

Wegweiser im Dschungel Organischer Reaktivität

HERBERT MAYR
ARMIN R. OFIAL

Einleitung

Über 15 Millionen verschiedene organische Verbindungen sind derzeit bekannt. Jährlich kommen 600 000 neue hinzu. Dieses Tempo wird noch steigen, denn bei der Wirkstoff-Suche nach neuen Pflanzenschutz- und Arzneimitteln wird heute vor allem auf das High-Throughput-Screening niedermolekularer Verbindungen gesetzt.¹⁾ Die chemische Synthese ist aufgefordert, vermehrt neue Testsubstanzen für das biologische Screening zur Verfügung zu stellen, wobei eine Effizienzsteigerung durch die Methoden der kombinatorischen Chemie erwartet wird. Da auch bei kombinatorischen Ansätzen eine intelligente Vorauswahl der Reaktionspartner notwendig ist, stellt sich die Frage, wie sich die Planbarkeit organischer Reaktionen verbessern lässt.

Diese Frage ist untrennbar mit der Geschwindigkeit chemischer Reaktionen verknüpft, deren Gesetzmäßigkeiten wir auffinden und zur Synthesepaltung nutzen wollen. Da vielen Lesern dieser Zeitschrift die Grundbegriffe der chemischen Kinetik nicht vertraut sein dürften, sei der folgende Abschnitt dieser Thematik gewidmet.

Die Geschwindigkeit chemischer Reaktionen

Die Substanzen A und B mögen sich nach Gleichung 1 zu einem neuen Stoff C vereinigen. Die Geschwindigkeit v dieser Reaktion definiert man nach Gleichung 2 durch die zeitlichen Änderungen der Konzentrationen der beteiligten Stoffe, wobei die Klammerausdrücke $[A]$, $[B]$ und $[C]$ die jeweiligen Konzentrationen

in der Einheit mol L^{-1} ausdrücken ($1 \text{ mol} = 6 \cdot 10^{23}$ Teilchen).



Gleichung 1

$$v = -d[A]/dt = -d[B]/dt = d[C]/dt = k[A][B]$$

Gleichung 2

Da ein Reaktionsereignis nur dann eintreten kann, wenn es zu einer Begegnung von A mit B kommt, ist die Reaktionsgeschwindigkeit v proportional zu den Konzentrationen von A und B. Als Proportionalitätsfaktor tritt im rechten Term der Gleichung 2 die Geschwindigkeitskonstante k auf (in der Einheit $\text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$). Sie ist für eine Reaktion

eine typische Größe (abhängig von Temperatur, Druck und Reaktionsmedium), aus der nach Gleichung 2 die Geschwindigkeit abgeleitet werden kann, mit der die betreffende Reaktion abläuft.

Experimentelle Methoden

Zur experimentellen Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten k ist es notwendig, die zeitliche Veränderung einer der Konzentrationen $[A]$, $[B]$ oder $[C]$ zu messen. Hierzu kann man sich einer beliebigen Stoffeigenschaft bedienen, die mit der Konzentration des jeweiligen Stoffes verknüpft ist. Im allgemeinen messen wir hierzu die Absorption von UV- oder sichtbarem Licht durch die jeweilige Substanz, wobei uns durch Verwendung von Faseroptik die Online-Verfolgung chemischer Reaktionen

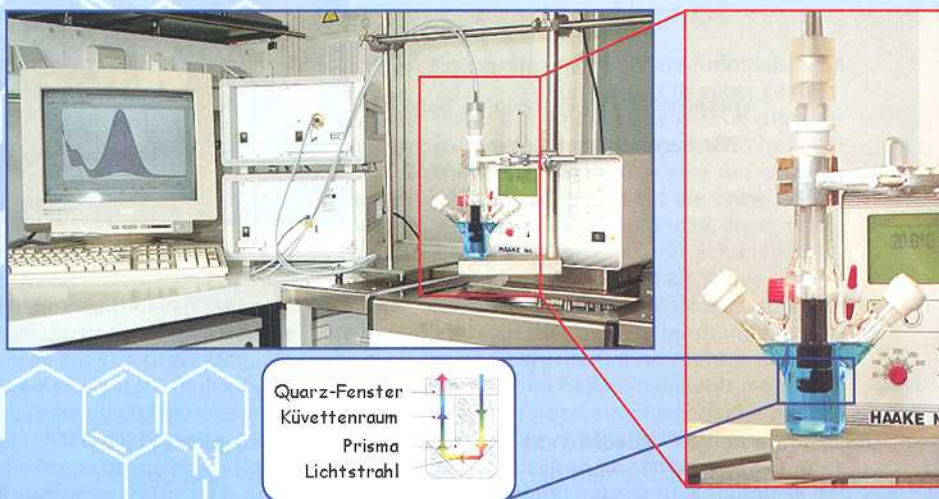


Abbildung 1: Die Messung von Konzentrationen direkt in der Reaktionslösung wird durch die Kombination von Lichtleitern und Quarz-Tauchsonde ermöglicht. Von der Lampe wird das Licht durch einen Lichtleiter zur Tauchsonde geführt, wo es eine kurze Strecke durch die Reaktionslösung zurücklegt und teilweise von den in der Lösung enthaltenen Substanzen absorbiert wird. Anschließend wird das Licht wieder in einen Lichtleiter gebündelt, der an den Detektor angeschlossen ist.



Dr.-Ing. Armin R. Ofial
Jahrgang 1967
Akad. Rat

Studium: Chemie
Forschungsgebiete:
Reaktionen von
Iminium-Ionen,
Chemische Kinetik.

Professor Dr. rer. nat. Herbert Mayr
Jahrgang 1947

Studium: Chemie an der LMU München, Promotion 1974.
Werdegang: Postdoc in Cleveland/Ohio, Habilitation in Erlangen (1980),
Lehrstühle für Organische Chemie in Lübeck (1984), Darmstadt (1991) und München (1996).
Vorsitzender der Fachgruppe Organische Chemie der Gesellschaft Deutscher Chemiker
Forschungsgebiete: Physikalisch-Organische Chemie mit Schwerpunkt
Chemische Kinetik für Organische Synthese und Makromolekulare Chemie

gelingt (Abbildung 1). Da hierbei keine Proben einzeln entnommen und analysiert werden müssen, ist dieses Verfahren nicht nur zeitsparend, sondern es ermöglicht auch die Untersuchung von Substanzen, die vor Sauerstoff und Feuchtigkeit geschützt werden müssen.

Werden die Reaktionspartner in dem in Abbildung 1 gezeigten Reaktionsgefäß vereinigt, dauert die vollständige Durchmischung der Komponenten etwa drei Sekunden, weswegen sich dieser Versuchsaufbau nur zur Verfolgung von Reaktionen eignet, die mindestens 15 Sekunden (ca. 5 Halbwertszeiten) dauern.

Zur Untersuchung schnellerer Reaktionen bedienen wir uns der sogenannten Stopped-Flow Technik, bei der die beiden Reaktionspartner in den Spritzen A und B (Abbildung 2) vorgelegt werden. Bei dieser Apparatur stehen beide Spritzen auf einer gemeinsamen Bodenplatte, die durch Druckluft (5 bar) in Sekun-

denbruchteilen nach oben gedrückt werden kann (Abbildung 2a). Hierdurch werden die Substanzen A und B am Mischer 2 schnell und effektiv gemischt und gelangen anschließend durch den Küvettenraum in die Stopp-Spritze. Die dort ankommende Reaktionslösung drückt den Stempel der Stopp-Spritze nach unten, bis er auf seine Bodenplatte trifft (Abbildung 2b). Mit dem Auftreffen auf der Bodenplatte wird die weitere Vorwärtsbewegung der Spritzen A und B verhindert („Stopped-Flow“) und durch einen elektrischen Kontakt die Datenakquisition gestartet. Da das Vermischen der Reaktionspartner und der Start der Messung lediglich 1 Millisekunde dauert, ermöglicht die Stopped-Flow-Technik das Studium von Reaktionen im 10-Millisekundenbereich.

Noch raschere Reaktionen lassen sich mit der Laser-Blitz-Technik verfolgen. Einer der Reaktionspartner (z.B.

A in Gleichung 1) wird hierbei durch einen Nanosekunden-Laser-Blitz in Gegenwart des anderen Reaktionspartners (z.B. B in Gleichung 1) erzeugt und sein Verschwinden im Mikrosekundenbereich verfolgt. Da dieser Geschwindigkeitsbereich für uns weniger wichtig ist, halten wir die dafür erforderlichen Apparaturen nicht selber vor, sondern kooperieren mit anderen Forschungsgruppen, insbesondere in Japan.

Alle drei eben beschriebenen Verfahren liefern Absorptionsspektren als Funktion der Zeit, deren Auswertung nach Gleichung (2) den Differenzialquotienten $d[A]/dt$ und bei Kenntnis von $[B]$ die gesuchte Geschwindigkeitskonstante k liefert.

Was kann man aus den Geschwindigkeitskonstanten k lernen?

Schema 1 zeigt neben der bereits erwähnten Reaktion von A mit B zu C, die mit der Geschwindigkeitskonstanten k verläuft, zwei weitere Reaktionswege. Die beiden Reaktanten A und B mögen in einer alternativen Reaktion mit der Geschwindigkeitskonstanten k' das Produkt C' ergeben, oder A möge statt mit B mit einem anderen Reaktionspartner D

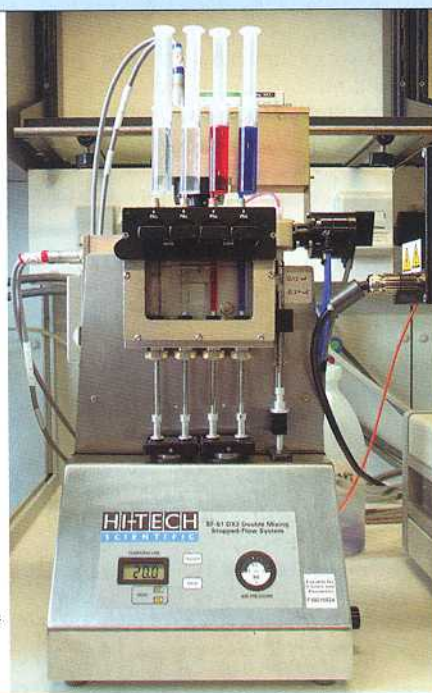
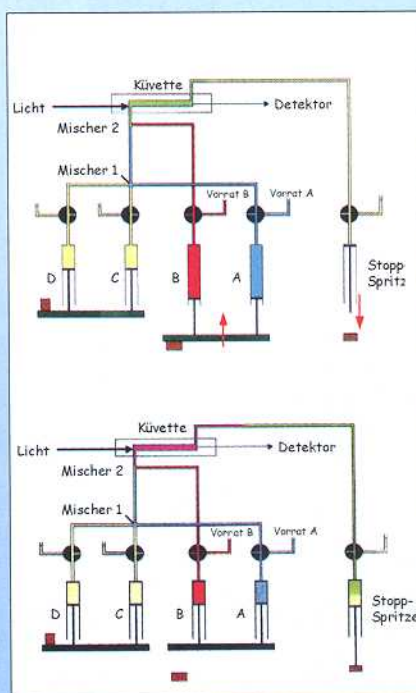
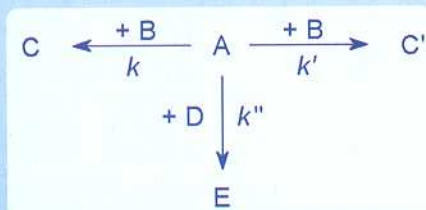


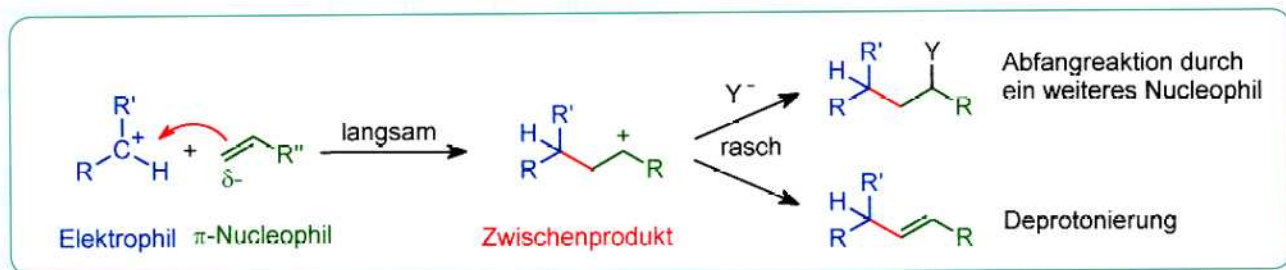
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Zustands (a) vor und (b) während der Messung. (c) Frontansicht der Mischeinheit des Stopped-Flow-Spektrometers. In den aufgesetzten Einweg-Spritzen befinden sich die Vorratslösungen, während ein anderer Teil der Lösungen A (blau) und B (rot) bereits in den Arbeitsspritzen für das nächste Mischexperiment thermostatisiert wird. Die Mischer 1 und 2 sowie die Küvette befinden sich an der Rückseite der Mischeinheit.



Schema 1

unter Bildung des Produkts E reagieren (Geschwindigkeitskonstante k'').

Aus der Größe der Geschwindigkeitskonstanten k und k' lässt sich nicht nur ableiten, ob die gewünschte Reaktion von A mit B bei der vorgegebenen Temperatur rasch genug ist, damit in absehbarer Zeit eine ausreichende Menge an C gebildet wird, sondern auch, ob und in welchem Ausmaß mit der Bildung eines eventuell unerwünschten Nebenprodukts C' gerechnet werden muß. Trifft A



Schema 2

auf ein Gemisch der potenziellen Reaktionspartner B und D, lässt sich aus der relativen Größe von k , k' und k'' ableiten, ob A bevorzugt mit B oder mit D reagieren wird. Die Kenntnis der entsprechenden Geschwindigkeitskonstanten ist somit von zentraler Bedeutung für die Beurteilung von Reaktivität und Selektivität in der Organischen Chemie. Wie kommt nun eine Chemikerin oder ein Chemiker zu diesen wichtigen Informationen, um neue Reaktionen und Reaktionssequenzen damit konzipieren zu können?

Wie lassen sich Geschwindigkeitskonstanten voraussagen?

Angesichts der Verfügbarkeit immer leistungsfähigerer Computer mag man zunächst an eine Berechnung mithilfe quantenchemischer Methoden denken. Immerhin hat die Quantenchemie einen Stand erreicht, daß sich Struktur und Energetik auch größerer Moleküle heute mit einer Genauigkeit berechnen lassen, die der experimenteller Verfahren ebenbürtig ist. Wenngleich die Prinzipien der quantenchemischen Berechnung von Geschwindigkeitskonstanten bekannt und in einfacheren Fällen mit Erfolg eingesetzt worden sind, muß man dennoch feststellen, daß diese Verfahren im Laboralltag noch kaum eine Rolle spielen. Der Grund dafür ist, daß eine Chemikerin oder ein Chemiker die große Zahl alternativer Wege zu einem komplexen Zielmolekül nur dann gegeneinander abwägen kann, wenn eine spontane Antwort die Frage klärt, ob ein in Betracht gezogener Syntheschritt realisierbar erscheint. Selbst wenn die heute noch Tage und Wochen dauernden Berechnungen von Übergangszuständen oder kompletten Reaktionspfaden beträchtlich verkürzt werden können, dürfte diese Möglichkeit die Praxis der Syntheseplanung in naher Zukunft kaum verändern.

Ein alternativer Ansatz zur Voraussage von Geschwindigkeitskonstanten nutzt die Methoden der Korrelationsanalyse. Bereits in den 1920er und 1930er-Jahren wurde erkannt, daß viele

organische Reaktionen einem einfachen Prinzip folgen: Entgegengesetzte Ladungen ziehen sich an. In die Sprache der Chemie übersetzt bedeutet das, daß Verbindungen mit einem relativen Elektronen-Überschuß (Nucleophile) und Verbindungen mit Elektronen-Mangel (Elektrophile) unter Ausbildung einer neuen Bindung miteinander reagieren.

Brönsted, Ingold, Hammett und Taft u.v.a.m. haben quantitative Beziehungen zwischen Struktur und Reaktivität aufgezeigt und das Fundament für unser heutiges Verständnis vom Ablauf organischer Reaktionen gelegt. Korrelationen hoher Güte wurden zwischen Reaktionsserien beobachtet, bei denen einer der Reaktionspartner gleich bleibt, während der andere strukturell variiert wird. Hunderte von Reaktivitätsreihen wurden auf diese Weise erstellt, doch wurden nur wenige Versuche unternommen, diese Inseln aus unabhängigen Datensätzen miteinander zu verbinden, so daß Organische Reaktivität mangels eines umfassenden quantitativen Modells heute bevorzugt durch qualitative Konzepte beschrieben wird.

Die Benzhydryl-Methode zur Erstellung von Reaktivitätsskalen

Unsere Vorgehensweise akzeptiert zunächst den Standpunkt, daß Reaktivitätsreihen sowohl für Nucleophile als auch für Elektrophile vom Reaktionspartner abhängig sind und daher nur in Bezug auf einen bestimmten Partner definiert werden können. Dies begrenzt jedoch den Bereich, über den sich derartige Skalen erstrecken könnten auf 15 Zehnerpotenzen: Reaktionen mit $k < 10^{-6} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ sind für Routinemessungen zu langsam und die Obergrenze für Reaktionen von zwei Molekülen in Lösung ist durch die Diffusionsgeschwindigkeit auf $k = 10^9 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ festgelegt. Ein kleiner Ausschnitt aus dem weiten Bereich der Organischen Chemie!

Wie läßt sich diese Einengung auf 15 Zehnerpotenzen überwinden? Wir haben eine Serie von Benzhydrylkationen syn-

thetisiert, deren elektrophile Reaktivität durch weit vom Reaktionszentrum entfernte Substituenten stufenlos steuerbar ist. Ihre Reaktion mit π -Nucleophilen ist im Schema 2 skizziert, wobei die im geschwindigkeitsbestimmenden langsamen Schritt der Reaktion gebildete neue Bindung rot eingezeichnet ist.

Wie Abbildung 3 zeigt, können wenig reaktive Benzhydrylkationen (Abbildung 3, links) für kinetische Messungen mit starken Nucleophilen (z.B. Enaminen) eingesetzt werden, während hochreaktive Benzhydrylkationen (Abbildung 3, rechts) die Charakterisierung schwacher Nucleophile (z.B. des Xylols oder Toluols) ermöglichen.

Trägt man die Logarithmen der experimentell bestimmten Geschwindigkeitskonstanten ($10^{-4} < k < 10^8 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$)

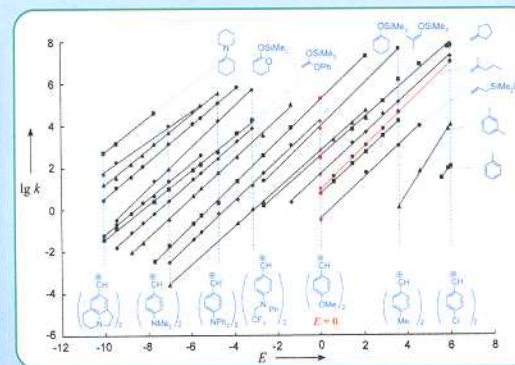


Abbildung 3: Auftragung der Geschwindigkeitskonstanten der Elektrophil-Nucleophil-Kombinationen gegen den Elektrophilie-Parameter E von Benzhydrylkationen. Zur besseren Übersicht sind nur sieben von 23 Referenz-Elektrophilen auf der Abszisse abgebildet. Jede der Korrelationsgeraden beschreibt die Reaktivität eines bestimmten Nucleophils.

der Elektrophil-Nucleophil-Reaktionen gegen den aus einer Ausgleichsrechnung ermittelten Elektrophilie-Parameter E der Benzhydrylkationen auf, ergeben sich für die verschiedenen Nucleophile annähernd parallele Geraden, die sich oberhalb von $\log k = 7.5$ krümmen, um sich schließlich asymptot-

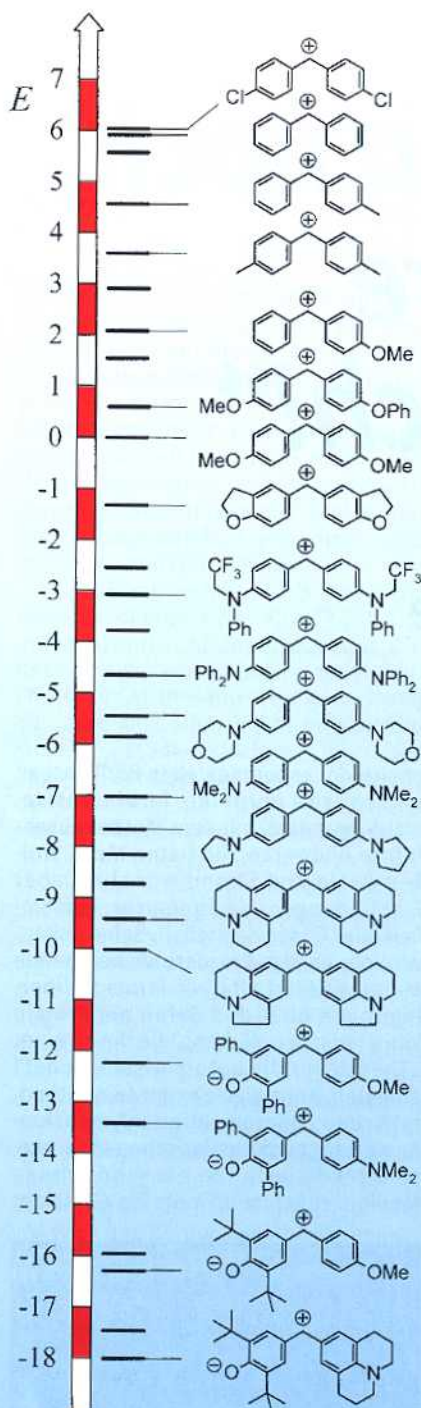


Abbildung 4: Meßplatte zur Bestimmung der Reaktivität von Nucleophilen. Durch die Auswahl geeigneter Substituenten kann die Elektrophilie E der Benzhydryl-Kationen um 24 Zehnerpotenzen variiert werden.

tisch der Horizontale bei $\log k \approx 9.3$ anzunähern (Diffusionsgrenzen in Abbildung 3 nicht gezeigt). Durch Wahl überlappender Reaktivitätsreihen lassen sich so Elektrophile und Nucleophile stark unterschiedlicher Reaktivität miteinander verknüpfen.²⁾ Dabei hat sich herausgestellt, daß ein Parameter für Elek-

trophile (E) und zwei Parameter für Nucleophile (N, s) ausreichen, um eine große Vielfalt von Reaktionen zu beschreiben (Gleichung 3), wobei der Steigungsparameter s bei qualitativen Betrachtungen sogar unberücksichtigt bleiben kann ($s \approx 1$).

$$\log k(20^\circ\text{C}) = s(N + E) \quad (3)$$

s = Nucleophil-spezifischer Steigungsparameter
N = Nucleophilie-Parameter
E = Elektrophilie-Parameter

Die Abszisse der Abbildung 3 stellt eine „Chemische Meßplatte“ dar, die sich derzeit über 24 Zehnerpotenzen erstreckt (Abbildung 4). Ein Beispiel möge die damit verbundenen Dimensionen illustrieren: Ein Nucleophil ($N = -3$, $s = 1$), das mit dem unsubstituierten Benzhydrylkation ($E = 6$) im Millisekundenbereich reagiert, würde für die Umsetzung mit dem dimethoxysubstituierten Benzhydrylkation ($E = 0$) schon eine Stunde brauchen und mit dem Bis(diphenylamino)-substituierten System ($E = -4.7$) ein Jahr. Aristoteles hätte das zweifach pyrrolidinosubstituierte System bereits mit unserer Testverbindung vereinigen müssen, wollten wir heute das Reaktionsprodukt isolieren, und für die Umsetzung mit einem Elektrophil von $E = -15$ wäre eine Reaktionszeit zu veranschlagen, die dem Alter unseres Universums entspricht. Derzeit reicht die Skala bis $E = -18$!

Angesichts des Umfangs dieser Skala ist es nicht verwunderlich, daß Nucleophile unterschiedlichster Reaktivität von den bereits diskutierten Alkenen und Arenen über Hydrid-Donatoren und metallorganische π -Komplexe, Alkohole, Amine und Phosphane bis hin zu hochreaktiven Carbanionen damit kalibriert werden können, denn für jedes dieser Nucleophile stehen uns Reaktionspartner zur Verfügung, mit denen sie in einem bequem zugänglichen Zeitfenster reagieren.

Kehren wir zum Ausgangspunkt unserer Betrachtungen zurück, wonach eine Nucleophilie-Skala nur in Bezug auf einen bestimmten Reaktionspartner definiert werden kann. Würde die hier erhaltene Reaktivitätsreihe nur gegenüber Benzhydryl-Elektrophilen gelten, wäre der zu ihrer Erstellung getriebene Aufwand nicht gerechtfertigt. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die von uns abgeleitete Nucleophilie-Reihe gegenüber einer Vielzahl von Elektrophilen Gültigkeit besitzt, von den verschiedensten Typen von Carbenium-Ionen, über Diazonium-Ionen und kationische Metall- π -Komplexe bis hin zu akzeptorsubstituierten Arenen und Ethylenen. Zwar ist die Korrelation nun nicht mehr von der selben

Güte wie in Abbildung 3, doch ist die Übereinstimmung zwischen experimentellen und berechneten Geschwindigkeitskonstanten meist deutlich besser als ein Faktor 10^2 . Angesichts der strukturellen Vielfalt eine erstaunliche Präzision!

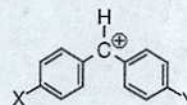
Schlußfolgerung und Ausblick

Durch die in Abbildung 3 illustrierte Methode überlappender Reaktivitätsreihen gelang es, Reaktivitätsskalen zu erstellen, die einen weiten Bereich elektrophiler und nucleophiler Reaktivität abdecken. Damit steht eine Matrix zur Verfügung, die die einfache Klassifizierung neuer Synthesebausteine ermöglicht und deren synthetisches Potenzial abschätzen läßt. Erstmals gelingt es damit, scheinbar wenig miteinander verwandte Reaktionen, wie Friedel-Crafts-Alkylierungen, Mukaiyama- und Hosomi-Sakurai-Reaktionen, Michael-Additionen und Reduktionen mit komplexen Hydriden durch einen gemeinsamen Parameter-Satz zu beschreiben und für die Syntheseplanung zu nutzen.

Signifikante Abweichungen zwischen beobachteten und nach Gleichung 3 berechneten Geschwindigkeitskonstanten weisen auf eine Änderung des Reaktionsmechanismus hin, so daß diese Skalen zur Mechanismen-Analyse wie auch zur quantitativen Erfassung katalytischer Effekte in der metallorganischen Chemie und der Biochemie genutzt werden können. Neben einer Erweiterung dieser Reaktionsskalen durch eigene experimentelle Untersuchungen und durch Einbindung kinetischer Daten aus der Literatur wird die Demonstration der praktischen Anwendbarkeit Hauptaufgabe der nächsten Jahre sein.

GLOSSAR

Benzhydryl-Kation: *Diarylcarbenium-Ion*



Chemische Kinetik:
Lehre von der Geschwindigkeit chemischer Reaktionen.

Elektrophil:
Elektronensuchendes Teilchen, z.B. R^+ , $R-N_2^+$, $H_2C=CH-$ Acceptor

Nucleophil:
Positive Ladung suchendes Teilchen, z.B. $H_2C=CH-$ Donor, $R_3N:$, Carbanion.

mol: *Einheit der Stoffmenge, $6 \cdot 10^{23}$ Teilchen.*
Substituent: *Atom oder Atomgruppe, die ein Wasserstoffatom ersetzt (häufig mit R abgekürzt).*

²⁾ a) H. Mayr, M. Patz, M.F. Gotta, A.R. Ofjal, *Pure Appl. Chem.* 1998, 70, 1993–2000.

b) H. Mayr, T. Bug, M.F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A.R. Ofjal, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.*, Oktober 2001.

c) H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem.* 1994, 106, 990–1010.