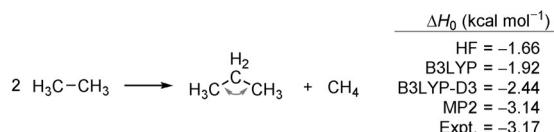
**Abbildung 3.** Exemplarische Abbildungen großer, regelmäßiger  $\sigma$ - $\sigma$ - und  $\pi$ - $\pi$ -Dimere vergleichbarer Größe.<sup>[106]</sup> [21] Graphen und [130] Graphen und ihre Assoziationsenergien pro Kohlenstoffatom, die anhand der Dimerisierungsenergien von Coronen und Perhydrocoronen auf CCSD(T)-Niveau abgeschätzt wurden.<sup>[107]</sup>

einem intuitiv verständlichen Ladungstransfer begleitet, der die H···H-Abstände stärker verkleinert als durch reine Dispersion und sich insgesamt auf etwa 15 % der Gesamtbindungsenergie beläuft.<sup>[108]</sup>

Die Natur scheint diese Prinzipien beim Aufbau von Membranstrukturen aus langkettigen Fettsäuren, rigidem Steroidgerüsten und sogar *all-trans*-verknüpften Cyclobutaneinheiten (*[n]*Ladderanen)<sup>[109]</sup> zu nutzen, denn letztere produzieren außergewöhnlich dichte Membranen, um bestimmte Bakterien vor oxidativem Stress zu schützen.<sup>[60c]</sup> Obwohl der Aufbau solch gespannter Polycyclen einen Energieaufwand bedeutet, führt deren Assoziation zu Dispersions-dominierten Wechselwirkungsenergien, die signifikant höher sind als bei sogar längeren geradkettigen Fettsäuren. Ohne Zweifel kann aus dem Studium intermolekularer C-H···H-C( $\sigma$ - $\sigma$ )-Bindung noch sehr viel gelernt werden, gerade weil sie bisher gegenüber den  $\pi$ - $\pi$ -<sup>[110]</sup> (für einen kritischen Übersichtsartikel verweisen wir auf Lit. [111]) und  $\sigma$ - $\pi$ -Bindungen<sup>[112]</sup> grob vernachlässigt wurden, obwohl die Wechselwirkungen (für kleine Systeme) vergleichbar groß sind.

Der Fall der intramolekularen C-H···H-C-Bindung wurde sogar noch mehr vernachlässigt. Belege für die Relevanz dieser Wechselwirkung zwischen den Wasserstoffatomen im richtigen (attraktiven) vdW-Abstand kommen aus einer Vielzahl von Konformerengleichgewichten und Strukturen, die viel stabiler sind, als mit einem Bild rein sterischer Repulsion zu erwarten wäre.<sup>[43]</sup> So ist seit mehr als 50 Jahren bekannt, dass 1-Propylchlorid<sup>[113]</sup> und -fluorid<sup>[114]</sup> eine *gauche*-Konformation bevorzugen, was allerdings auch auf Basis elektrostatischer Argumente verstanden werden kann.

Wie in der Einleitung erwähnt, haben bereits Pitzer und Catalano die höhere Stabilität verzweigter gegenüber linearen Alkanen basierend auf einer einfachen Überschlagsrechnung mit ihrer höheren intramolekularen Dispersionsstabilisierung erklären können.<sup>[10]</sup> Vor etwa zehn Jahren tauchte das Problem erneut in der chemischen Literatur auf, als bemerkte wurde, dass übliche DFT-Implementierungen die Thermochemie einfacher Alkanisomerisierungen<sup>[16a]</sup> und die relativen Energien anderer Kohlenwasserstoffisomere nicht korrekt beschreiben konnten.<sup>[16b, 115]</sup> Beispielsweise produzieren viele beliebte Dichtefunktionale fehlerhafte Ergebnisse – sogar im Vorzeichen – für die Isomerisierung von *n*-Octan zu 2,2,3,3-Tetramethylbutan,<sup>[16a]</sup> wobei M05-2X eine Ausnahme darstellt.<sup>[116]</sup> Schleyer et al. verallgemeinerten diese Situation

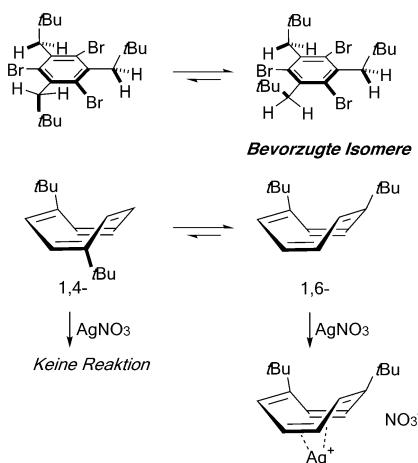


**Schema 2.** Isodesmische Bindungsseparationsgleichungen zur Bestimmung der Protobranching-Stabilisierung von Propan. Ein cc-pVTZ-Basisatz wurde verwendet.<sup>[28]</sup>

mithilfe einer in Schema 2 dargestellten Bindungsseparationsgleichung.

Die Standard-DFT versagt für solch isodesmische Gleichungen, und die Fehler wachsen mit zunehmender Molekülgröße.<sup>[117]</sup> Schleyer et al. schlossen daraus, dass 1,3-Alkylkontakte von attraktiver Natur sind und nannte diese Wechselwirkungen „Protobranching“ (durch den Pfeil in Schema 2 angedeutet).<sup>[28]</sup> Dieser Name wurde gewählt, da Protobranching zuerst in der geknickten Geometrie des Propans auftritt und verstehen hilft, dass die verzweigten (branched) Alkane stabiler als lineare sind. Auch wenn das Protobranching-Konzept heftig kritisiert wurde,<sup>[118]</sup> unterstreicht die Wichtigkeit der Elektronenkorrelation doch die attraktive Natur der 1,3-Alkylgruppen. Bereits 1958 hatte Allen spekuliert, dass die Anziehung der „nächsten Nachbarn“ in linearen Alkanen die Abhängigkeit der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsstärke von der Kettenlänge in linearen Alkanen erklären könnte.<sup>[119]</sup> Während Allen allein die LD zur Erklärung dieser Anomalie heranzog, zeigen moderne computerchemische Studien auf Basis von MP2-Rechnungen mit lokalisierten Molekülorbitalen, dass Elektronenkorrelationen mittlerer Reichweite größtenteils für den stabilisierenden Effekt bei Verzweigung<sup>[78]</sup> und Protobranching verantwortlich sind.<sup>[120]</sup> Nahezu die ganze Differenz in der Korrelationsenergie für die Reaktionsgleichung in Schema 2 röhrt von Interpaarkorrelationen zwischen C-H-Bindungen in den beiden Methylgruppen her und ist daher mit einer 1,3-Wechselwirkung assoziiert.<sup>[120]</sup> Natürlich sind solche 1,3-Alkylwechselwirkungen in Methan und Ethan abwesend, weshalb diese beiden Kohlenwasserstoffe nicht vom Protobranching profitieren. Allerdings wird der Fehler der DFT nicht komplett korrigiert, wenn man zum verwendeten Funktional eine Dispersionskorrektur hinzufügt. Mit den modernsten DFT-D3-Ansätzen verbleibt ein Fehler von etwa 30 %, den man einem tatsächlich mittelreichweiten Korrelationseffekt, im Unterschied zur eher langreichweiten LD, zuschreiben muss.<sup>[121]</sup>

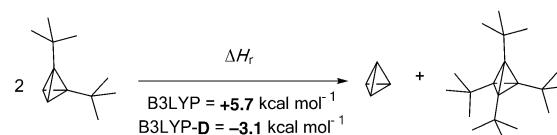
Weitere überraschende Beispiele für intramolekulare Anziehungen sind die Gleichgewichtslagen der Konformere von 1,3,5-Tribrom-2,4,6-trineopentylbenzol<sup>[122]</sup> und den beiden Doppelbindungsisomeren 1,4- und 1,6-Di-*tert*-butylcyclooctatetraen (Abbildung 4).<sup>[123]</sup> Auf Basis dynamischer NMR-Messungen wurde festgestellt, dass das *all-cis*-Konformer des Trineopentylbenzols durch eine attraktive Wechselwirkung der *tert*-Butylgruppen das Gleichgewicht in Fluorbenzol dominiert; in anderen organischen Lösungsmitteln ist diese Präferenz weniger ausgeprägt oder sogar invertiert, z. B. bei dem gut polarisierbaren CS<sub>2</sub>. Genauso ist 1,6-Di-*tert*-butylcyclooctatetraen, das offensichtlich das sterisch stärker



**Abbildung 4.** Dynamische NMR-Gleichgewichtsmessungen von Tri-brombenzol und Cyclooctatetraen mit Neopentyl- bzw. *tert*-Butylsubstituenten: Das sterisch stärker überfrachtete Konformer ist begünstigt und reagiert bevorzugt.

überfrachtete Isomer ist, gegenüber dem 1,4-Isomer (in CDCl<sub>3</sub>) bevorzugt. Die Autoren vermuten, dass dies auch auf eine Anziehung durch intramolekulare Dispersion im 1,6-Fall zurückzuführen ist.<sup>[123, 124]</sup> Diese Schlussfolgerung wird durch die Feststellung gestützt, dass Kraftfeldmethoden attraktive (elektronische) Terme zur Beschreibung solcher Gleichgewichte benötigen.<sup>[125]</sup>

Wenn man erst einmal zur Schlussfolgerung gelangt ist, dass intramolekulare LD Moleküle mit ansonsten labilen Bindungen entscheidend stabilisiert, besteht eine Erweiterung dieses Gedankengangs darin, dass man „Dispersionskleber“ zur Stabilisierung reaktiver Moleküle (nicht nur deren Bindungen) nutzen kann, sodass diese isoliert und charakterisiert werden können. Ein Beispiel hierfür könnte der so genannte „Korsetteffekt“ sein, ein Ausdruck, der geprägt wurde, um den stabilisierenden Effekt der *t*Bu-Gruppen im Tetra-*tert*-butyltetrahedran zu verdeutlichen.<sup>[30]</sup> Während die Natur dieser Stabilisierung zunächst nicht genau ausgearbeitet wurde, impliziert die Feststellung der „maximum mutual separation“ der *tert*-Butylgruppen sterische Hinderung. Der berechnete homodesmatische Energievergleich (Abbildung 5)<sup>[20a]</sup> zeigt, dass dies nur teilweise wahr sein kann, da eine signifikante Dispersionskomponente vorhanden sein muss, d.h., es muss einen stabilisierenden Beitrag geben, der die

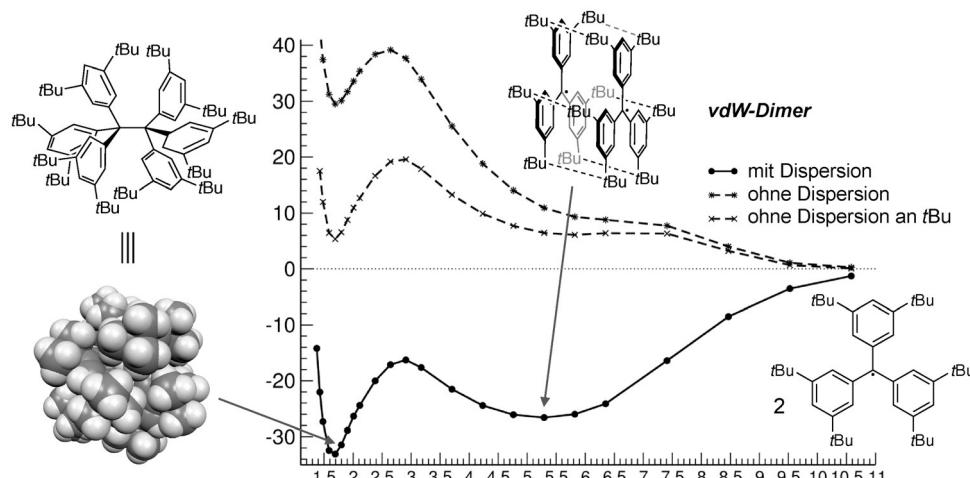


**Abbildung 5.** Homodesmatische Gleichung zur Bestimmung der Dispersionsstabilisierung von Tetra-*tert*-butyltetrahedran auf dem B3LYP/6-31G(d,p)-Niveau mit (-D) und ohne Dispersionskorrektur.

vermeintliche „sterische Überfrachtung“ von Tetra-*tert*-butyltetrahedran gegenüber Di-*tert*-butyltetrahedran mit nur zwei *tert*-Butylgruppen begünstigt. Dies kommt im Kern dem Gedanken eines „Korsets“ um ein ansonsten unbekanntes Molekül (unsubstituiertes Tetrahedran) wohl schon recht nahe.

Dieses Ergebnis führt zu dem allgemeinen Konzept, eine Korsett-artige Dispersionssphäre um ein Molekül zu spannen, um labile Teile innerhalb dieser Sphäre zu stabilisieren (siehe Abbildung 2C–E). Dieses Prinzip wurde möglicherweise zuerst bei der Struktur des Scandium(III)-tris-hexamethyldisilylamids angewendet und verstanden: „...the metal ion is squeezed out by a symmetrical contraction arising as a result of intramolecular-interligand van der Waals attractions“<sup>[126]</sup> {das Metallion wird durch eine symmetrische Kontraktion herausgedrückt, die das Resultat intramolekularer vdW-Attraktion zwischen den Liganden ist}.

Der attraktive Beitrag von *tert*-Butylgruppen zur intramolekularen Bindung wird sichtlich verdeutlicht bei Beobachtung des so genannten „Hexaphenylethanrätsels“.<sup>[127]</sup> Die Tatsache, dass das Hinzufügen „sterisch anspruchsvoller“ *tert*-Butylgruppen zu bis dato unbekannten Strukturen wie dem Hexaphenylethan (Abbildung 6) – das für „too sterically crowded to be synthetically accessible“<sup>[128]</sup> {sterisch zu anspruchsvoll, um präparativ herstellbar zu sein} gehalten wurde – sogar deren Kristallisation ermöglicht, ist schier un-



**Abbildung 6.** Berechnete (TPSS-D3/TZV2P//PBE-D3/TZVP) Potentialhyperfläche der Dissoziation der zentralen C-C-Bindung des all-*meta*-*tert*-Butylhexaphenylethans (links, auch als vdW-Oberflächenmodell) mit und ohne Dispersionskorrektur sowie mit „ausgeschalteter“ Dispersion nur bei den *tert*-Butylgruppen.<sup>[135]</sup> Zu beachten ist das zweite Isomer in der Mitte der Kurve mit vollständig berücksichtigter Dispersion: Ein Bindungslängenisomer ergibt sich allein durch die Gegenwart der *tert*-Butylsubstituenten.

glaublich!<sup>[129]</sup> Die hier vorgebrachten Argumente sind bezeichnend für unser konzeptionell unvollständiges Verständnis von „sterischem Anspruch“ (als Gleichgewicht repulsiver und attraktiver Kräfte), nämlich, dass sterische Überfrachtung allein für die thermodynamische Instabilität des Hexaphenylethans verantwortlich gemacht wurde<sup>[128,130]</sup> und dass alle Syntheseansätze, dieses scheinbar einfache Molekül herzustellen, versagten. Rechnungen deuten an, dass die Bindungsdissoziationsenergie (BDE) nur ca. 17 kcal mol<sup>-1</sup> beträgt.<sup>[131]</sup> Es wurde erst 1968 bemerkt, dass Gombergs<sup>[132]</sup> Triphenylmethylradikal nicht unter Bildung von Hexaphenylethan dimerisiert,<sup>[127]</sup> sondern stattdessen (4-(Diphenylmethylene)cyclohexa-2,5-dien-1-yl)methantriyltribenzol bildet.<sup>[133]</sup> Das allgemeine Argument gegen die Bildung von Hexaphenylethanderivaten ist die sterische Abstoßung der Phenylringe, trotz ihrer günstigen gegenseitigen lokalen Orientierung wie im T-förmigen Benzoldimer. Dennoch ist das wesentlich überladene *all-meta-tert*-Butylderivat (Abbildung 6) in inerter Atmosphäre im Festkörper stabil (Schmelzpunkt = 214 °C), sodass dessen Kristallstruktur gelöst werden konnte<sup>[129]</sup> (leider sind keine anderen spektroskopischen Daten bekannt).

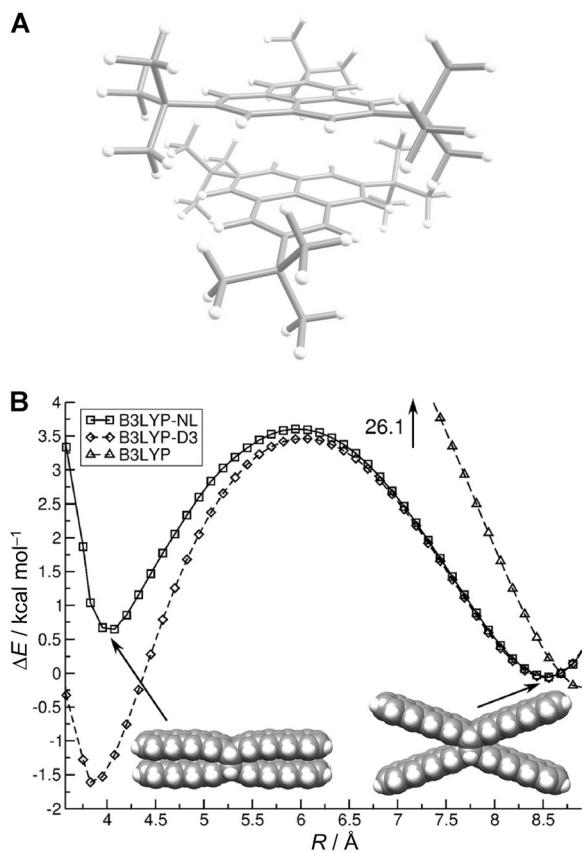
Wie kann das Derivat eines Moleküls, das aufgrund sterischer Hinderung dissoziiert, stabil werden, wenn es noch weiter sterisch überfrachtet wird? Diese Frage wurde beantwortet, indem gezeigt wurde, dass das *all-meta-tert*-Butylderivat von außerordentlich starker LD zusammengehalten wird, die die Dimerisierung aufgrund zahlreicher attraktiver CH···HC-Kontakte der *tert*-Butylgruppen in einen exergonischen Prozess verwandeln. In diesem Zusammenhang ist es erhellend, Misrows schöne Arbeit zur Strukturanalyse aus dem Jahr 1981 erneut zu lesen und über seinen Satz „*the tert-butyl groups have no special effect on the bonding parameters of [all-meta-tert-butyl hexaphenylethane]*“<sup>[130a]</sup> {die *tert*-Butylgruppen üben keinen besonderen Effekt auf die Bindungsparameter des Hexaphenylethans aus} zu sinnieren. Dies stimmt zwar mit weit verbreiteten Vorstellungen überein, liefert aber keine Erklärung für die Stabilität des *all-meta-tert*-Butylhexaphenylethans. In der Abbildung der vdW-Oberfläche des Moleküls (Abbildung 6) scheint es, dass dieses tatsächlich sterisch beladen ist, aber auch, dass die *tert*-Butylgruppen mit ihren vdW-Radien gut zueinander passen. Der rein elektronische Effekt der *tert*-Butylgruppen sollte erwartungsgemäß aufgrund ihres großen Abstands zur zentralen C-C-Bindung klein sein; wenn überhaupt, sollte dieser durch Elektronendonation zur Dissoziation in die entsprechenden Gomberg-Radikale führen. Das Argument, dass die Radikale nicht zum McBride-artigen Produkt dimerisieren können, ist wohl richtig, aber es hindert nicht das *all-para-tert*-Butylhexaphenylethanderivat, in persistente Radiale zu dissoziieren.<sup>[134]</sup>

Die Dispersionskorrektur zur Dissoziationsenergie des *all-meta-tert*-Butylhexaphenylethans ist enorm: Ohne Dispersion ist das Molekül thermodynamisch instabil mit einer negativen Dissoziationsenergie ( $D_e$ ) von -26.4 kcal mol<sup>-1</sup>, was sogar noch um 10 kcal mol<sup>-1</sup> exothermer ist als im Fall des Hexaphenylethans selbst. Auf den ersten Blick, und ohne den stabilisierenden Effekt der gegenseitigen C-H···H-C-Attraktion zu berücksichtigen, passt dies perfekt mit dem erhöhten

sterischen Bedarf und einer höheren Instabilität des *tert*-Butyl-substituierten Derivats zusammen. Die Hinzunahme der LD liefert eine Stabilisierung von 26.8 kcal mol<sup>-1</sup>, was zu einem alles in allem positiven (endotherme Dissoziation)  $D_e$ -Wert von +10.1 kcal mol<sup>-1</sup> beim unsubstituierten Derivat führt. Beim *tert*-Butyl-substituierten Derivat beläuft sich die Dispersionsstabilisierung insgesamt auf beeindruckende 61.6 kcal mol<sup>-1</sup> und der mittels DFT-D3 berechnete  $D_e$ -Wert von 35.2 kcal mol<sup>-1</sup> stimmt mit dem Verhalten eines thermisch labilen Moleküls überein, das bei Raumtemperatur in Lösung langsam dissoziiert.<sup>[129]</sup> Lösungsmittelleffekte, die mit standardmäßigen Solvensmodellen abgeschätzt wurden, korrigieren den  $D_e$ -Wert um 10–12 kcal mol<sup>-1</sup> in Richtung der Radikale, was immer noch eine Größenordnung kleiner ist als der intramolekulare Dispersionseffekt von 60 kcal mol<sup>-1</sup>.

Die Dissoziationskurve der zentralen C-C-Bindung wird auch von strukturellen Dispersionseffekten begleitet, die von der Pauli-Repulsion aufgewogen werden (vgl. Potentialhyperfläche in Abbildung 6): Die Kurve zeigt zwei Minima bei C-C-Abständen von 1.67 und 5.28 Å, die durch eine Übergangsstruktur bei  $d(\text{C-C}) = 2.87$  Å verbunden sind. Das zweite, höhergelegene Minimum entspricht dem vdW-Dimer und zeigt keine kovalente C-C-Bindung. Da beide Minima in tiefen Potentialtöpfen von -33.2 bzw. -26.6 kcal mol<sup>-1</sup> liegen, sollten beide auch experimentell bei tiefen Temperaturen nachweisbar sein. Man beachte, dass das vdW-Dimer verschwindet, wenn die Dispersionskorrekturen komplett „ausgeschaltet werden“ und nur gerade noch so erkennbar ist, wenn die Dispersionskorrektur nur für die *tert*-Butylgruppen ausgeschaltet wird. Daher ist die Attraktion auf die *tert*-Butylgruppen zurückzuführen, die das Molekül gegenüber der Dissoziation stabilisieren. Außerdem ist die Gesamtenergie immer niedriger als die Energie der freien Radikale, was die Wichtigkeit der Dispersion unterstreicht.

Eng verwandt mit den Hexaphenylethanderivaten sind die Biphenalenylsysteme, insofern, dass es sich bei beiden um tripodale Radikale handelt, die dimerisieren können (Abbildung 7A).<sup>[136]</sup> Während diese bis ins Detail untersucht wurden, schreibt man den omnipräsenten *tert*-Butylgruppen zumeist die Rolle zu, eine mögliche Dimerisierung zu verhindern: „*The molecule forms a dimeric pair in a staggered arrangement of tert-butyl groups to avoid steric repulsion*“<sup>[136]</sup> {Das Molekül bildet ein Dimerpaar in gestaffelter Anordnung der *tert*-Butylgruppen, um sterische Abstoßung zu vermeiden}. Die Frage, ob die *tert*-Butylgruppen thermodynamisch die Tendenz zur Dissoziation in die freien Radikale vermindern, wurde bisher nur wenig betrachtet.<sup>[137]</sup> Das so genannte „pancake-bonded“-Dimer mit atomaren Abständen weit unterhalb der vdW-Radien wurde mittels „cold-spray ionization mass spectrometry“ und NMR-Spektroskopie nachgewiesen und seine Stabilität einzig auf aromatische π-π-Überlappung zurückgeführt.<sup>[138]</sup> Wenn wir uns nochmals die Argumente aus dem letzten Abschnitt ins Gedächtnis rufen und beachten, dass das unsubstituierte Phenalenylradikal ein σ-C-C-gebundenes Dimer in der Peripherie des Rings (nicht im Zentrum) bildet,<sup>[139]</sup> ist es nicht überraschend, dass man herausfand, dass die Dispersion große Auswirkungen auf die Dimerisierung hat: „*the dispersion component, which is not accounted at all in Hartree–Fock calculations, and improperly*



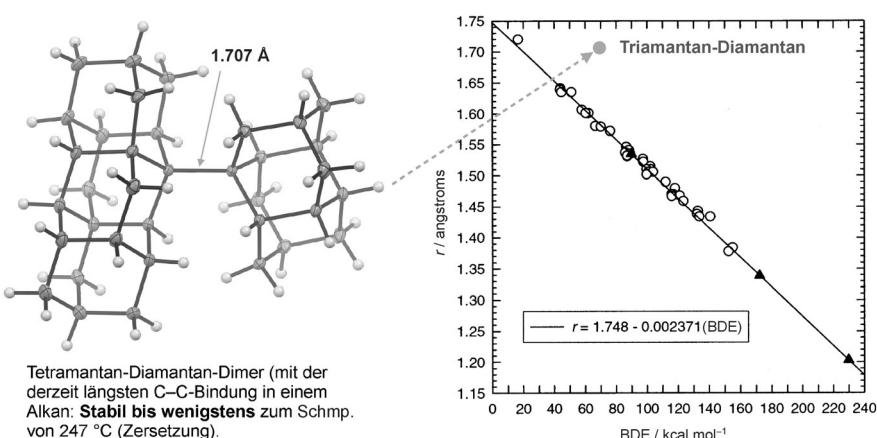
**Abbildung 7.** A) Struktur (B3LYP-D3/cc-pVDZ) von Biphenalenyl: Ob die *tert*-Butylgruppen gebraucht werden, um das Moleköl thermodynamisch zu stabilisieren oder ob sie einfach die kovalente Dimerisierung verhindern, wurde nie im Detail geklärt. B) Dispersionsskorrekturen (-NL oder -D3; Basissatz: def2-QZVP) werden benötigt, um das Nonacendimer korrekt zu beschreiben.  $R$  ist der Abstand der Zentren der äußersten Ringe. Wiedergabe aus Lit. [143].

accounted in B3LYP calculations, is essential for the stability of the dimer ...“<sup>[140]</sup> [der Dispersionsanteil, der von HF-Rechnungen gar nicht und von B3LYP-Rechnungen nur unvollständig berücksichtigt wird, ist entscheidend für die Stabilität des Dimers]. Während die Autoren eine Dispersionsskorrektur von 32 kcal mol<sup>-1</sup> berechneten, wurde diese nicht der Gegenwart der *tert*-Butylgruppen zugeschrieben, sondern vielmehr als Merkmal der  $\pi$ - $\pi$ -Bindung angesehen, das in einer anderen kritischen theoretischen Analyse als nichtspezifische vdW-Wechselwirkung beschrieben wurde.<sup>[137a]</sup>

Dispersion ist auch verantwortlich für die intramolekulare Stabilisierung flexibler Moleküle wie der Acendimere. Acene jenseits des Pentacens sind sehr reaktiv und neigen zur Dimerisierung; Heptacen ist bereits zu labil, um isoliert zu werden.<sup>[141]</sup> Höhere Acene können mithilfe der Matrixiso-

lationstechnik präpariert und charakterisiert werden.<sup>[141–142]</sup> Die ausgedehnten  $\pi$ -Systeme zeigen ausgeprägte intramolekulare Dispersionsschwellenwirkungen, die zu einer konformativen Isomerie mit einer Schmetterlings-artigen Dispersion-stabilisierten Struktur führen. Dies ist vermutlich erst beim Nonacen- $\sigma,\sigma$ -Dimer der Fall (Abbildung 7B), und schwer für typischerweise verwendete computerchemische Methoden in ausgewogener Weise zu beschreiben.<sup>[143]</sup> Bei immer längeren Aceneinheiten werden die paarweise additiven Dispersionsschwellenwirkungen der wechselseitig ausgerichteten Hälften irgendwann so stark, dass sie die Kosten der Verbiegung des Rings und der Pauli-Repulsion überwinden und das gestapelte Konformer womöglich favorisieren. Wie in Abschnitt 2.5 gezeigt (siehe Abbildung 16), ist diese Situation recht ähnlich derjenigen, wenn lange *n*-Alkanketten in eine Haarnadelstruktur gefaltet werden,<sup>[144]</sup> die ab einer gewissen Kettenlänge begünstigt ist. Wie zu erwarten ist die MP2-Methode gegenüber hochwertigen Theorien wenig geeignet, um solche  $\pi$ -gestapelten aromatischen Systeme zu beschreiben; DFT-Ansätze mit Dispersionskorrekturen sind dagegen eine bessere Wahl (-NL oder -D3; siehe oben). Daher ist zumindest in der Gasphase laut B3LYP-D3 die gestapelte Struktur stabiler als die offene (Abbildung 7B); die volloptimierte Struktur zeigt, dass die Aceneinheiten etwas versetzt sind und die maximale  $D_2$ -Symmetrie nicht erreicht wird.<sup>[143]</sup> Allerdings ergeben die Rechnungen auch, dass in (Benzol-)Lösung das offene Konformer begünstigt sein sollte und man derzeit nur über die Konformation im Festkörper spekulieren kann.

Ein faszinierendes Beispiel für die bemerkenswerte Stärke der Dispersionsschwellenwirkungen sind die außergewöhnlich stabilen einfach gebundenen Dimere der Diamantoide (Abbildung 8).<sup>[20]</sup> Diamantoide sind Nanometer-große, Diamant-artige Kohlenwasserstoffkäfige, die aus Flächenverbundenen Adamantanbausteinen bestehen.<sup>[145]</sup> Die Herstellung von Kohlenwasserstoffen mit außergewöhnlich langen C-C-Bindungen wird üblicherweise durch Einführung sterisch anspruchsvoller Gruppen realisiert.<sup>[146]</sup> Auch wenn diese nicht auf physikalischen Gesetzen beruhen,<sup>[147]</sup> gibt es



**Abbildung 8.** Einkristallstruktur des einfach gebundenen Tetramantan-Diamantan-Adduktes mit der derzeit längsten bekannten C-C-Bindung in einem Alkan; dennoch ist das Moleköl außergewöhnlich thermisch stabil. Graph rechts übernommen mit Genehmigung von Lit. [148]. Copyright (2003) American Chemical Society.

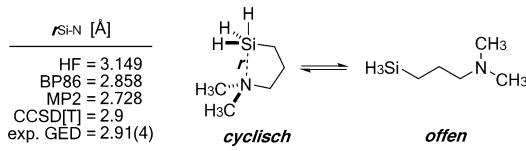
empirische Bindungslänge-Bindungsstärke-Korrelationen,<sup>[148]</sup> die üblicherweise exzellent für Kohlenwasserstoffe greifen: Von kurzen Bindungen denkt man, dass sie stärker sind als lange Bindungen,<sup>[149]</sup> wie bereits 1960 von Pauling<sup>[150]</sup> und später erneut beschrieben.<sup>[148]</sup> Die Herstellung einer Serie gekuppelter Diamantoid(hetero)dimere brachte im Falle des 2-(1-Diamantyl)[121]tetramantans (Abbildung 8, links) sterisch stark überfrachtete Strukturen mit außerordentlich langen zentralen C-C-Bindungen von bis zu 1.707 Å hervor. Dies ist die längste publizierte C-C-Bindung in einem reinen Alkan (längere C-C-Bindungen von bis zu 1.78 Å wurden für Strukturen mit Heteroatomen beschrieben<sup>[151]</sup>). Die meisten bisher synthetisierten, sterisch überfrachteten Alkane weisen C-C-Bindungslängen von bis zu 1.65 Å auf,<sup>[152]</sup> wobei diese wegen ihrer kurzen Halbwertszeiten als thermisch labil galten. Noch weiter sterisch überfrachtete Alkane galten zuvor als unmöglich, da die BDEs für C-C-Bindungen mit einer Länge > 1.65 Å empirisch auf etwa 41 kcal mol<sup>-1</sup> abgeschätzt wurden (Abbildung 8, rechts).<sup>[146, 148]</sup>

Dennoch sind die Diamantoiddimere thermisch sogar bei Temperaturen über 200°C sehr stabil, was im Gegensatz zur empirischen C-C-Bindungslänge-Bindungsstärke-Korrelation (Abbildung 8, rechts) steht: Sie liegen weit neben der Linie! Die außerordentliche Stabilisierung kommt von zahlreichen intramolekularen Dispersionswechselwirkungen der Wasserstoff-terminierten Diamant-artigen Oberfläche und der Tatsache, dass die nach C-C-Bindungsbruch gebildeten Radikale strukturell der Ausgangsgeometrie im undissoziierten Produkt ähneln;<sup>[20a, 153]</sup> Radikal-stabilisierende Effekte werden daher minimiert. Wenig überraschend sind nur jene Funktionale in der Lage, experimentelle Geometrien zu reproduzieren, die die Dispersionswechselwirkungen beschreiben können. Es wurde abgeschätzt, dass der Dispersionsbeitrag 30 kcal mol<sup>-1</sup> überschreitet,<sup>[20]</sup> d.h. etwa ein Drittel einer kovalenten C-C-Bindungsstärke erreicht.

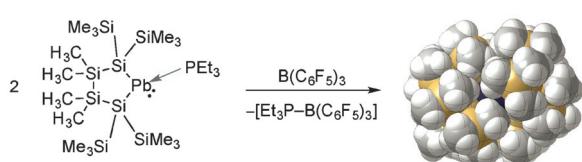
Die Stabilitäten anorganischer Strukturen beruhen oft auf der stabilisierenden Wirkung der LD, die von den umgebenden Kohlenwasserstoffeinheiten herröhrt. Wir werden kurz zwei Beispiele erläutern; es gibt derer viele. Beispielsweise führt die Reaktion eines Triethylphosphin-koordinierten, disilylierten Plumbylens (Schema 3) mit der starken Lewis-Säure B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> zur Abstraktion des Phosphinliganden und zur Bildung des entsprechenden Plumbylendimers.<sup>[154]</sup> Erstaunlicherweise enthält das Dimer Bleiatome mit verzerrter trigonaler sowie pyramidaler Koordination. Dies lässt vermuten, dass die Bleiatome lediglich durch eine Pb-Pb-Einfachbindung statt einer (formalen) Doppelbindung verknüpft sind. Diese Vermutung wird durch eine Natural-Bond-Orbi-

tal(NBO)-Analyse bekräftigt, und die Wiberg'sche Bindungsordnung ist sogar kleiner als eins (0.70). Die Pb-Pb-Bindung in der Kristallstruktur hat eine Länge von 3.06 Å und ist damit noch bedeutend länger als typische Pb-Pb-Bindungen, wie man sie etwa im Hexaphenyldiplumban findet ( $d(\text{Pb-Pb}) = 2.84 \text{ Å}$ ).<sup>[155]</sup> Daher kann die beobachtete Dimerisierung nicht anhand klassischer Orbital-basierter Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen erklärt werden und lässt eher auf eine Dispersions-induzierte Dimerisierung schließen. Diese Tatsache wird dadurch gestützt, dass die Bindungsenergie auf M06-2X-Niveau zu 26.5 kcal mol<sup>-1</sup> berechnet wurde, während das Dimer bei Verwendung des B3LYP-Funktionalen (zusammen mit einem double- $\zeta$ -Basissatz moderater Größe) ungebunden ist. Die Autoren schließen daher (und sehen vorher!), dass für viele metallorganische Verbindungen „*the contributions of attractive dispersion interactions between the experimentally often unavoidable large substituents are neglected although they might be decisive*“<sup>[154]</sup> {die Beiträge attraktiver Dispersionswechselwirkungen zwischen den experimentell oftmals unvermeidbar großen Substituenten vernachlässigt werden, obwohl sie entscheidend sein könnten}.

Cyclische und offene Konformere von *N,N*-Dimethylaminopropylsilan (Schema 4) wurden ausgiebig in der Gasphase, in Lösung und im festen Zustand untersucht.<sup>[156]</sup> Im Kristall tritt das Molekül ausschließlich in der cyclischen Form mit einer schwachen dativen Bindung auf, während ein



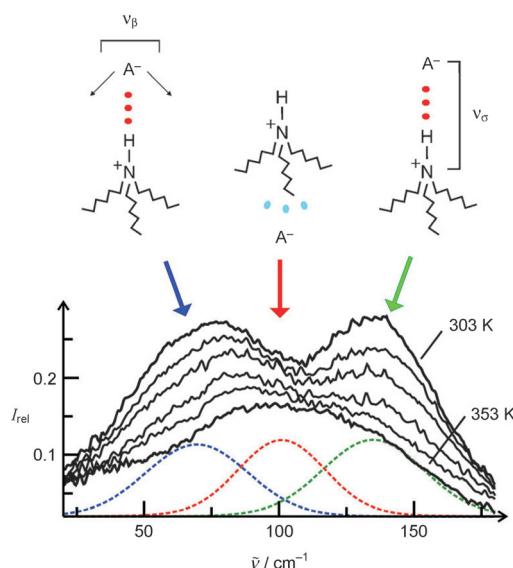
**Schema 4.** Gleichgewicht aus geschlossener und (mehreren) offenen Formen von *N,N*-Dimethylaminopropylsilan. Der berechnete Si-N-Abstand ( $r$ ) ist stark abhängig von der Handhabung der Elektronenkorrelation, und nur höchste theoretische Niveaus sind in der Lage, den experimentellen Wert zu reproduzieren.



**Schema 3.** Synthese eines Plumbylendimers, das nur infolge von LD stabil ist. Die Röntgenstruktur des Produkts ist in der vdW-Oberflächendarstellung gezeigt.

dynamisches Konformerengleichgewicht zwischen wenigstens drei offenen und einer cyclischen Form in der Gasphase besteht. Die Si-N-Bindungslänge ( $r_{\text{Si-N}}$ ), für die ein bindungskritischer Punkt in der Elektronendichte gefunden wurde, beträgt 2.91 Å, was mittels Gasphasenelektronenbeugung (GED) bestimmt wurde. Rechnungen auf verschiedenen Niveaus deuten an, dass  $r_{\text{Si-N}}$  entscheidend von der korrekten Behandlung der Elektronenkorrelation abhängt und zwischen 3.14 Å (HF) und 2.73 Å (MP2) streut. Nur die qualitativ hochwertige Coupled-Cluster-Theorie ist in der Lage, die experimentelle Bindungslänge in zufriedenstellender Weise zu reproduzieren. Die Autoren schließen, dass die schwache intramolekulare Anziehung nicht nur rein elektrostatisch ist, sondern auch entscheidend von der Dispersion beeinflusst wird. Eine Konsequenz ist, dass auch kleine Kräfte die Geometrie stark beeinflussen können, da der  $r_{\text{Si-N}}$ -Potentialtopf sehr flach ist.

Dispersionswechselwirkungen sind auch in Medien von Bedeutung, die von Coulomb-Kräften dominiert werden.<sup>[23b]</sup> In der protischen ionischen Flüssigkeit Trihexylammoniumtriflat,  $[(C_6H_{13})_3NH][CF_3SO_3]$ , können die Ionenpaare prinzipiell zwei verschiedene Arten von Wechselwirkungen aufweisen: Eine Wasserstoffbrücken-gebundene Struktur  $N^+ \cdots H \cdots A^-$  und eine, in der das Anion mit den Alkylgruppen über Dispersion wechselwirkt, wie in Abbildung 9 angedeutet. Spektren im fernen Infrarot bei 303 K weisen Banden bei  $\tilde{\nu} = 70$  und  $130\text{ cm}^{-1}$  auf, die charakteristisch für Wasser-



**Abbildung 9.** Temperaturabhängige Spektren im fernen Infrarot der protischen ionischen Flüssigkeit  $[(C_6H_{13})_3NH][CF_3SO_3]$ , die einen Übergang von hauptsächlich Wasserstoffbrücken-gebundenen zu Dispersions-gebundenen Strukturen zeigen, wenn die Temperatur erhöht wird. Reproduziert aus Lit. [23b].

stoffbrücken-gebundene Ionenpaare sind und zu Winkeldeformations- bzw. Streckschwingungen gehören. Wenn man nun die Temperatur erhöht, verschwinden diese beiden Banden auf Kosten einer neuen bei  $\tilde{\nu} = 100\text{ cm}^{-1}$ . DFT-Rechnungen helfen bei der Zuordnung dieser Bande, die wohl eine Konsequenz der Dispersions-getriebenen Wechselwirkung auf der Rückseite der N-H-Bindung ist. Eine relative Quantifizierung zeigte, dass das Dispersions-gebundene Ionenpaar nur um  $8.2\text{ kcal mol}^{-1}$  weniger stabil ist als das Wasserstoffbrücken-gebundene. Dieses Ergebnis kann nur dann theoretisch reproduziert werden, wenn die LD explizit in der DFT-Rechnung berücksichtigt wird. Außerdem demonstriert dieser Fall, dass Dispersion weniger temperatur-abhängig ist als Dipol-dominierte Wechselwirkungen.

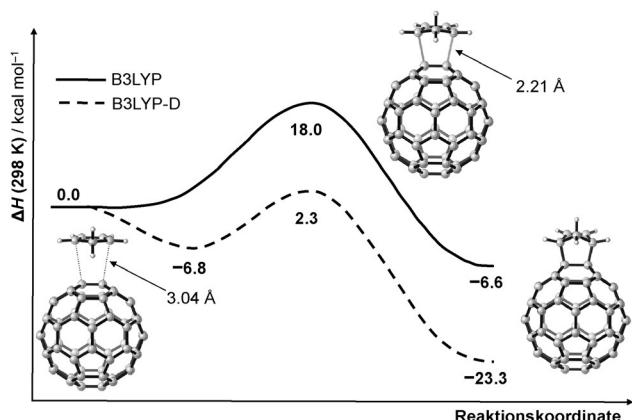
Eine weitere prominente zwischenmolekulare Wechselwirkung ist die Halogenbindung,<sup>[157]</sup> die eine Unterart der  $\sigma$ -Loch-Wechselwirkungen ist.<sup>[158]</sup> Das Konzept des  $\sigma$ -Lochs wurde eingeführt, um die Kontroverse aufzulösen, dass elektronegative Halogenatome attraktive nichtkovalente Wechselwirkungen mit Lewis-basischen Atomen eingehen können.<sup>[159]</sup> Als Konsequenz daraus können zwei formal negativ polarisierte Atome attraktiv wechselwirken. Dazu

müssen Halogenatome Regionen positiven Potentials aufweisen, die ihren kovalenten Bindungen gegenüberliegen. Je nach Art der beteiligten Atome und Moleküle kann die Dispersion einen wichtigen Beitrag zur Bindung leisten. Für prototypische Monohalogenmethan-Formaldehyd-Komplexe zeigt eine SAPT-Analyse, dass die LD im Falle des Chlorids und des Bromids 50–60 % der Wechselwirkung ausmacht.<sup>[160]</sup> Für Methyliodid dominiert wieder die Elektrostatisik, da größere Halogene größere  $\sigma$ -Löcher zulassen. Fluorierung erhöht den elektrostatischen Charakter der Bindung durch den polarisierenden Charakter des Fluors und dessen geringer Polarisierbarkeit. Trotz der Bedeutung der LD scheint die elektrostatische Komponente weitgehend die Geometrie dieser Assoziate zu bestimmen.

### 2.3. Dispersionseffekte und chemische Reaktivität

Die LD spielt auch bei der Reaktivität und Selektivität chemischer Reaktionen eine entscheidende Rolle. Die explizite Berücksichtigung von Dispersionseffekten verbessert generell die Fähigkeit einer quantenchemischen Methode, chemische Reaktivität zu beschreiben.<sup>[42b]</sup> Es wird allgemein angenommen, dass die Einführung sterisch anspruchsvoller Kohlenwasserstoffgruppen die Reaktivität eines chemischen Systems hemmt. Dennoch sind solche Gruppen auch DEDs, was zur Folge hat, dass die Wechselwirkung mit einem anderen Molekül in einem bestimmten Abstand attraktiv ist. Die Idee, dass LD chemische Reaktionen beschleunigen kann, wurde bereits 1964 bei der Beschreibung der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten nukleophiler Substitutionsreaktionen in *ortho*-substituierten Benzylchloriden dargelegt.<sup>[161]</sup> Unter der Annahme, dass die LD zwischen dem Nukleophil und den Substituenten in *ortho*-, nicht aber in *para*-Position wichtig sei, waren die Autoren in der Lage, den Dispersionsbeitrag zur Reaktionsgeschwindigkeit experimentell abzuschätzen, und korrelierten diesen experimentellen Wert mit einem Wert, der mithilfe von Londons klassischer Dispersionsgleichung berechnet wurde.

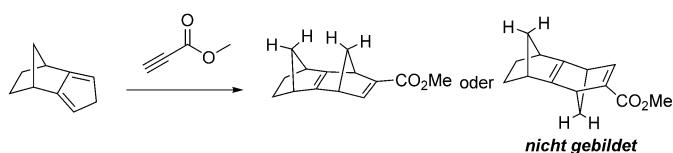
Dispersionskorrekturen können die Form der Energiehyperfläche verändern<sup>[162]</sup> und oft auch die Aktivierungsbarrieren signifikant herabsetzen, besonders im Falle bimolekularer Reaktionen.<sup>[48b, 163]</sup> Kürzlich wurde sogar festgestellt, dass „the TSs of pericyclic reactions may partly be viewed as dispersion-bound“<sup>[164]</sup> {die Übergangszustände pericyclischer Reaktionen als teilweise Dispersions-gebunden angesehen werden können}, da das Verhalten zahlreicher Methoden demjenigen bei der Beschreibung nichtkovaler Wechselwirkungen ähnelt. Im Falle der Diels-Alder-Reaktion von  $C_{60}$  mit Cyclopentadien (Abbildung 10) konnte gezeigt werden, dass nur bei Hinzunahme einer Dispersionskorrektur zum B3LYP-Funktional ein Reaktantenkomplex lokalisiert werden konnte und dass die relative Energie des Übergangszustandes um  $16\text{ kcal mol}^{-1}$  herabgesetzt wird.<sup>[48b]</sup> Die LD verändert auch die Stabilitäten von Reaktantenkomplexen in konkurrierenden Diels-Alder-Reaktionen und beeinflusst dabei eher die Reaktionsgeschwindigkeiten als die Selektivitäten.<sup>[165]</sup>



**Abbildung 10.** Bei der expliziten Berücksichtigung der LD (mit „-D“ bezeichnet) bei der DFT-Beschreibung einer Diels-Alder-Reaktion von  $C_{60}$  mit Cyclopentadien ändert sich das Reaktionsprofil grundlegend: Nur dann kann ein Anlagerungskomplex der Ausgangsverbindungen lokalisiert werden, und der Übergangszustand ist um  $16 \text{ kcal mol}^{-1}$  stabiler.

Solch extreme Korrekturen sind nötig, um die DFT-Rechnungen mit dem Experiment in Einklang zu bringen. In ähnlicher Weise wurde gezeigt, dass bei der Diels-Alder-Reaktion von Pentacen mit  $C_{60}$  die Höhe der Barriere nur wenig beeinflusst wird, wenn in 6- und 13-Position zwei sperrige 2-Trimethylsilylethinylstoffe eingeführt werden.<sup>[166]</sup> DFT-Rechnungen lassen sogar darauf schließen, dass die Übergangszustandsenergie um  $1.2 \text{ kcal mol}^{-1}$  durch die attraktive Wechselwirkung der Silylgruppen mit dem Buckyball gesenkt wird. Interessanterweise konstatieren die Autoren, dass diese Wechselwirkung attraktiv im Übergangszustand ist, aber zu einer ungünstigen Bindungsdehnung im Produkt und damit zu einer insgesamt destabilisierenden sterischen Hinderung führt. Dies könnte eine eher allgemeingültige Schlussfolgerung sein, wenn man sich vor Augen führt, dass die wechselwirkenden Atome in den Übergangszuständen von Additionen oder Fragmentierungen etwas weiter voneinander entfernt sind und damit eher im bindenden Regime des vdW-Potentials liegen.

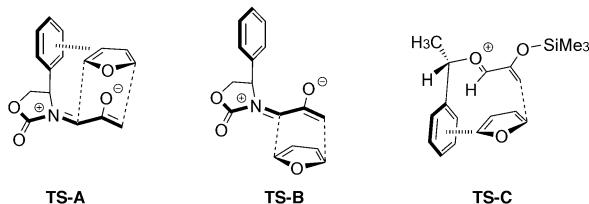
„Sterische Anziehung“ ist ebenfalls erkennbar bei der Diels-Alder-Reaktion von Isodicyclopentadien und Methylpropiolat oder Acrylat (Schema 5).<sup>[167]</sup> Hier bildet sich ausschließlich das formal stärker gehinderte *syn*-Produkt, was sehr ungewöhnlich für die gut untersuchten Norbornylsysteme ist. Die Autoren mutmaßen, dass die sterische Anziehung des Dienophils durch die Ethylenbrücke infolge stärkerer LD größer ist als jene durch die Methylenbrücke. Diese Hypothese wartet allerdings immer noch auf Verifizierung.



**Schema 5.** Diels-Alder-Reaktion von Isodicyclopentadien mit Methylpropiolat unter ausschließlicher Bildung des *syn*-Produktes.

Wenn die Kontakte zwischen DEDs in Übergangszuständen attraktiv sein können, folgt daraus logischerweise, dass es im Prinzip möglich ist, die Selektivität einer Reaktion mittels LD zu kontrollieren. Eine sehr ähnliche und mittlerweile akzeptierte Idee ist die der durch hydrophobe Wechselwirkungen gesteuerten organischen Synthese,<sup>[168]</sup> wenn Reaktionen z.B. in Wasser durchgeführt werden.<sup>[169]</sup> Bei derartigen Reaktionen sind diejenigen Übergangszustände favorisiert, bei denen die hydrophoben Wechselwirkungen maximal sind.<sup>[169b]</sup> Zwar ist der größte Beitrag zum hydrophoben Effekt entropisch, jedoch gibt es Hinweise, dass die Dispersion hier nicht zu unterschätzen ist. Beispielsweise wurde in einem Konkurrenzexperiment bevorzugt die Epoxidierung eines 2-Naphthyl-substituierten Olefins in Wasser beobachtet, wobei die Selektivität nur wenig schlechter war als in einem formal nichthydrophoben Lösungsmittel (Isopropylalkohol/Wasser 1:1), was darauf schließen lässt, dass auch nichthydrophobe Wechselwirkungen von Bedeutung sind.<sup>[169b, 170]</sup>

Es ist schon länger bekannt, dass aromatische Stapelwechselwirkungen als Kontrollelemente für die stereoselektive organische Synthese genutzt werden können.<sup>[171]</sup> Eines der lehrreichsten Beispiele nutzt chirale Oxazolidinone für eine [4+3]-Cycloaddition zwischen Oxallyl- und Furanderivaten.<sup>[172]</sup> In diesem Fall war die ursprüngliche Idee, eine reaktive Seite durch sterische Hinderung zu schützen, wobei genau der gegenteilige Effekt experimentell beobachtet wurde. DFT-Rechnungen zeigen, dass nur Strukturen, bei denen die C-O-Bindungen antiparallel orientiert sind (wie in den Übergangszuständen TS-A und TS-B; Abbildung 11),



**Abbildung 11.** Übergangszustandsgeometrien von [4+3]-Cycloadditionen, bei denen die formal sterisch anspruchsvolleren Orientierungen aufgrund attraktiver CH- $\pi$ -Wechselwirkungen günstiger sind.

energetisch günstig sind, selbst in Gegenwart von  $ZnCl_2$  als Lewis-Säure. Nimmt man diese Konformation der Oxazolidinon-substituierten Oxallyle als gesetzt, so gibt es zwei Möglichkeiten für das Furan sich anzunähern, nämlich über die abgeschirmte oder über die offene Seite der Oxallyleinheit. Dispersions-korrigierte DFT-Rechnungen sagen aus, dass der sterisch anspruchsvollere TS-A mit einer um  $2 \text{ kcal mol}^{-1}$  niedrigeren Barriere einhergeht als TS-B, was auf attraktive CH- $\pi$ -Wechselwirkungen zurückzuführen ist, die in TS-B nicht vorhanden sind. Dies steht im Gegensatz zu Einschätzungen, denen zufolge die Selektivität allein mit sterischer Hinderung assoziiert ist.<sup>[171]</sup>

Der gleichen Argumentation kann bei einer weiteren [4+3]-Cycloaddition von Hoffmann,<sup>[173]</sup> die computermäßig erneut aufgerollt wurde, gefolgt werden.<sup>[174]</sup> Hier

addiert das Furan in einem zweistufigen Prozess an ein chirales Alkoxyalkoxyallylkation. Die bevorzugte Übergangsstruktur TS-C ist nachvollziehbar im Sinne einer Balance aus zwei sterischen Wechselwirkungen: Erstens wird der Alkoxy-substituent so orientiert, dass die sterische Wechselwirkung mit dem Wasserstoff des Allylkations minimal wird (analog zu einer 1,3-Allylspannung), und zweitens bestimmen attraktive CH- $\pi$ -Kontakte die Seite des reaktiven Angriffs. Die Selektivität für den sterisch anspruchsvolleren Übergangszustand wird sogar erhöht, wenn der Phenylring durch eine 2-Naphthylgruppe ersetzt wird, was zu quantitativer Diastereoselektivität im Produkt führt; dies ist so durch klassische, rein sterisch-repulsive Argumente nicht erklärbar.

Reaktionen, die die LD als kontrollierendes Element nutzen, befinden sich noch in frühen Stadien. Bisher sind nur Beispiele bekannt, die  $\pi$ - $\pi$ - und  $\sigma$ - $\pi$ -Wechselwirkungen als Kontrollelemente nutzen. Es sollte ebenfalls möglich sein, attraktive  $\sigma$ - $\sigma$ -Wechselwirkungen zu nutzen, um Übergangszustände gegenüber solchen zu stabilisieren, die diese Wechselwirkung nicht aufweisen. Um diese Strategie voranzutreiben, ist es wichtig, rigide DEDs zu verwenden, die nur eine eingeschränkte Konformationsfreiheit haben, da begünstigende enthalpische Effekte schnell durch entropische aufgewogen werden. Dies lässt großen Raum für die Entwicklung eines neuartigen Designs chemischer Reaktionen, das unser derzeitiges Verständnis chemischer Reaktivität auf die Probe stellen wird.

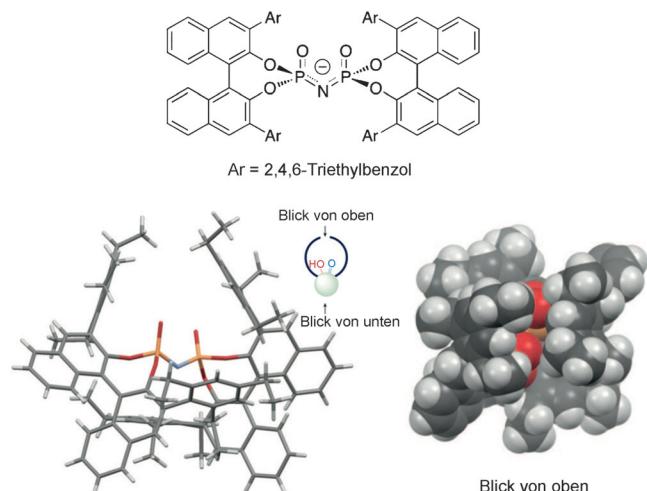
#### 2.4. Katalyse: Abwägung von sterischer Repulsion und Dispersionsstabilisierung im Übergangszustand

Es gibt viele Hinweise darauf, dass die Dispersion eine wichtige Rolle in der Katalyse spielt, besonders da kleine Energieunterschiede in stereoselektiven Übergangsstrukturen zu großen Änderungen in der chemischen Selektivität führen. Viele kleine Moleküle katalysieren Reaktionen mit hoher Stereoselektivität, die sonst nur mit großen Enzymen assoziiert wird. Da Übergangszustände, mit typischerweise geschwächten Bindungen, oft polarisierbarer sind als die Reaktanten, sind sie auch empfindlicher für Dispersionseffekte – eine Tatsache, die in der Katalyse weitgehend unerforscht ist.<sup>[175]</sup> In ähnlicher Weise darf man schlussfolgern, dass jede desolvatisierte aktive Tasche (z.B. eines Enzyms) polarisierbarer ist als das nur wenig polarisierbare Wasser und damit stärker mit dem Übergangszustand dispersiv wechselwirken kann,<sup>[175]</sup> was zu sehr effektiver Übergangszustandsstabilisierung und damit Katalyse führt.

Während allgemein gilt, dass Enzyme Reaktionen beschleunigen und Selektivität durch kooperative Stabilisierung des Übergangszustands vermitteln, nimmt man an, dass kleine, chirale, molekulare Katalysatoren Enantioselektivität durch die sterische Destabilisierung aller Reaktionspfade bis auf einen bewirken. Dieses allgemein verwendete Konzept hat den Nachteil, dass es schwierig ist, den sterischen Anspruch einer funktionellen oder zusätzlichen Gruppe im Übergangszustand vorauszusehen, was einer der Hauptgründe dafür ist, dass rationales Katalysatordesign noch keine Standardprozedur ist. Da es generell einfacher ist, eher at-

traktive als repulsive Wechselwirkungen abzuschätzen, wäre die Quantifizierung der energetischen DED-Beiträge sehr wünschenswert für die differenzielle Übergangszustandsstabilisierung. Diese Idee wurde bisher noch nicht systematisch bearbeitet. Wenn man bedenkt, dass die Lennard-Jones-artigen Abstandsabhängigkeiten der repulsiven ( $1/R^{12}$ ) und attraktiven ( $1/R^6$ ) sterischen Wechselwirkungen eher verschieden sind, dann muss jede lose gebundene Übergangsstruktur von der langreichweiten Komponente dominiert werden.

Jacobsen und Burns betonten, dass „*Electrostatic attraction alone is not sufficient to impose the required level of order, because it is direction-independent. This problem could be overcome by incorporating other features into the catalyst, to allow it to orient the charged substrate through attractive, non-covalent interactions ...*“<sup>[176]</sup> {... elektrostatische Attraktion allein nicht ausreichend ist, um den benötigten Grad der Ordnung zu erzeugen, da diese richtungsunabhängig ist. Dieses Manövo könnte überwunden werden, indem andere Merkmale in den Katalysator integriert werden, die es erlauben, das geladene Substrat durch attraktive, nichtkovalente Wechselwirkungen auszurichten}. Diese Aussage stammt aus einer Besprechung der Arbeit von Čorić und List über die enantioselektive Spirocetalisierung mit einer räumlich eingeschränkten Brønsted-Säure (Abbildung 12),



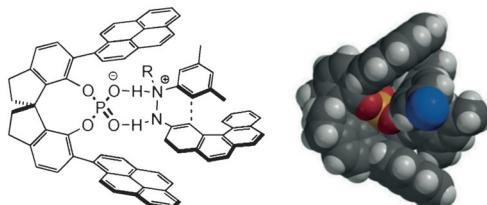
**Abbildung 12.** „Räumlich einschränkender Brønsted-Katalysator“, der auch aufgrund stabilisierender Dispersionswechselwirkungen als strukturell gut definiert verstanden werden könnte, wie im vdW-Oberflächenbild rechts offenkundig wird.<sup>[177]</sup> Wiedergabe aus Lit. [177] mit Genehmigung von Macmillan Publishers Ltd, Copyright 2012.

die dazu gedacht ist, möglichst wenig Platz für das Substrat zu lassen und damit hohe Enantioselektivität zu erreichen.<sup>[177]</sup>

Ein genauerer Blick auf die vdW-Oberfläche des Katalysators (Abbildung 12, raumfüllendes Modell rechts) zeigt, dass eine alternative Interpretation, die sich auf Dispersionsstabilisierung des Katalysators und der Katalysator-Substrat-Struktur beruft, nicht unvernünftig ist, wenn man die idealen Abstände von  $\sigma$ - und  $\pi$ -Oberflächen bedenkt. Gleichermassen wurden Größeneffekte und die Bedeutung schwacher Wechselwirkungen für das Ligandendesign in der

Übergangsmetallkatalyse bereits angemerkt.<sup>[178]</sup> Diese wurden sowohl sterischer Hinderung als auch attraktiven  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zugeschrieben.<sup>[179]</sup>

List et al. argumentierten in ähnlicher Weise bei der organokatalytischen, enantioselektiven Herstellung von Aza-helicen-en durch einen aus 1,1'-Spirobiindan-7,7'-diol (SPINOL) abgeleiteten Phosphorsäurekatalysator mit ausgeprägter Helizität (Abbildung 13).<sup>[180]</sup> Dieses schöne Bei-



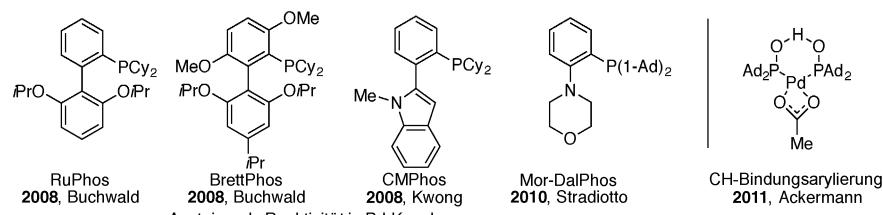
**Abbildung 13.** „Räumlich passender Brønsted-Katalysator“, der die komplementäre Übergangsstruktur durch Dispersionswechselwirkungen stabilisiert. Ein raumfüllendes vdW-Modell des Katalysators mit Enhydrazinintermediat (rechts).<sup>[180]</sup>

spiel einer Fischer-Indol-Synthese aus entsprechend substituierten Hydrazinen und polyaromatischen Ketonen verlangte nach der langreichweiten Kontrolle der stereochemischen Orientierung beider Substrate durch den Katalysator, der speziell entwickelt wurde, damit die ausgedehnten  $\pi$ -Flächen des Pyrens mit denjenigen der Reaktanten wechselwirken können. Da der Spirokatalysator selbst helikal ist, kann er seinen Chiralitätssinn direkt auf die bevorzugte komplementäre Übergangsstruktur übertragen (Abbildung 13). Die Autoren konnten durch Ersetzen der Pyrene eine klare Größenselektivitätskorrelation nachweisen, was die Validität des Konzepts nahelegt.

Das grundsätzliche Problem mit dem „sterischen Argument“ ist, dass die Reaktivität eines Systems bei zunehmender sterischer Überfrachtung erwartungsgemäß sehr stark reduziert würde, während die Selektivität gleichzeitig steigen sollte. Eigenartigerweise steigt in der Übergangsmetallkatalyse die Reaktivität oft mit steigendem sterischem Anspruch, wie es in der folgenden Feststellung zum Ausdruck kommt: „*Increased steric bulk on the ligand that buries the metal deep within its fold has been linked to heightened reactivity in cross-coupling procedures*“<sup>[181]</sup> {Erhöhter sterischer Bedarf im Liganden, der das Metall tief in seinem Schoß vergräbt, wurde mit einer erhöhten Reaktivität in Kreuzkupplungen in Verbindung gebracht}. Das wurde für eine Reihe von sterisch immer anspruchsvolleren Phosphinliganden in Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen gezeigt (Abbildung 14).<sup>[182]</sup> Die lange Liste von Deskriptoren und Gleichungen zur Bestimmung sterischer Parameter wie des Tolman'schen Kegelwinkels für Phosphinliganden<sup>[183]</sup> schließt Parameter für die Dispersion nicht ein. Dies röhrt von unserem klassischen Verständnis molekularer Strukturen her, das

sich aus dem sehr erfolgreichen Ansatz der Molekülmechanik entwickelt hat, bei dem ein wesentlicher Optimierungsparameter die Minimierung der sterischen Spannung (steric strain) ist, was nicht unbedingt ein ausgewogenes Bild der Effekte sterisch anspruchsvoller Substituenten und der Repulsivität von Liganden liefert.<sup>[184]</sup> Eine neue Sichtweise, die auch attraktive Dispersionswechselwirkungen einschließt, würde ein fortgeschrittenes Design von Katalysatoren ermöglichen. Dies erfordert einen viel besseren Überblick über die Auswirkungen großer DEGs in den typischen Ligandenfamilien.

In den letzten Jahren haben sich Übergangsmetall-katalysierte C-X-Bindungsfunktionalisierungen ( $X = \text{H}$ , Hal,  $\text{B}(\text{OR})_2$  usw.) zu vielversprechenden Alternativen für konventionelle Kreuzkupplungsreaktionen unter Verwendung sehr empfindlicher metallorganischer Reagentien entwickelt.<sup>[185]</sup> Wiederum ermöglicht der sterisch sehr anspruchsvolle Adamantylsubstituent in  $(1\text{-Ad})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$ , das eine luft- und feuchtigkeitsstabile Ligandenvorstufe für Ru- und Pd-katalysierte direkte Arylierungen ist, eine effiziente Katalyse (Abbildung 14).<sup>[182b, 186]</sup> Nachgewiesenermaßen führen die

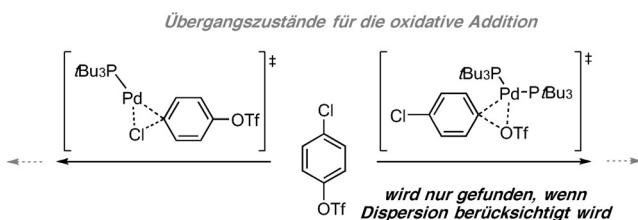


**Abbildung 14.** Phosphinliganden in Pd-katalysierten Reaktionen als Beispiel für die schwerlich eingängige Vorstellung, dass erhöhte Sperrigkeit zu höherer Aktivität und auch Selektivität führt. Cy = Cyclohexyl.

verstärkten Dispersionswechselwirkungen im Liganden zu einer besseren Selbstassoziation des Katalysators oder des Katalysator-Substrat-Komplexes. Dieses und verwandte Katalysatorsysteme (wie Bellers äußerst erfolgreiche Adamantyl-substituierte CataCXium-Phosphinliganden)<sup>[187]</sup> sollten systematisch durch eine Reihe von Liganden für C-X-Bindungsfunktionalisierungen untersucht werden. Das verbesserte Verständnis der Ligandenwechselwirkungen wird den Boden für selektivere Katalysatoren aus unsymmetrisch substituierten, chiralen Liganden(vorstufen) bereiten.

Zwei bemerkenswerte Beispiele kommen aus detaillierteren computerchemischen Studien von Dispersionseffekten auf Pd-katalysierte Reaktionen mit sehr sperrigen Metall-Phosphinligandsystemen wie  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ <sup>[188]</sup> sowie auch  $[\text{Pd}(\text{PrBu}_3)_2]$  und  $[\text{Pd}(\text{P}(i\text{Pr})\text{tBu}_2)_2]$ .<sup>[162]</sup> Für das  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ -System und seine niedriger koordinierten Kongenere mit nur ein bis drei Phosphinliganden hat die Hinzunahme von Dispersionswechselwirkungen zu den Standard-B3LYP-Rechnungen eine enorme Auswirkung auf die Ligandendissoziationsenergien und bringt diese in viel bessere Übereinstimmung mit dem Experiment; die Dispersionskorrekturen betragen bis zu  $37 \text{ kcal mol}^{-1}$ .<sup>[188]</sup> Dies ist ebenfalls in besserer Übereinstimmung mit der allgemeinen Beobachtung, dass

solche Pd<sup>0</sup>-Komplexe vorwiegend zweifach koordiniert vorliegen. Der vorhergesagte Mechanismus ändert sich bei Hinzunahme eines Dispersionsterms im computerchemischen Ansatz in Studien zur konkurrierenden oxidativen Addition einer C-Cl- und C-O-Bindung von 4-Chlorphenyltriflat (Schema 6). Dies führte zu zwei wesentlichen Schlussfolgerungen:



**Schema 6.** Modellreaktion zum Studium der Übergangsstrukturen der oxidativen Addition mit sterisch anspruchsvollen Phosphinliganden mit und ohne Berücksichtigung von Dispersionskorrekturen (D) im DFT-Ansatz. Man beachte, dass die zweifach koordinierte Übergangsstruktur nur mit DFT-D lokalisiert werden konnte, was die Betrachtung eines vorher nicht beachteten mechanistischen Szenarios ermöglichte.<sup>[162]</sup>

rungen: Dispersion muss zur Lokalisierung sehr sperriger Übergangsstrukturen wie derjenigen für die oxidative Addition mit [Pd<sup>0</sup>(P*i*Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] hinzugezogen werden, und LD kontrolliert die Selektivität von Mono- gegenüber Bisphosphin-koordinierten Reaktionspfaden.<sup>[162]</sup> Bemerkenswerterweise beläuft sich die Dispersionskorrektur für die differenzielle freie Aktivierungsenergie ( $\Delta\Delta G^\ddagger$ ) auf unglaubliche 30 kcal mol<sup>-1</sup> sogar unter Einbeziehung modernster Techniken zur Berücksichtigung der Solvatation.

Auf dem Gebiet der stereoselektiven Übergangsmetallkatalyse wächst das Interesse an der Nutzung nichtkovalerter Wechselwirkungen für das Design pseudo-zweizähniger Liganden rapide. Einzähnige Liganden wurden entwickelt, die in der Lage sind, sich durch Wasserstoffbrücken oder Metallverbrückte koordinative Bindung selbst zu organisieren.<sup>[189]</sup> Bis heute ist die Einbeziehung von Dispersionswechselwirkungen für rationales Ligandendesign eher schwierig. Während es zahlreiche Studien zur Quantifizierung von Wasserstoffbrücken,  $\pi$ - $\pi$ -Stapelung und CH- $\pi$ ( $\sigma$ - $\pi$ )-Wechselwirkungen und deren Lösungsmittelabhängigkeiten gibt,<sup>[190]</sup> wurde bisher kein konzeptioneller Ansatz zur experimentellen Bestimmung des Beitrags nichtkovalerter Ligand-Ligand-Wechselwirkungen zu Übergangsmetallkomplexen präsentiert. Ein solcher Versuch ergibt sich aus Studien über die Aggregation von Phosphoramidit-Übergangsmetallkomplexen, die unabhängig vom Übergangsmetall ist und damit ausschließlich von der Ligandenstruktur bestimmt wird.<sup>[191]</sup> Eine andere Studie setzt die DED-Größe in Bezug zur katalytischen Aktivität in Palladium-katalysierten Sonogashira-Reaktionen, wobei die Aktivität steigt, wenn Adamantan mit Diamantan in den entsprechenden Imidazoliumsalzen ersetzt wird, aus denen Carbenliganden durch In-situ-Deprotonierung generiert werden.<sup>[192]</sup>

Ein bemerkenswertes Beispiel kommt aus der Noyori-Gruppe, die den Ursprung der Enantioselektivität in Transferhydrierungen aromatischer Carbonylverbindungen mit

chiralen  $\eta^6$ -Aren-Ruthenium(II)-Komplexen mit attraktiven CH- $\pi$ -Wechselwirkungen in den diastereoselektiven Übergangszuständen in Bezug setzen: „... the enantioselectivity originates not only from the chiral geometry of the five-membered chelate ring but also from the CH/ $\pi$  attractive interaction between the  $\eta^6$ -arene ligand and the carbonyl aryl substituent, instead of conventional nonbonded repulsion ...“<sup>[193]</sup> {... die Enantioselektivität stammt nicht nur aus der chiralen Geometrie des fünfgliedrigen Chelatrings, sondern auch aus der attraktiven CH- $\pi$ -Wechselwirkung zwischen dem  $\eta^6$ -Aren-Liganden und dem Arylsubstituenten des Carbonyls, anstatt aus der konventionellen nichtbindenden Repulsion}. Diese Feststellung führte zur allgemeinen Schlussfolgerung, dass Arylsubstituenten im Katalysator essenziell für die Reduktion aromatischer Aldehyde und Ketone sind, weshalb die Autoren dazu ermutigen, den Ursprung der Selektivität und Reaktivität in vielen anderen Metall-katalysierten Reaktionen erneut zu betrachten.

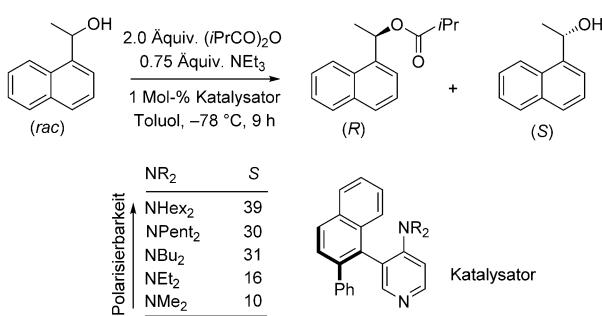
Ein Gebiet der Ligandenentwicklung, auf dem die LD sehr wahrscheinlich großen Einfluss haben wird, betrifft Oxidationen wie die katalytische enantioselektive Epoxidierung unfunktionalisierter oder nichtkonjugierter terminaler Olefine, was wegen der Abwesenheit polarer Gruppen in der Nähe der reaktiven Doppelbindung eine anspruchsvolle Aufgabe ist. Jede Feineinstellung des Katalysators muss sich daher vornehmlich auf Dispersionswechselwirkungen zwischen Ligand und Substrat konzentrieren. Solche Reaktionen zeigen Potenzial für großtechnische Oxidationsprozesse, für die unkritische Ansätze gebraucht werden.<sup>[194]</sup> Bisher sind die so genannten Ti-Salalen-Komplexe<sup>[195]</sup> die enantioselektivsten Oxidationskatalysatoren. Ein besonderer Bereich der Forschung könnte daher die Verringerung der Komplexität des ursprünglichen Katalysators hin zu einfacheren Motiven sein, die bereits die gleiche oder eine bessere Leistung als der komplexe Ausgangskatalysator gezeigt haben.<sup>[196]</sup> Dieses Konzept wird unterstützt vom Erfolg der Disalenliganden mit Indium als Metallzentrum und R=R'=tert-Butyl bei der Lactidpolymerisierung.<sup>[197]</sup>

Die Bedeutung intramolekularer LD für enantioselektive organokatalytische Reaktionen wurde kürzlich demonstriert,<sup>[198]</sup> und es wurde gezeigt, dass es sogar in kurzen Peptiden mit vielen polaren Bindungen für ionische Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken immer noch einen signifikanten Effekt der LD gibt, entweder durch die Bildung einer bestimmten Katalysatorstruktur oder durch deren Beitrag zur Substraterkennung.<sup>[199]</sup> Dieser Ansatz war wichtig bei der Nutzung unpolarer Reaktanten für organokatalytische Reaktionssequenzen,<sup>[200]</sup> die in Gegenwart kleiner Peptid-Multikatalysatoren als Modelle für kleine Enzyme zu enantiomerenreinen Produkten führen.<sup>[201]</sup> Die Verbindung zwischen der Katalyse mithilfe kleiner Moleküle und der enzymatischen Katalyse in der asymmetrischen Katalyse wurde auf der Basis attraktiver nichtkovalerter Wechselwirkungen hergestellt.<sup>[202]</sup> Wie auch in Enzymen sind diese nichtkovalenten Wechselwirkungen (also Wasserstoffbrücken, Dipol-Dipol-, Dispersions- und andere Wechselwirkungen) allgemein schwächer, weniger abstandsabhängig, weniger gerichtet und eher entropie- als enthalpiekontrolliert.<sup>[202,203]</sup> Es gibt also offensichtliche Parallelen, z.B. bei der Oxyanionstabilisierung.

sierung<sup>[202b, 204]</sup> und bei der hydrophoben Verstärkung nicht-kovalenter Organokatalyse in wässrigen Medien.<sup>[168]</sup>

Organokatalysatoren sind besonders gut geeignet für die Untersuchung von Dispersionseffekten, da kein hochpolarisieretes und polarisierendes Metallzentrum vorhanden ist und daher alle verbleibenden Wechselwirkungen eine wichtigere relative Rolle spielen. Einige erste Untersuchungen in diese Richtung sind bereits unternommen worden, beispielsweise bei der asymmetrischen Transferhydrierung von Ketiminen, die sehr empfindlich mit Formyl-Prolinamid-Katalysatoren mit sterisch anspruchsvollen DEDs in der Peripherie wechselwirken.<sup>[205]</sup> Es wurde bereits früher festgestellt, dass solche Katalysatoren sowohl durch Wasserstoffbrücken als auch durch  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen agieren<sup>[206]</sup> (die wir hier unter Dispersionseffekten zusammenfassen).

In ähnlicher Weise fand man heraus, dass die Hinzunahme von Dispersionseffekten in einer kombinierten experimentellen und computerchemischen Studie über die kinetische Racematspaltung sekundärer Alkohole mit einer systematischen Serie von Dimethylaminopyridin(DMAP)-Derivaten nicht nur die Übereinstimmung gemessener und berechneter Barrieren verbessert, sondern sogar nötig ist, um die Bevorzugung eines bestimmten Katalysators zu erklären.<sup>[207]</sup> Dies wird sofort bei Betrachtung der steigenden S-Werte klar ( $S = k(R)/k(S)$ )<sup>[208]</sup>, die mit steigender Lipophilie des Katalysators bei der Isobutyrylierung mit atropisomeren DMAP-artigen Katalysatoren steigen (Schema 7).



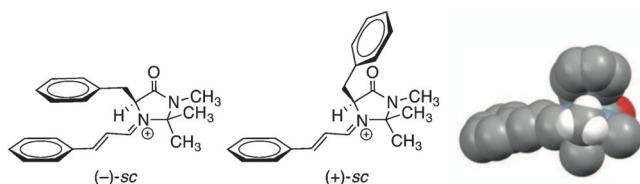
**Schema 7.** Isobutyrylierung eines sekundären Alkohols mit einem atropisomeren, aus DMAP abgeleiteten Katalysator mit unterschiedlichen R-Gruppen am sekundären Amin: Die Selektivität  $S$  dieser kinetischen Racematspaltung erhöht sich mit der Größe/Polarisierbarkeit von R.

Man ist leicht versucht zu schlussfolgern, dass die Kombination aus lipophilem Anhydrid mit lipophilen R-Gruppen der Schlüssel zur Selektivität ist, die dann im Wesentlichen auf die typische Dispersionseffektur zurückzuführen wäre. Dispersion und elektrostatische Wechselwirkungen können komplementär oder kompetitiv sein und einen reaktiven Pfad gegenüber einem anderen in stereoselektiven Acylierungsreaktionen favorisieren; dies kann dann als Designelement verwendet werden.<sup>[209]</sup> Diese „attraktive Wechselwirkung“ beim Katalysatordesign, die ursprünglich für katalysierte Diels-Alder-Reaktionen formuliert wurde,<sup>[210]</sup> wurde in den frühen 1990ern gezeigt. Hier wurde ebenfalls eine kinetische Racematspaltung mit

DMAP-Katalysatoren mit weiter entfernten stereogenen Zentren genutzt, die das Substrat dynamisch durch einen Induced Fit wie bei der Enzymkatalyse erkennen.<sup>[211]</sup>

Sogar das etablierte Houk-List-Modell<sup>[212]</sup> zum Verständnis der Enantioselektivität in von Prolin und einigen seiner Derivate katalysierten intermolekularen Aldolreaktionen erhielt kürzlich einen frischen Anstrich, als die LD in die computerchemische Behandlung einbezogen wurden.<sup>[213]</sup> Bemerkenswert ist, dass sich die Dispersionskorrekturen der Übergangszustände auf  $36\text{--}39 \text{ kcal mol}^{-1}$  belaufen, ein ungewöhnlich hoher Wert, wenn man bedenkt, dass es sich lediglich um die Assoziation kleiner organischer Moleküle handelt. Als Konsequenz ist die Übereinstimmung von Theorie und Experiment bei Verwendung immer ausgereifterer theoretischer Modelle zunehmend schlechter, insbesondere bei Berücksichtigung von Dispersion- und Solvatationseffekten. Mittlerweile ist klar, dass es mehr günstige Übergangszustandskonformationen gibt<sup>[214]</sup> als ursprünglich angenommen, und dass Prolin-katalysierte Aldolreaktionen empfindlich auf den Wassergehalt und die Reaktionstemperatur reagieren, was stringente Anforderungen an die Reproduzierbarkeit stellt. Die computerchemische Beschreibung intramolekularer Aldolreaktionen, die von Cinchona-Alkaloiden katalysiert werden, profitiert ebenfalls vom Einbeziehen von Dispersionskorrekturen, da diese die Übereinstimmung von Theorie und Experiment in der Beschreibung des stereoselektiven Schritts substanzIELL verbessern; die Korrekturen verringern generell die Unterschiede stereoisomener Übergangszustände solcher Reaktionstypen.<sup>[215]</sup>

In ähnlicher Weise wurde das Selektivitätsmodell für die MacMillan'schen Imidazolidinon-Katalysatormotive<sup>[216]</sup> zunächst ohne,<sup>[217]</sup> dann unter Einbeziehung der LD untersucht.<sup>[198]</sup> Eine kritische Studie, die sich experimentell auf 19 Kristallstrukturen und rechnerisch auf hochwertige computerchemische Studien mit und ohne Berücksichtigung von Dispersionseffekten stützt, kommt zu dem Schluss, dass der energetische Unterschied für die „Scheibenwischer-Konformere“ (–)-sc und (+)-sc im Bereich von nur  $\pm 2 \text{ kcal mol}^{-1}$  liegt, sodass die Berücksichtigung der LD entscheidend ist. Tatsächlich ist das (+)-sc-Konformer für den ursprünglichen MacMillan-Katalysator mit zwei geminalen Methylgruppen durch eine günstige  $\sigma$ - $\pi$ -Wechselwirkung zwischen der Benzylgruppe des Katalysators und der cis-Methylgruppe des Moleküls bevorzugt (Abbildung 15). Dieses Verhalten ist typisch und wurde ebenfalls für eine Vielzahl anderer cis-Substituenten gefunden.



**Abbildung 15.** Der „Scheibenwischer-Effekt“ in der Organokatalyse hängt von einer empfindlichen Balance aus polaren und Dispersionseffekten ab: Die (+)-sc-Struktur, in der die Benzylgruppe mit der Methylgruppe in der 2-Position wechselwirkt, ist begünstigt in Rechnungen, die die Dispersion einschließen, sowie auch im Festkörper (raumfüllendes Modell der Molekülstruktur im Kristall rechts; Gegenion: PF<sub>6</sub><sup>−</sup>).

Entscheidende Beiträge der LD treten auch bei der Thioharnstoffkatalyse<sup>[218]</sup> zu Tage, bei der beispielsweise eine Änderung des Mechanismus mittels reaktiver Substrat-Katalysator-Komplexe in der Michael-Addition von Oxindolen auf Nitrostyrol aufgedeckt wurde.<sup>[219]</sup> Die experimentell beobachtete Stereoselektivität kann nur dann theoretisch reproduziert werden, wenn Dispersionskorrekturen in den mechanistischen DFT-Studien verwendet werden. Die Autoren weisen auch darauf hin, dass frühere Rechnungen, die Dispersionseffekte nicht berücksichtigt haben, neu betrachtet werden müssen.

Es ist mittlerweile klar, dass den Auswirkungen der Dispersionsstabilisierung von Übergangszuständen bisher nicht ausreichend Aufmerksamkeit zuteil wurde, obwohl dies ein logischer Schritt in Richtung einer rationalen Katalysatorentwicklung ist. Die Temperaturabhängigkeit der Dispersionswechselwirkung eröffnet auch praktische Vorteile, da viele stereoselektive Reaktionen derzeit tiefe Temperaturen benötigen. Gut etablierte Katalysatorplattformen wie Phosphin- und Carbenliganden, (Thio-)Harnstoffe und Quadratsäureamid-Derivate, Phosphorsäuren (siehe oben) und nucleophile Katalysatorfamilien eignen sich ideal zur systematischen Untersuchung der Rolle von DEDs beim Design optimaler Katalysatoren, da bereits eine Fülle von Informationen zu Vergleichszwecken vorliegt.

## 2.5. Spektroskopische Merkmale der London'schen Dispersion

Wie bereits in der Einleitung festgestellt, manifestieren sich die Auswirkungen der LD in einer großen Bandbreite molekulärer Spektren. Zunächst ist es wichtig, sich zu vergegenwärtigen, dass die spektroskopische Linienbreite von Infrarot- und Mikrowellenspektren von elektrostatischen, Induktions- und Dispersionskräften abhängt. Für die letztgenannten folgt die Linienbreite natürlicherweise aus der gegenseitigen spontanen Polarisierung der wechselwirkenden Partner.<sup>[220]</sup> LD ist die einzige Kraft, die Edelgasdimere (z.B. Ar·Ar mit einem Gleichgewichtsabstand von 3.759 Å)<sup>[221]</sup> sowie auch viele Edelgas-Neutralmolekül-Assoziate zusammenhält; ein Beispiel ist der prototypische Benzol-Ar-Komplex, bei dem das Ar-Atom zentral über dem Ring im Abstand von 3.58 Å angeordnet ist.<sup>[222]</sup> Derart „schwach“ (das ist natürlich abhängig vom Blickwinkel) gebundene Komplexe bildeten die Basis für die Entwicklung und Verfeinerung einer großen Bandbreite spektroskopischer Techniken. Eine solche Technik ist die „zero-electron kinetic energy photoelectron spectroscopy“ wegen ihrer hohen spektralen Auflösung bei der Analyse niederfrequenter intermolekularer Moden.<sup>[223]</sup> Die Kombination aus Infrarotlaser-Photodissociationsspektroskopie mit der Time-of-Flight-Massenspektrometrie beruht vornehmlich auf Dispersionswechselwirkungen von Edelgasatomen („tagging“, typischerweise mit Ar) mit dem betrachteten Molekül.<sup>[224]</sup>

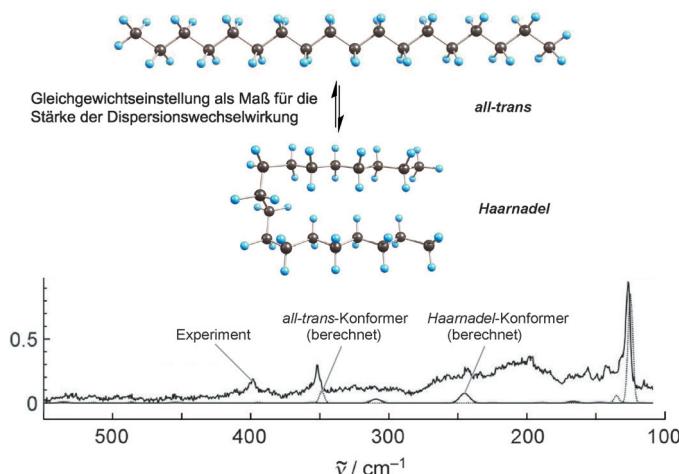
Dispersionswechselwirkungen zwischen gelöstem Stoff und Lösungsmittel können auch beispielsweise verbotene Übergänge signifikant beeinflussen, die dann in zusätzlichen Banden in Lösung resultieren, die in der Gasphase oder im Festkörper nicht sichtbar sind. Ein Beispiel sind die so ge-

nannten infraroten „Ham-Banden“<sup>[225]</sup> von Benzol in einer Vielzahl von Lösungsmitteln (wie CCl<sub>4</sub>, Cyclohexan, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).<sup>[226]</sup> Diese Wechselwirkung führt auch zu Fluoreszenzhalbwertszeiten, die vier- bis zehnfach kürzer sind als in unkomplexiertem Benzol.<sup>[227]</sup>

Die „stimulated emission pumping resonant two-photon ionization“-Spektroskopie von Ultraschall-Jets wurde genutzt, um Dispersions-gebundene Komplexe von α-Naphthol mit Benzol einerseits und Cyclohexan andererseits zu untersuchen.<sup>[34]</sup> Zwei bemerkenswerte Beobachtungen wurden gemacht: Die entsprechenden Wechselwirkungsenergien ( $D_0$ ) sind sehr hoch (5–7 kcal mol<sup>-1</sup>), und – vermutlich überraschend für viele – die Wechselwirkung von α-Naphthol mit Cyclohexan ist merklich stärker als die mit Benzol! Die Komplexe sind auch viel stärker gebunden als beispielsweise der Benzol-H<sub>2</sub>O-Komplex (etwa 2.3 kcal mol<sup>-1</sup>).<sup>[228]</sup> Da die Quadrupolmomente dieser beiden Verbindungen sehr unterschiedlich sind und ein unterschiedliches Vorzeichen haben, können diese nicht zur Erklärung der großen Unterschiede in  $D_0$  auf Basis elektrostatischer Argumente herangezogen werden. Während Benzol und Cyclohexan etwa dieselbe senkrechte (zur Symmetriechse) Polarisierbarkeit aufweisen, sind ihre parallelen Polarisierbarkeiten sehr verschieden: Die von Cyclohexan ist 50 % höher. Die Autoren schlossen, dass die Attraktion aus intermolekularer Dispersion und Induktion resultieren müsse;<sup>[34]</sup> außerdem fand man eine exzellente lineare Korrelation für parallele molekulare Polarisierbarkeiten einer Reihe von Komplexen aromatischer Moleküle mit Edelgasatomen, Benzol und Cyclohexan.

Die Stärke und Wichtigkeit der LD kann auch durch die Beantwortung konzeptionell einfacher und dennoch fundamentaler Fragen überprüft werden. Eine solche Frage lautet: Was ist die maximale Kettenlänge eines *all-trans-n*-Alkans, bevor die intramolekularen Dispersionswechselwirkungen die unvermeidbaren synkinalen(*gauche*)-Wechselwirkungen überwinden können, um die Kette in eine Haarnadelstruktur zu falten (Abbildung 16)? Diese Frage nach dem fundamentalsten „organischen Foldamer“ wurde erst 2012 durch eine Kombination ausgeklügelter spektroskopischer und computerchemischer Techniken beantwortet.<sup>[144]</sup>

Die Herausforderung besteht darin, die Experimente bei sehr tiefen Temperaturen durchzuführen, da sogar *n*-Butan bei Raumtemperatur als Konformerenmischung vorliegt und jede solche Messung Nichtgleichgewichtstechniken erfordert, wie sie beispielsweise von der Ultraschall-Jet-Expansion zur Verfügung gestellt werden; dabei werden Moleküle mit Rotations- und Translationstemperaturen von etwa 10 K erzeugt. Glücklicherweise zeigen die *all-trans*-Strukturen eine charakteristische Raman-Absorption („Akkordeonabsorption“), die mit der Kettenlänge korreliert. Die Autoren beantworten die ursprüngliche Frage, indem sie konstatieren: Das längste nicht verzweigte Alkan C<sub>18</sub>H<sub>38</sub> ist wahrscheinlich das „... last alkane which does not prefer a folded state at low temperature, because it is the last chain which shows a negligible quantity of populated hairpin contributions in [Abbildung 16] ...“<sup>[144]</sup> [... letzte Alkan, das nicht einen gefalteten Zustand bei niedriger Temperatur bevorzugt, da es die letzte Kette ist, die eine vernachlässigbare Menge populierter Haarnadelbeiträge in [Abbildung 16] aufweist ...]. Diese



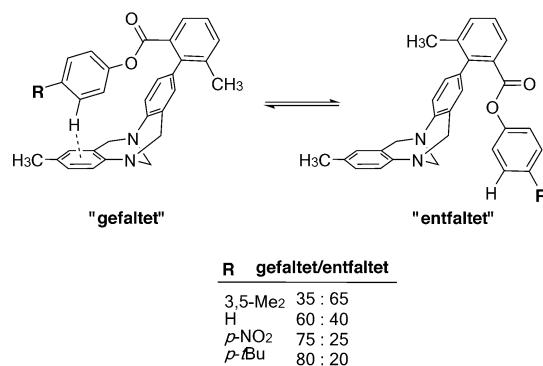
**Abbildung 16.** Experimentelle und simulierte Raman-Jet-Spektren im niedrigen Frequenzbereich von Octadecan in sich ausdehnendem Helium.<sup>[144]</sup> Gepunktete Linie: *all-trans*-Spektrum, durchgezogene Linie: mehrfach-gauche(gefaltete-Haarnadel)-Struktur. Optische Inspektion des Häufigkeitsverhältnisses der Rotamere lässt auf eine Population von etwa 15% der Haarnadelstruktur schließen.

Resultate legen eine Obergrenze für das längste nicht gefaltete, unverzweigte Alkan fest, wahrscheinlicher ist aber, dass der Weisheit letzter Schluss bei C<sub>17</sub>H<sub>36</sub> liegt, da dieses *n*-Alkan nicht so stark von der Faltung profitiert wie eines mit einer geraden Anzahl von Kohlenstoffatomen.

Zwar werden  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen gerne zur Erklärung von Bindungsereignissen in der Chemie und noch mehr in der Biologie herangezogen, sie führen aber kaum zu großen Verschiebungen in UV/Vis-Spektren. Hunter und Sanders schlossen daher: „*It is a  $\pi$ - $\sigma$  attraction rather than a  $\pi$ - $\pi$  electronic interaction which leads to favorable interactions. These electrostatic effects determine the geometry of interaction, while van der Waals interactions (and solvophobic effects) make the major contribution to the magnitude of the observed interaction.*“<sup>[110a]</sup> {Es ist eher eine  $\pi$ - $\sigma$ -Attraktion als eine elektronische  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung, die zu günstigen Wechselwirkungen führt. Diese elektrostatischen Effekte bestimmen die Geometrie der Wechselwirkung, während vdW-Wechselwirkungen (und solvophobe Effekte) den Hauptbeitrag zur Größe der beobachteten Wechselwirkung liefern}. Die Schlussfolgerung, dass eine  $\pi$ - $\sigma$ -Stabilisierung der Schlüssel zu Aryl-Aryl-Wechselwirkungen ist, verleiht der Dispersionskomponente der Wechselwirkung neben möglichen anderen Faktoren (z.B. Quadrupolwechselwirkung) Gewicht. Hunter geht soweit, dass er dies ein Missverständnis unter den Bezeichnungen „... the mythical powers of the  $\pi$ - $\pi$  interaction‘, ‘ $\pi$ -stacking‘, ‘charge transfer‘ (CT), ‘ $\pi$ -acid/ $\pi$ -base‘ or ‘electron donor acceptor (EDA) interaction‘ ...“<sup>[229]</sup> {... der mythischen Macht der  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung,  $\pi$ -Stackung, Ladungstransfer,  $\pi$ -Säure/ $\pi$ -Base oder Elektronen-Donor-Akzeptor-Wechselwirkung} nennt. Das  $\pi$ - $\sigma$ -Stabilisierungsbild wird auch durch die bevorzugte T-Form des Benzoldimers gestützt.<sup>[230]</sup> Unabhängige konzeptionelle Bestätigung kommt auch aus NMR-Gleichgewichtsmessungen „molekularer Torsionswaagen“ auf Basis der Tröger’schen Base.<sup>[231]</sup> Die Idee ist hier, dass eine Struktur mit zwei mo-

derat beschränkten Konformationszuständen, einem mit („gefaltet“) und einem ohne  $\sigma$ - $\pi$ -Wechselwirkung („entfaltet“), als empfindliches Messinstrument einer hauptsächlich entropischen Rückstellkraft fungiert, die von den speziellen intramolekularen Wechselwirkungen abhängt (Schema 8). Tatsächlich weisen derartige Messungen auf eine eindeutige Gegenwart und Bevorzugung solcher  $\sigma$ - $\pi$ -Wechselwirkungen im gefalteten Zustand hin.<sup>[231]</sup> Bei einer weitgefassten Analyse weiterer aromatischer Wechselwirkungen schlossen Hunter et al., dass „*electrostatic forces are not important and that London dispersion forces are more important in governing the edge-to-face interaction.*“<sup>[232]</sup> {... elektrostatische Kräfte nicht von Bedeutung sind und dass LD wichtiger bei der Kontrolle der Kantenflächen-Wechselwirkung ist.}.

Eine sehr ähnliche molekulare Waage wurde später genutzt, um die Abschwächung intramolekularer Dispersion von Alkylketten mittlerer Länge in Lösung abzuschätzen.<sup>[38a]</sup> In Übereinstimmung mit der Annahme, dass Dispersionswechselwirkungen wichtig sind, wurde nachgewiesen, dass die Erhöhung der Polarisierbarkeit der



**Schema 8.** Konformative Gleichgewichtsverteilung einer Auswahl von Aryletern mit  $\pi$ - $\sigma$ -Wechselwirkungen im gefalteten und entfalteten Zustand.

wechselwirkenden C-H-Einheiten die Bevorzugung einer  $\sigma$ - $\pi$ -Wechselwirkung erhöht. Der größte Beitrag scheint von den lokalen Wechselwirkungen zwischen den *para*-Substituenten und der  $\pi$ -Fläche der substituierten Arylgruppen zu stammen.<sup>[233]</sup>

### 3. Schlussfolgerungen und Ausblick

Van der Waals’ Gedanke, dass „*Matter will always display attraction*“<sup>[234]</sup> {Materie immer Anziehung zeigen wird}, ist zumindest teilweise vergessen worden, obwohl wir wissen, dass jegliche chemische Bindungssituation auf der Annahme eines (dynamischen) Gleichgewichts attraktiver und repulsiver Kräfte beruht. Dies bildet die Basis für die atomare Hypothese, wie sie Feynman in seinen berühmten Physikvorlesungen zusammenfasste: „*Ich glaube, das wäre die Atomhypothese (...): Alles besteht aus Atomen – kleinen Teilchen, die sich fortwährend bewegen, einander anziehen, wenn sie nur ein*

wenig voneinander entfernt sind, sich jedoch abstoßen, wenn man sie zu dicht zusammendrägt.“<sup>[235]</sup> Dies erfasst die (beabsichtigte) Quintessenz dieses Aufsatzes, nämlich zu zeigen, dass es zahlreiche Fälle gibt, bei denen der attraktive Teil des vdW-Potentials, also die London'sche Dispersion, tatsächlich sehr ausgeprägt ist und dadurch entscheidend molekulare Strukturen, Reaktivität, Katalyse und Spektroskopie beeinflusst.

Es wäre sehr nützlich, ein quantitatives Maß für die Stärke von Dispersionsenergiedonoren (DEDs) zu haben, das dann als Designelement für chemische Synthesen, die Entwicklung neuer Materialien sowie die Feinabstimmung organischer Reaktivität und Katalyse verwendet werden könnte. Dies allerdings verlangt nach einem Überdenken „sterischer und stereoelektronischer Effekte“, die zwar intuitiv (mechanisch) nachvollziehbar sind, aber die quantenmechanische Natur der elektronischen Wechselwirkungen ignorieren.<sup>[43]</sup> Das repulsive Harte-Kugel-Modell ist im Kern menschlich, da es uns so vertraut ist durch den Maßstab der Dinge, die wir im Alltag erleben. Dies ist allerdings keine gute Anleitung zur Gestaltung von Strukturmodellen, die hauptsächlich sterische Repulsion umfassen und so im Kern mittel- und langreichweitige Elektronenkorrelationseffekte ignorieren, die im Wesentlichen zu attraktiver Dispersion führen. Dieser Aspekt wurde auch von Feynman in seiner berühmten Vorlesung mit dem Titel „*There is plenty of room at the bottom*“ aufgegriffen, in der er betont, dass die „menschliche Skala“ und Wahrnehmung nicht gut auf kleinere (molekulare) Maßstäbe übertragbar sind: „Während wir den Maßstab verkleinern, treten einen Reihe interessanter Probleme auf. Nicht alle Dinge lassen sich proportional verkleinern. So können Materialien durch molekulare Anziehung (vdW-Kräfte) zusammenkleben. Ein Beispiel: Nachdem man ein Teil hergestellt hat und nun die Mutter von der Schraube dreht, fällt sie nicht zu Boden – die Schwerkraft ist einfach nicht spürbar. Es wäre sogar schwierig, die Mutter von der Schraube herunterzudrehen.“<sup>[236]</sup>

Der Vorteil heutzutage ist, dass sowohl die Theorie als auch die experimentellen, analytischen Techniken soweit ausgereift sind, dass sie die Untersuchung molekulärer Strukturen und ihrer Reaktivität bis zu einem noch nie dagewesenen Detailgrad ermöglichen. In der Tat war es teilweise das Versagen der gängigen Implementierungen der DFT – die sich zuvor als sehr nützlich erwiesen hatte –, Dispersionswechselwirkungen nicht ausreichend zu berücksichtigen, was zur Erkenntnis führte, dass Dispersion für immer größer werdende Strukturen immer wichtiger wird.<sup>[42b]</sup> Tatsächlich verließen sich die frühesten molekularen Testsätze zur Bewertung neuer theoretischer Modelle stark auf kleine Moleküle, für die spektroskopische Daten gut verfügbar waren.<sup>[237]</sup> Zugleich ist es wichtig, genaue thermochemische und spektroskopische Daten für größere Moleküle in der Gasphase oder in praktisch nicht wechselwirkenden Medien (wie Heliumtröpfchen oder Edelgasmatrixen) zu bestimmen, um den wachsenden Anteil der Dispersion an der Bindung zu überprüfen und um Referenzdaten für die Weiterentwicklung theoretischer Methoden (z.B. linear skalierende Algorithmen für hochgenaue Ab-initio-Methoden<sup>[100]</sup>) bereitzustellen. Mit akkurate Daten können die Abschwächung der Dispersion in Lösung sowie Dispersionseffekte auf gelöste Stoffe<sup>[226]</sup> ge-

prüft werden, da die Assoziations- und Desolvatationsenergien stark mit Änderungen der vdW-Wechselwirkungen einhergehen.<sup>[110a]</sup>

Auch wenn das Thema hier nicht behandelt wurde, spielt die Dispersion vermutlich eine wichtige Rolle bei der Assoziation elektronisch angeregter Moleküle, da die Besetzung höhergelegener Orbitale durch Anregung die Polarisierbarkeit erhöht. Auch dies wird die gleichzeitige Entwicklung experimenteller und theoretischer Techniken erfordern.

Eine unangenehme Schlussfolgerung ergibt sich aus den hier dargelegten Beschreibungen, nämlich, dass auch Strukturen mit langen Bindungen einigermaßen stabil gegenüber einer Dissoziation sein können. Da die Bindungsdissoziationsenergie durch die gesamte Wechselwirkung der dissoziierenden Fragmente bestimmt wird, wird so nicht notwendigerweise der alleinige Beitrag der gebrochenen Bindung zur Wechselwirkung erfasst. Als Konsequenz daraus kann die lange gültige Annahme – ursprünglich auf der genauen Analyse zweiatomiger Moleküle basierend –, dass Bindungsenergien zwischen verschiedenen Strukturen übertragbar sind, nicht korrekt sein, sobald die LD einen großen Beitrag liefert. Im Kern ist also jede Bindungssituation in jedem Molekül einzigartig.<sup>[33c]</sup>

*Wir danken Stefan Grimme und Martin Suhm für anregende Diskussionen bezüglich der Rolle und der Natur der Dispersionswechselwirkungen und für ihre Kollegialität bei der Etablierung des Schwerpunktprogramms „Control of Dispersion Interactions in Molecular Chemistry“ (SPP 1807) der Deutschen Forschungsgemeinschaft, deren Unterstützung wir dankbar anerkennen. IPW dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Doktorandenstipendium.*

**Zitierweise:** Angew. Chem. Int. Ed. **2015**, *54*, 12274–12296  
Angew. Chem. **2015**, *127*, 12446–12471

- [1] K. Autumn, M. Sitti, Y. A. Liang, A. M. Peattie, W. R. Hansen, S. Sponberg, T. W. Kenny, R. Fearing, J. N. Israelachvili, R. J. Full, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 12252.
- [2] a) J. D. van der Waals, *Over de Continuiteit van den Gas- en Vloeistofstaand*, Leiden University (Leiden, The Netherlands), **1873**; b) A. J. Stone, *The Theory of Intermolecular Forces*, Oxford University Press, Oxford, **1997**.
- [3] I. G. Kaplan, *Intermolecular Interactions*, Wiley, Chichester, **2006**.
- [4] P. Debye, *Polare Molekel*, Leipzig, **1929**.
- [5] R. Clausius, *Ann. Phys.* **1857**, *176*, 353.
- [6] J. C. Maxwell, *Philos. Trans. R. Soc. London* **1867**, *157*, 49.
- [7] L. Boltzmann, *Sitz. Akad. Wiss. Wien* **1872**, *66*, 275.
- [8] a) F. London, *Trans. Faraday Soc.* **1937**, *33*, 8b; b) F. London, *Z. Phys.* **1930**, *63*, 245.
- [9] R. Eisenschitz, F. London, *Z. Phys.* **1930**, *60*, 491.
- [10] K. S. Pitzer, E. Catalano, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4844.
- [11] K. S. Pitzer, *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1735.
- [12] L. S. Bartell, *J. Chem. Phys.* **1960**, *32*, 827.
- [13] J. N. Israelachvili, *Intermolecular and Surface Forces*, 3. Aufl., Academic Press, Waltham, USA, **2011**.
- [14] F. Biedermann, W. M. Nau, H.-J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11158; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11338.
- [15] C. J. van Oss, D. R. Absalom, A. W. Neumann, *Colloid Polym. Sci.* **1980**, *258*, 424.

- [16] a) S. Grimme, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4460; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4571; b) P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4217; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4295; c) S. Tsuzuki, H. P. Lüthi, *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 3949; d) M. J. Allen, D. J. Tozer, *J. Chem. Phys.* **2002**, *117*, 11113; e) S. Kristyán, P. Pulay, *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *229*, 175; f) J. M. Pérez-Jordá, A. D. Becke, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *233*, 134.
- [17] S. Grimme, C. Mück-Lichtenfeld, J. Antony, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 3327.
- [18] L. Goerigk, S. Grimme, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 6670.
- [19] S. Grimme, in *The Chemical Bond. Fundamental Aspects of Chemical Bonding*. (Hrsg.: G. Frenking, S. Shaik), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**, S. 477.
- [20] a) P. R. Schreiner, L. V. Chernish, P. A. Gunchenko, E. Y. Tikhonchuk, H. Hausmann, M. Serafin, S. Schlecht, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, A. A. Fokin, *Nature* **2011**, *477*, 308; b) A. A. Fokin, L. V. Chernish, P. A. Gunchenko, E. Y. Tikhonchuk, H. Hausmann, M. Serafin, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, P. R. Schreiner, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13641.
- [21] Y. Z. Wang, Y. M. Xie, P. R. Wei, R. B. King, H. F. Schaefer, P. v. R. Schleyer, G. H. Robinson, *Science* **2008**, *321*, 1069.
- [22] M. J. Cowley, V. Huch, H. S. Rzepa, D. Scheschkewitz, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 876.
- [23] a) A. S. Pensado, M. Brehm, J. Thar, A. P. Seitsonen, B. Kirchner, *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 1845; b) K. Fumino, V. Fossog, P. Stange, D. Paschek, R. Hempelmann, R. Ludwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2792; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 2834.
- [24] S. Grimme, J.-P. Djukic, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 2911.
- [25] M. Oki, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 154.
- [26] a) M. Albrecht, A. Borba, K. Le Barbu-Debus, B. Dittrich, R. Fausto, S. Grimme, A. Mahjoub, M. Nedic, U. Schmitt, L. Schrader, M. A. Suhm, A. Zehnacker-Rentien, J. Zischang, *New J. Chem.* **2010**, *34*, 1266; b) A. Zehnacker, M. A. Suhm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6970; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7076.
- [27] a) P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3579; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3729; b) Y. Mo, J. Gao, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 113.
- [28] M. D. Wodrich, C. S. Wannere, Y. Mo, P. D. Jarowski, K. N. Houk, P. v. R. Schleyer, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7731.
- [29] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.
- [30] G. Mayer, S. Pfriem, U. Schäfer, R. Matusch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 520; *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 552.
- [31] M. Tanaka, A. Sekiguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5821; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5971.
- [32] S. O. Nilsson Lill, P. Ryberg, T. Rein, E. Bennstrom, P. O. Norrby, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1640.
- [33] a) G. Frenking, S. Shaik, *The Chemical Bond. Fundamental Aspects of Chemical Bonding*, Wiley-VCH, Weinheim, **2014**; b) G. Frenking, S. Shaik, *The Chemical Bond. Chemical Bonding Across the Periodic Table*, Wiley-VCH, Weinheim, **2014**; c) P. Ball, *Chem. World* **2014**, 50.
- [34] C. Wickleder, T. Droz, T. Burgi, S. Leutwyler, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *264*, 257.
- [35] I. E. Craven, M. R. Hesling, D. R. Laver, P. B. Lukins, G. L. D. Ritchie, J. Vrbancich, *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 627.
- [36] A. Fujii, H. Hayashi, J. W. Park, T. Kazama, N. Mikami, S. Tsuzuki, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 14131.
- [37] R. H. French, *J. Am. Ceram. Soc.* **2000**, *83*, 2117.
- [38] a) L. Yang, C. Adam, G. S. Nichol, S. L. Cockcroft, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 1006; b) A. D. McLachlan, *Discuss. Faraday Soc.* **1965**, *40*, 239.
- [39] S. Hanlon, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1966**, *23*, 861.
- [40] J. Poater, M. Swart, C. F. Guerra, F. M. Bickelhaupt, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7326.
- [41] H. Aikawa, Y. Takahira, M. Yamaguchi, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1479.
- [42] a) K. E. Riley, P. Hobza, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 3; b) S. Grimme, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 211; c) C. Corminboeuf, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3217; d) E. G. Hohenstein, C. D. Sherrill, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 304.
- [43] O. Takahashi, Y. Kohno, M. Nishio, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6049.
- [44] H. Margenau, *J. Chem. Phys.* **1938**, *6*, 896.
- [45] K. F. Herzfeld, *Phys. Rev.* **1927**, *29*, 701.
- [46] a) K. Szalewicz, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 254; b) G. Jansen, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2014**, *4*, 127.
- [47] S. Grimme, J. Antony, T. Schwabe, C. Mück-Lichtenfeld, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 741.
- [48] a) S. Grimme, R. Huenerbein, S. Ehrlich, *ChemPhysChem* **2011**, *12*, 1258; b) S. L. Osuna, M. Swart, M. Solà, *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 3491.
- [49] K. Kitaura, K. Morokuma, *Int. J. Quantum Chem.* **1976**, *10*, 325.
- [50] S. N. Steinmann, C. Corminboeuf, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 3567.
- [51] E. R. Davidson, D. Feller, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 681.
- [52] S. F. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553.
- [53] J. T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007.
- [54] R. A. Kendall, T. H. Dunning, R. J. Harrison, *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796.
- [55] R. J. Bartlett, C. E. Dykstra, J. Paldus, in *Advanced Theories and Computational Approaches to the Electronic Structure of Molecules* (Hrsg.: C. E. Dykstra), Reidel, Dordrecht, **1984**, S. 127.
- [56] T. D. Crawford, H. F. Schaefer, in *Rev. Comput. Chem.*, Wiley, New York, **2007**, S. 33.
- [57] A. G. Császár, W. D. Allen, H. F. Schaefer, *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 9751.
- [58] A. Halkier, T. Helgaker, P. Jørgensen, W. Klopper, H. Koch, J. Olsen, A. K. Wilson, *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *286*, 243.
- [59] M. W. Feyereisen, G. Fitzgerald, A. Komornicki, *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *208*, 359.
- [60] a) C. D. Sherrill, T. Takatani, E. G. Hohenstein, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 10146; b) S. Tsuzuki, K. Honda, T. Uchimaru, M. Mikami, *J. Chem. Phys.* **2006**, *124*, 114304; c) J. P. Wagner, P. R. Schreiner, *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, *10*, 1353.
- [61] M. O. Sinnokrot, C. D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10656.
- [62] S. Grimme, *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 9095.
- [63] J. Antony, S. Grimme, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 4862.
- [64] S. Grimme, L. Goerigk, R. F. Fink, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 886.
- [65] T. Takatani, E. G. Hohenstein, C. D. Sherrill, *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 124111.
- [66] S. Ten-no, J. Noga, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 114.
- [67] a) F. Neese, A. Hansen, F. Wennmohs, S. Grimme, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 641; b) F. Neese, A. Hansen, D. G. Liakos, *J. Chem. Phys.* **2009**, *131*, 064103.
- [68] a) J. Pérez-Jordá, A. D. Becke, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *233*, 134; b) P. Hobza, J. Sponer, T. Reschel, *J. Comput. Chem.* **1995**, *16*, 1315.
- [69] H. Kruse, L. Goerigk, S. Grimme, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10824.
- [70] J. Klimeš, A. Michaelides, *J. Chem. Phys.* **2012**, *137*, 120901.
- [71] J. P. Perdew, K. Schmidt, *AIP Conf. Proc.* **2001**, *577*, 1.
- [72] a) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215; b) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157.
- [73] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 194101.
- [74] E. G. Hohenstein, S. T. Chill, C. D. Sherrill, *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 1996.
- [75] a) J. Hepburn, G. Scoles, R. Penco, *Chem. Phys. Lett.* **1975**, *36*, 451; b) R. Ahlrichs, R. Penco, G. Scoles, *Chem. Phys.* **1977**, *19*, 119.

- [76] a) M. Elstner, P. Hobza, T. Frauenheim, S. Suhai, E. Kaxiras, *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 5149; b) Q. Wu, W. Yang, *J. Chem. Phys.* **2002**, *116*, 515.
- [77] S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1463.
- [78] S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787.
- [79] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456.
- [80] a) A. Tkatchenko, A. Ambrosetti, R. A. DiStasio, Jr., *J. Chem. Phys.* **2013**, *138*, 074106; b) Y. Li, D. Lu, H.-V. Nguyen, G. Galli, *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 1944.
- [81] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- [82] S. Grimme, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3430; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3478.
- [83] A. Tkatchenko, M. Scheffler, *Phys. Rev. Lett.* **2009**, *102*, 073005.
- [84] A. D. Becke, E. R. Johnson, *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 154104.
- [85] M. Dion, H. Rydberg, E. Schröder, D. C. Langreth, B. I. Lundqvist, *Phys. Rev. Lett.* **2004**, *92*, 246401.
- [86] O. A. Vydrov, T. Van Voorhis, *Phys. Rev. Lett.* **2009**, *103*, 063004.
- [87] O. A. Vydrov, T. Van Voorhis, *J. Chem. Phys.* **2010**, *133*, 244103.
- [88] W. Hujo, S. Grimme, *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 308.
- [89] L. Goerigk, S. Grimme, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2014**, *4*, 576.
- [90] S. Grimme, *J. Chem. Phys.* **2006**, *124*, 034108/1.
- [91] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **2014**, *140*, 18A301.
- [92] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498.
- [93] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules*, in *Encyclopedia of Computational Chemistry* (Hrsg.: P. v. R. Schleyer, N. L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P. A. Kollman, P. R. Schreiner), Wiley, New York, **2002**.
- [94] J. R. Lane, J. Contreras-García, J.-P. Piquemal, B. J. Miller, H. G. Kjaergaard, *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 3263.
- [95] J. Contreras-García, E. R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J.-P. Piquemal, D. N. Beratan, W. Yang, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 625.
- [96] M. Alonso, T. Woller, F. J. Martin-Martinez, J. Contreras-García, P. Geerlings, F. De Proft, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4931.
- [97] D. Danovich, S. Shaik, F. Neese, J. Echeverría, G. Aullón, S. Alvarez, *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 1977.
- [98] J. Echeverría, G. Aullón, D. Danovich, S. Shaik, S. Alvarez, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 323.
- [99] Y. Mo, P. Bao, J. Gao, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 6760.
- [100] S. A. Maurer, M. Beer, D. S. Lambrecht, C. Ochsenfeld, *J. Chem. Phys.* **2013**, *139*, 184104.
- [101] A. K. Rappé, E. R. Bernstein, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 6117.
- [102] B. P. Reid, M. J. O'Loughlin, R. K. Sparks, *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 5656.
- [103] Y. Cho, W. J. Cho, I. S. Youn, G. Lee, N. J. Singh, K. S. Kim, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3321.
- [104] S. Tsuzuki, K. Honda, T. Uchimaru, M. Mikami, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 10311.
- [105] A. Salam, M. S. Deleuze, *J. Chem. Phys.* **2002**, *116*, 1296.
- [106] A. A. Fokin, D. Gerbig, P. R. Schreiner, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20036.
- [107] T. Janowski, P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17520.
- [108] C. Wang, Y. Mo, J. P. Wagner, P. R. Schreiner, E. D. Jemmis, D. Danovich, S. Shaik, *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, *11*, 1621.
- [109] a) J. S. Sinnighe Damsté, M. Strous, W. I. C. Rijpstra, E. C. Hopmans, J. A. J. Geenevasen, A. C. T. van Duin, L. A. van Niftrik, M. S. M. Jetten, *Nature* **2002**, *419*, 708; b) H. Hopf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2822; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2928.
- [110] a) C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525; b) K. Müller-Dethlefs, P. Hobza, *Chem. Rev.* **1999**, *100*, 143; c) K. S. Kim, P. Tarakeshwar, J. Y. Lee, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4145.
- [111] C. R. Martinez, B. L. Iverson, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2191.
- [112] a) M. Nishio, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 13873; b) M. Nishio, M. Hirota, Y. Umezawa, *The CH/π Interaction. Evidence, Nature and Consequences*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [113] Y. Morino, K. Kuchitsu, *J. Chem. Phys.* **1958**, *28*, 175.
- [114] E. Hirota, *J. Chem. Phys.* **1962**, *37*, 283.
- [115] a) P. R. Schreiner, A. A. Fokin, R. A. Pascal, A. de Meijere, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3635; b) M. D. Wodrich, C. Corminboeuf, P. R. Schreiner, A. A. Fokin, P. v. R. Schleyer, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1851.
- [116] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5753.
- [117] M. D. Wodrich, C. Corminboeuf, P. v. R. Schleyer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3631.
- [118] S. Gronert, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5372.
- [119] T. L. Allen, *J. Chem. Phys.* **1958**, *29*, 951.
- [120] W. C. McKee, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13008.
- [121] S. Grimme, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4670.
- [122] R. E. Carter, B. Nilsson, K. Olsson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6155.
- [123] M. H. Lyttle, A. Streitwieser, R. Q. Klutze, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3232.
- [124] L. A. Paquette, G. J. Hefferon, R. Samodral, Y. Hanzawa, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1262.
- [125] N. L. Allinger, M. Frierson, F. A. Van-Catledge, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4592.
- [126] J. S. Ghotra, M. B. Hursthouse, A. J. Welch, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 669.
- [127] J. M. McBride, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2009.
- [128] W. D. Hounshell, D. A. Dougherty, J. P. Hummel, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1916.
- [129] B. Kahr, D. van Engen, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8305.
- [130] a) E. Osawa, Y. Onuki, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7475; b) G. A. Olah, L. D. Field, M. Watkins, R. Malhotra, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1761.
- [131] T. Vreven, K. Morokuma, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 6167.
- [132] a) M. Gomberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 3150; b) M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757.
- [133] H. Lankamp, W. T. Nauta, C. Maclean, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 249.
- [134] P. W. Selwood, R. M. Dobres, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3860.
- [135] S. Grimme, P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12639; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12849.
- [136] K. Goto, T. Kubo, K. Yamamoto, K. Nakasuiji, K. Sato, D. Shiomi, T. Takui, M. Kubota, T. Kobayashi, K. Yakusi, J. Y. Ouyang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1619.
- [137] a) Z.-h. Cui, H. Lischka, H. Z. Beneberu, M. Kertesz, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5539; b) B. Kolb, M. Kertesz, T. Thonhauser, *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 3642.
- [138] S. Suzuki, Y. Morita, K. Fukui, K. Sato, D. Shiomi, T. Takui, K. Nakasuiji, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2530.
- [139] Z. Mou, K. Uchida, T. Kubo, M. Kertesz, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 18009.
- [140] F. Mota, J. S. Miller, J. J. Novoa, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7699.
- [141] R. Mondal, C. Tönshoff, D. Khon, D. C. Neckers, H. F. Bettinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14281.
- [142] a) H. F. Bettinger, R. Mondal, D. C. Neckers, *Chem. Commun.* **2007**, 5209; b) C. Tönshoff, H. F. Bettinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4125; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4219.
- [143] S. Ehrlich, H. F. Bettinger, S. Grimme, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10892; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11092.
- [144] N. O. B. Lütschwager, T. N. Wassermann, R. A. Mata, M. A. Suhm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 463; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 482.

- [145] a) H. Schwertfeger, A. A. Fokin, P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1022; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1038; b) M. A. Gunawan, J.-C. Hierso, D. Poinsot, A. A. Fokin, N. A. Fokina, B. A. Tkachenko, P. R. Schreiner, *New J. Chem.* **2014**, *38*, 28.
- [146] K. M. N. de Silva, J. M. Goodman, *J. Chem. Inf. Model.* **2005**, *45*, 81.
- [147] M. Kaupp, B. Metz, H. Stoll, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4607; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4780.
- [148] A. A. Zavitsas, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 897.
- [149] a) W. Gordy, *J. Chem. Phys.* **1946**, *14*, 305; b) M. L. Huggins, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4126.
- [150] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, Cornell University Press, New York, **1960**.
- [151] G. Fritz, S. Wartanessian, E. Matern, W. Hönele, H. G. von Schnering, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1981**, *475*, 87.
- [152] a) R. Winiker, H. D. Beckhaus, C. Rüchardt, *Chem. Ber.-Recl.* **1980**, *113*, 3456; b) M. A. Flamm-ter Meer, H. D. Beckhaus, K. Peters, H. G. von Schnering, C. Rüchardt, *Chem. Ber.-Recl.* **1985**, *118*, 4665.
- [153] C. Rüchardt, H.-D. Beckhaus, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 529; *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 531.
- [154] H. Arp, J. Baumgartner, C. Marschner, P. Zark, T. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6409.
- [155] V. H. Preut, H.-J. Haupt, F. Huber, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1973**, *396*, 81.
- [156] M. Hagemann, R. J. F. Berger, S. A. Hayes, H.-G. Stammmer, N. W. Mitzel, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11027.
- [157] S. H. Jungbauer, S. M. Walter, S. Schindler, L. Rout, F. Kniep, S. M. Huber, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6281.
- [158] T. Clark, M. Hennemann, J. S. Murray, P. Politzer, *J. Mol. Model.* **2006**, *13*, 291.
- [159] T. Clark, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2013**, *3*, 13.
- [160] K. E. Riley, P. Hobza, *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 232.
- [161] D. L. Dalrymple, J. D. Reinheimer, D. Barnes, R. Baker, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2647.
- [162] E. Lyngvi, I. A. Sanhueza, F. Schoenebeck, *Organometallics* **2015**, *34*, 805.
- [163] R. Lonsdale, J. N. Harvey, A. J. Mulholland, *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 4637.
- [164] A. Karton, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **2015**, *36*, 622.
- [165] I. Fernández, M. Solà, F. M. Bickelhaupt, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7416.
- [166] Y. Cao, Y. Liang, L. Zhang, S. Osuna, A.-L. M. Hoyt, A. L. Briseno, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10743.
- [167] T. Sugimoto, Y. Kobuke, J. Furukawa, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1457.
- [168] C. M. Kleiner, P. R. Schreiner, *Chem. Commun.* **2006**, 4315.
- [169] a) M. Raj, V. K. Singh, *Chem. Commun.* **2009**, 6687; b) U. M. Lindström, F. Andersson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 548; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 562; c) Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 958; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 972; d) A. Wittkopp, P. R. Schreiner, in *The Chemistry of Dienes and Polyenes*, Vol. 2 (Hrsg.: Z. Rappoport), Wiley, Chichester, **2000**, S. 1029; e) J. B. F. N. Engberts, *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 823; f) W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5440; g) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159; h) P. A. Grieco, S. D. Larsen, W. F. Fobare, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1975.
- [170] M. R. Biscoe, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10812.
- [171] E. H. Krenske, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 979.
- [172] E. H. Krenske, K. N. Houk, M. Harmata, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 444.
- [173] C. B. W. Stark, U. Eggert, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1266; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1337.
- [174] E. H. Krenske, K. N. Houk, A. G. Lohse, J. E. Antoline, R. P. Hsung, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 387.
- [175] S. M. Ngola, D. A. Dougherty, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4355.
- [176] N. Z. Burns, E. N. Jacobsen, *Nature* **2012**, *483*, 278.
- [177] I. Čorić, B. List, *Nature* **2012**, *483*, 315.
- [178] R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461.
- [179] C. Lima, M. A. A. Rocha, L. R. Gomes, J. N. Low, A. M. S. Silva, L. Santos, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8934.
- [180] L. Kötzner, M. J. Webber, A. Martínez, C. De Fusco, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5202; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5303.
- [181] C. Valente, S. Calimsiz, K. H. Hoi, D. Mallik, M. Sayah, M. G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3314; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3370.
- [182] a) B. P. Fors, P. Krattiger, E. Strieter, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3505; b) L. Ackermann, S. Barfüsser, C. Kornhaasser, A. R. Kapdi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3082.
- [183] a) C. A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2956; b) J. A. Bilbrey, A. H. Kazez, J. Locklin, W. D. Allen, *J. Comput. Chem.* **2013**, *34*, 1189.
- [184] D. P. White, J. C. Anthony, A. O. Oyefeso, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7707.
- [185] L. Ackermann, *Modern Arylation Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [186] L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2619; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2681.
- [187] a) A. G. Sergeev, A. Zapf, A. Spannenberg, M. Beller, *Organometallics* **2008**, *27*, 297; b) H. Neumann, A. Brennführer, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3645; c) T. Schareina, A. Zapf, W. Magerlein, N. Müller, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1087.
- [188] M. S. Ahlquist, P. O. Norrby, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11794; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11998.
- [189] B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6816; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6976.
- [190] a) S. L. Cockroft, C. A. Hunter, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 172; b) S. L. Cockroft, C. A. Hunter, *Chem. Commun.* **2006**, 3806.
- [191] a) K. Schober, E. Hartmann, H. X. Zhang, R. M. Gschwind, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2794; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2855; b) K. Schober, H. X. Zhang, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12310.
- [192] H. Richter, H. Schwertfeger, P. R. Schreiner, R. Fröhlich, F. Glorius, *Synlett* **2009**, 193.
- [193] M. Yamakawa, I. Yamada, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2818; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2900.
- [194] a) J. M. Keith, J. F. Larow, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5; b) J. Crosby, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4789.
- [195] a) Y. Sawada, K. Matsumoto, S. Kondo, H. Watanabe, T. Ozawa, K. Suzuki, B. Saito, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3478; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3558; b) K. Matsumoto, Y. Sawada, B. Saito, K. Sakai, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4935; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5015.
- [196] a) A. Berkessel, M. Brandenburg, E. Leitterstorff, J. Frey, J. Lex, M. Schäfer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2385; b) A. Berkessel, M. Brandenburg, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4401.
- [197] D. C. Aluthge, B. O. Patrick, P. Mehrkhodavandi, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4295.
- [198] D. Seebach, U. Grošelj, W. B. Schweizer, S. Grimme, C. Mück-Lichtenfeld, *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 1.
- [199] C. E. Müller, L. Wanka, K. Jewell, P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6180; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6275.
- [200] R. Hrdina, C. E. Müller, R. C. Wende, L. Wanka, P. R. Schreiner, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2498.
- [201] R. C. Wende, P. R. Schreiner, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1821.
- [202] a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289; b) Z. G. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187.
- [203] R. R. Knowles, E. N. Jacobsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20678.
- [204] M. Kotke, P. R. Schreiner, *Synthesis* **2007**, 779.

- [205] Z. G. Zhang, P. Rooshenas, H. Hausmann, P. R. Schreiner, *Synthesis* **2009**, 1531.
- [206] A. V. Malkov, A. Mariani, K. N. MacDougall, P. Kočovský, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2253.
- [207] E. Larionov, M. Mahesh, A. C. Spivey, Y. Wei, H. Zipse, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9390.
- [208] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 249.
- [209] Y. Wei, I. Held, H. Zipse, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 4223.
- [210] a) J. M. Hawkins, S. Loren, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7794; b) E. J. Corey, T. P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8966.
- [211] T. Kawabata, M. Nagato, K. Takasu, K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3169.
- [212] S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2475.
- [213] A. Armstrong, R. A. Boto, P. Dingwall, J. Contreras-Garcia, M. J. Harvey, N. J. Mason, H. S. Rzepa, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 2057.
- [214] P. H. Y. Cheong, C. Y. Legault, J. M. Um, N. Celebi-Olcum, K. N. Houk, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 5042.
- [215] Y. H. Lam, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2116.
- [216] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
- [217] R. Gordillo, J. Carter, K. N. Houk, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1175.
- [218] a) K. M. Lippert, K. Hof, D. Gerbig, D. Ley, H. Hausmann, S. Guenther, P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919; b) H. Xu, S. J. Zuend, M. G. Woll, Y. Tao, E. N. Jacobsen, *Science* **2010**, 327, 986.
- [219] C. Reiter, S. Lopez-Molina, B. Schmid, C. Neiss, A. Goerling, S. B. Tsogoeva, *ChemCatChem* **2014**, 6, 1324.
- [220] Krishnaji, S. L. Srivastava, *J. Chem. Phys.* **1964**, 41, 2266.
- [221] E. A. Colbourn, A. E. Douglas, *J. Chem. Phys.* **1976**, 65, 1741.
- [222] T. Weber, E. Riedle, H. J. Neusser, E. W. Schlag, *Chem. Phys. Lett.* **1991**, 183, 77.
- [223] a) C. E. H. Dessent, K. Müller-Dethlefs, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3999; b) K. Müller-Dethlefs, O. Dopfer, T. G. Wright, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1845.
- [224] a) M. Okumura, L. I. Yeh, J. D. Myers, Y. T. Lee, *J. Chem. Phys.* **1986**, 85, 2328; b) D. W. Boo, Z. F. Liu, A. G. Suits, J. S. Tse, Y. T. Lee, *Science* **1995**, 269, 57; c) M. A. Duncan, *J. Phys. Chem. A* **2012**, 116, 11477.
- [225] J. S. Ham, *J. Chem. Phys.* **1953**, 21, 756.
- [226] M. Koyanagi, *J. Mol. Spectrosc.* **1968**, 25, 273.
- [227] A. J. Gotch, A. W. Garrett, T. S. Zwier, *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 9699.
- [228] B.-M. Cheng, J. R. Grover, E. A. Waiters, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, 232, 364.
- [229] C. A. Hunter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1584; *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1653.
- [230] J. M. Steed, T. A. Dixon, W. Klemperer, *J. Chem. Phys.* **1979**, 70, 4940.
- [231] S. Paliwal, S. Geib, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4497.
- [232] C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins, C. J. Urch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 651.
- [233] H. Gardarsson, W. B. Schweizer, N. Trapp, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 4608.
- [234] K.-T. Tang, J. P. Toennies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9574; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9768.
- [235] R. P. Feynman, *Sechs physikalische Fingerübungen. Physikalische Fingerübungen für Fortgeschrittene*, Piper, München, **2004**.
- [236] R. P. Feynman, *Kultur & Technik* **2000**, 1, 1.
- [237] a) L. A. Curtiss, K. Raghavachari, G. W. Trucks, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1991**, 94, 7221; b) L. A. Curtiss, P. C. Redfern, K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.* **2007**, 126, 084108.

Eingegangen am 16. April 2015

Online veröffentlicht am 11. August 2015