

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

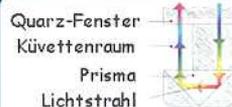


Abbildung 1: Die Messung von Konzentrationen direkt in der Reaktionslösung wird durch die Kombination von Lichtleitern und Quarz-Tauchsonde ermöglicht. Von der Lampe wird das Licht durch einen Lichtleiter zur Tauchsonde geführt, wo es eine kurze Strecke durch die Reaktionslösung zurücklegt und teilweise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

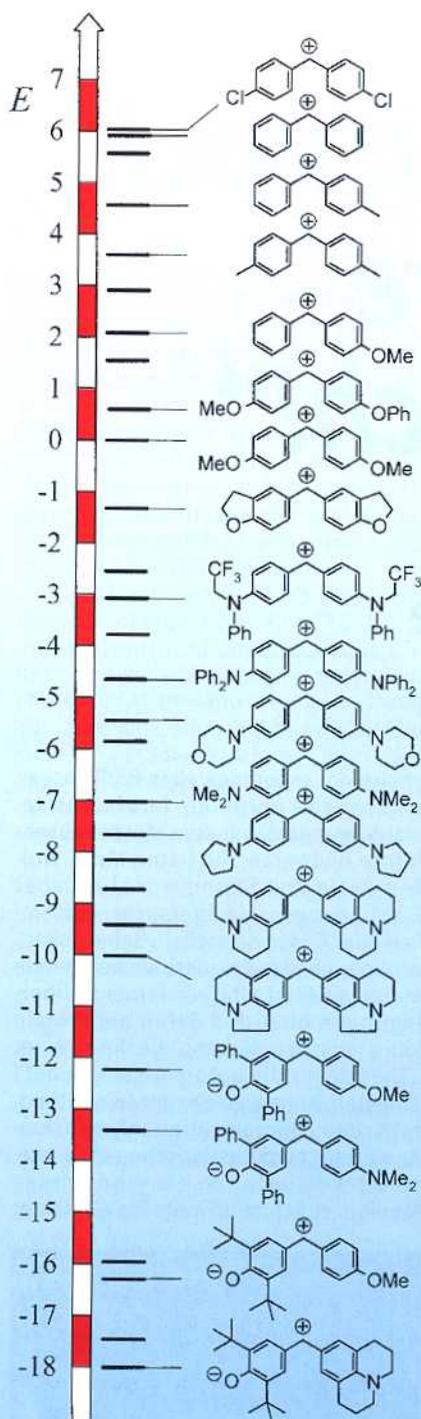


Abbildung 4: Meßplatte zur Bestimmung der Reaktivität von Nucleophilen. Durch die Auswahl geeigneter Substituenten kann die Elektrophilie E der Benzhydryl-Kationen um 24 Zehnerpotenzen variiert werden.

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!

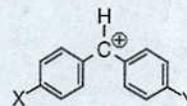
Schlußfolgerung und Ausblick

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.