

Allgemeiner Teil

1 Einleitung

Das Leben, wie es auf der Erde bekannt ist, ist ohne die besonderen Eigenschaften des Elements Kohlenstoff nicht denkbar. Der Aufbau komplexer Moleküle durch die Aneinanderreihung vieler Kohlenstoffatome findet bei keinem anderen Element eine ähnliche Entsprechung. Nur durch diese Eigenschaft sind Moleküle zugänglich, die das Leben weitab vom thermodynamischen Gleichgewicht überhaupt erst möglich machen.

Ein in dieser Hinsicht wichtiger Punkt ist die hohe Inversionsbarriere am tetraedrisch substituierten Kohlenstoffatom, wodurch chirale Substanzen auch bei höheren Temperaturen in enantiomerenreiner Form vorliegen können. Die meisten in der Natur vorkommenden organischen Moleküle sind chiral. Verschiedene Enantiomere ein- und desselben Moleküls können daher aufgrund unterschiedlicher Wechselwirkung mit chiralen Molekülen verschiedene Wirkungen entfalten. Diese Tatsache ist insbesondere in der Entwicklung von Pharmaka von Bedeutung, bei denen sich die Wirkung eines Medikamentes durch Inversion der Stereozentren nicht nur abschwächen, sondern sogar ins Gegenteil verkehren kann, wobei schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen auftreten können.

Eine der wichtigsten Aufgaben der organischen Chemie besteht daher darin, einen Zugang zur Synthese enantiomerenreiner Substanzen zu schaffen. Da der Großteil der Moleküle, in der chemischen Industrie Verwendung finden, Folgeprodukte von nicht-chiralen Bestandteilen des Erdöls sind, müssen Methoden eingesetzt werden, mit denen Stereozentren möglichst selektiv aufgebaut werden können. Der umgekehrte Weg – der kontrollierte Abbau von Stereozentren aus natürlichen nachwachsenden enantiomerenreinen Rohstoffen wie Zuckern oder Aminosäuren – ist in der Regel nur dann sinnvoll, wenn eine große strukturelle Ähnlichkeit zur Zielstruktur besteht.

Der selektive Aufbau stereogener Zentren in einer chemischen Reaktion kann nur durch Induktion erfolgen, was bedeutet, dass der Reaktion stereogene Information hinzugefügt werden muss. Die Übergangszustände des stereogenen Schrittes sind dann wegen der vorhandenen und der neu zu bildenden Stereoinformation zueinander diastereomorph und besitzen daher unterschiedliche Energien. Vom praktischen Standpunkt können drei Klassen von stereoselektiven Reaktionen unterschieden werden: In substratkontrollierten Reaktion liegt die induzierende Stereoinformation bereits im umzusetzenden Molekül vor. In katalytischen oder auxiliargesteuerten Reaktionen wird die Stereoinformation von außen zugeführt, wobei im ersten Fall substöchiometrische Mengen ausreichen, während im zweiten Fall stöchiometrische Mengen eingesetzt werden müssen.

Ein herausragendes Beispiel für eine katalytische enantioselektive Reaktion ist die von *B. Sharpless* entwickelte und 2001 mit dem Nobelpreis¹ ausgezeichnete enantioselektive Epoxidierung von Allylalkoholen **1** mit *tert*-Butylhydroperoxid in Gegenwart katalytischer Mengen eines enantiomerenreinen Titankomplexes der Weinsäure (**2**) (Abbildung 1–1).² Die erzielten Enantiomerenüberschüsse liegen dabei bei über 90 % *ee*.

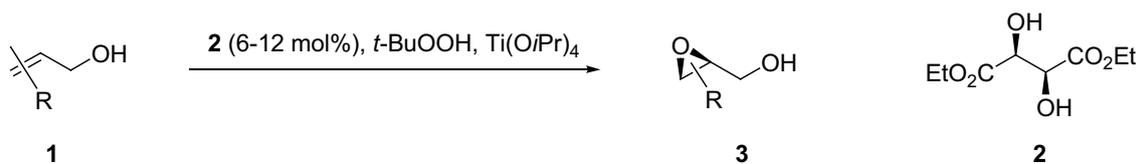


Abbildung 1–1. Katalytische enantioselektive Epoxidierung von Allylalkoholen nach Sharpless.

Dennoch kommt auch Auxiliarmethoden weiterhin große Bedeutung zu, da in vielen Fällen katalytische Verfahren unbekannt sind oder die erzielte Induktion nicht zufriedenstellend ist. Eine häufig verwendete Reaktion ist die von Evans entwickelte stereoselektive Aldol-Reaktion mit heterocyclischen Oxazolidinon-Auxiliaren (Abbildung 1–2).³ Die Primärprodukte **6** können durch Transaminierung in das Weinreb-Amid überführt und anschließend mit DIBAL zum Aldehyd **7** reduziert werden, der bei der direkten Aldolreaktion entstanden wäre.⁴

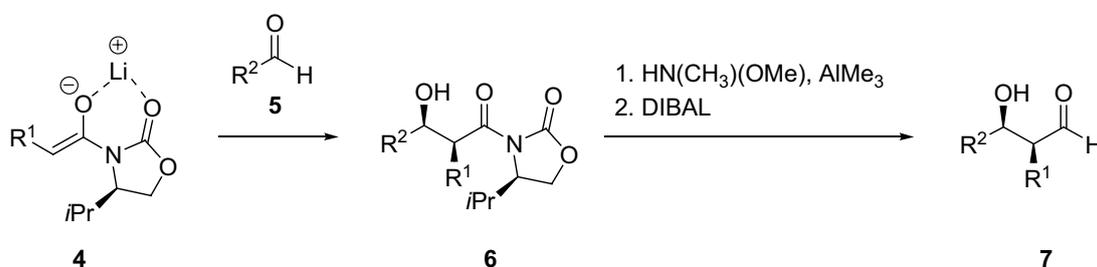


Abbildung 1–2. Stereoselektive auxiliargesteuerte Aldolreaktion nach Evans.

Die Entwicklung und Verbesserung der Induktion und der Ausbeute stereoselektiver Prozesse ist Gegenstand aktueller Forschung. Dabei lassen sich Trial-and-Error-Verfahren wie im High Throughput Screening von der gezielten Optimierung unterscheiden. Für eine gezielte Optimierung können phänomenologische Beobachtungen, beispielsweise die Abhängigkeit der Selektivität von der Größe bestimmter Substituenten, oder die detaillierte Kenntnis des Reaktionsverlaufs herangezogen werden.

In diesem Zusammenhang erweist sich die rechnergestützte Chemie (*Computational Chemistry*) als nützliche Ergänzung zu experimentellen Untersuchungen. Durch Berechnungen der Wechselwirkungen zwischen Molekülen versucht sie, die Prozesse von Reaktionen zu studieren, ohne diese in der Realität durchführen zu müssen. Dies darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass die theoretische Aufklärung aller Elementarschritte einer Reaktion in der Regel einen hohen Zeitaufwand sowohl bei der Rechnung selbst als auch bei deren Vorbereitung erfordert.

Eine Kombination aus experimentellen und theoretischen Untersuchungen ist daher der vielversprechendste Ansatz zur Aufklärung des Mechanismus einer Reaktion. Vielleicht wird es schon bald möglich sein, allein durch Simulation einer Reaktion deren Durchführbarkeit, Ausbeute und stereochemisches Ergebnis vorherzusagen. Letzten Endes aber muss ein praktisch durchgeführtes Experiment die gewonnenen Erkenntnisse bestätigen oder widerlegen.

2 Theoretische Untersuchung chemischer Reaktionen

2.1 Übersicht

Der Großteil der vorliegenden Arbeit handelt von der Bestimmung von Selektivitäten mit Hilfe quantenchemischer Berechnungen, deren physikalisch-chemische Grundlagen sowie Techniken in diesem Kapitel kurz beschrieben werden sollen.⁵ Die Bestimmung der Geometrien und der zugehörigen Energien von Übergangszuständen (*Transition States*, TSs) auf Potentialhyperflächen ist dabei von zentraler Bedeutung. Ausgehend von den relativen Energien zwischen verschiedenen TSs kann die Selektivität mit der *Eyring-Gleichung*,⁶ welche ein zentrales Resultat der Theorie des Übergangszustandes (*Transition State Theory*, TST) ist, berechnet werden.

2.2 Die Potentialhyperfläche und Energiediagramme

Ein beliebiges chemisches System kann in die Atomkerne und die sie umgebenden Elektronen aufgeteilt werden. Die *Coulomb*-Wechselwirkungen zwischen den geladenen Teilchen bestimmen die Energie des Systems im Vergleich zu einem hypothetischem Zustand, in dem alle Atomkerne und Elektronen unendlich weit voneinander entfernt sind.

Aufgrund des enormen Masseunterschiedes zwischen Kernen und Elektronen kann der Einfluß der Bewegung der Elektronen auf die Positionen der Kerne vernachlässigt werden (*Born-Oppenheimer-Näherung*).⁷ Eine Änderung der Atomkernpositionen (z.B. bei Schwingungen oder chemischen Reaktionen) zieht also eine sofortige Anpassung der Elektronendichte nach sich. Infolgedessen kann man jedem Satz von Atomkernpositionen (man spricht von der *Geometrie* des Systems) eine Energie zuordnen, welche sich aus den Wechselwirkungen zwischen den Teilchen ergibt. Diese Zuordnung nennt man Potentialhyperfläche (*Potential Energy Surface*, PES).

In einem kartesischen Koordinatensystem wird die Position jedes Atomkerns mit drei Koordinaten x , y und z beschrieben. Für ein System aus N Atomkernen bedeutet das, dass die Energie als Funktion von $3N$ Veränderlichen dargestellt werden muss. Von diesen $3N$ Variablen können jedoch 6 Koordinaten* abgezogen werden, welche einerseits die absolute Position des Systems im Raum darstellen (3 Koordinaten), und andererseits die Rotation des Systems in Bezug auf die gewählten Achsen (3 Koordinaten) beschreiben. Damit ist die PES eine multidimensionale Funktion von $3N-6$ Veränderlichen.

In der Sprache des Chemikers werden zur Beschreibung von Molekülgeometrien im Gegensatz zu kartesischen Koordinaten die eingängigeren Parameter (Bindungs)-Abstand, (Bindungs)-Winkel und Torsionswinkel verwendet. Als Alternative zu kartesischen Koordinaten kann jede Geometrie eines chemischen Systems vollständig und

* Bei linearen Systemen verringert sich dieser Wert auf 5 Koordinaten.

eindeutig mit diesen Parametern beschrieben werden, wobei sich die Dimensionalität der PES nicht ändert.

Zur grafischen Veranschaulichung der PES muss man sich auf die Darstellung der Energie als Funktion von einem oder zwei Parametern beschränken. Dabei bezeichnet man die 1D-Darstellung* als Potentialkurve, wie beispielsweise bei der in Abbildung 2–1 dargestellten Betrachtung der Energieänderung von Allylsilan (**8**) bei der Veränderung des Torsionswinkels α .

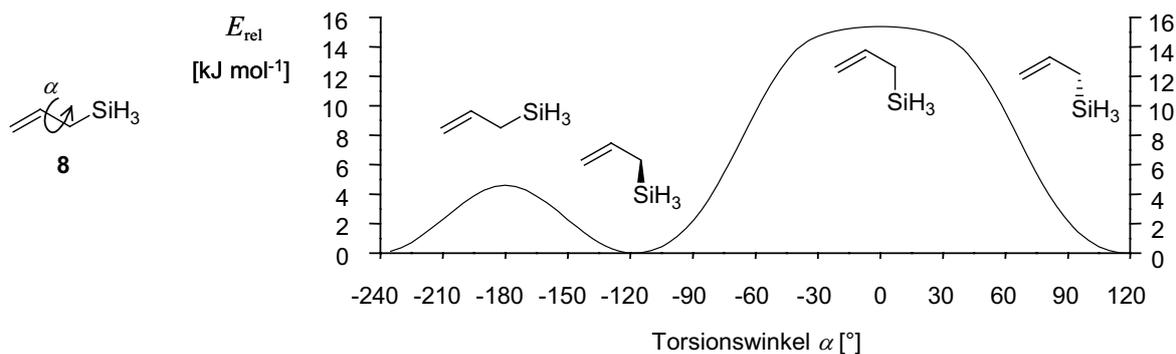


Abbildung 2–1. 1D-Ausschnitt der PES von Allylsilan (**8**). Dargestellt ist die relative Energie als Funktion der Rotation um die sp^3 - sp^2 -Bindung zwischen C-1 und C-2. Die Energien wurden mit der semiempirischen Methode AM1 (Basis: STO-3G) berechnet.

Der dargestellte 1D-Ausschnitt der PES von **8** zeigt die Energie als Funktion eines einzigen Torsionswinkels, was aber nicht bedeutet, dass die übrigen 29 Abstände, Winkel und Torsionswinkel konstant gesetzt wurden. Vielmehr stellt jeder Punkt auf der Kurve in Abbildung 2–1 die Energie einer Struktur dar, die sich unter der Nebenbedingung eines festgelegten Torsionswinkels α in einem Energieminimum befindet. Darstellungen dieser Art nennt man relaxierte PES (RPES).

Für detailliertere Aussagen zu den Verhältnissen bei chemischen Reaktionen werden häufig 3D-Diagramme eingesetzt, bei denen die Energie als Funktion zweier Parameter aufgetragen wird. Als Beispiel wird der nucleophile Angriff von Allylsilan (**8**) an *O*-Methylaceton (**9**) betrachtet, bei dem das Ion **10** entsteht. Abbildung 2–2 zeigt die relaxierte PES in Abhängigkeit vom C...C-Abstand d und vom Torsionswinkel γ zwischen den Doppelbindungen von **8** und **9**.

* Bei der Darstellung von Ausschnitten der PES schließt die angegebene Anzahl der Dimensionen die Energie nicht mit ein. Das dargestellte 2D-Diagramm ist daher eine 1D-Potentialkurve. Analog entspricht die Auftragung der Energie gegen zwei Parameter einem dreidimensionalen Diagramm, aber einer 2D-Auftragung der PES.

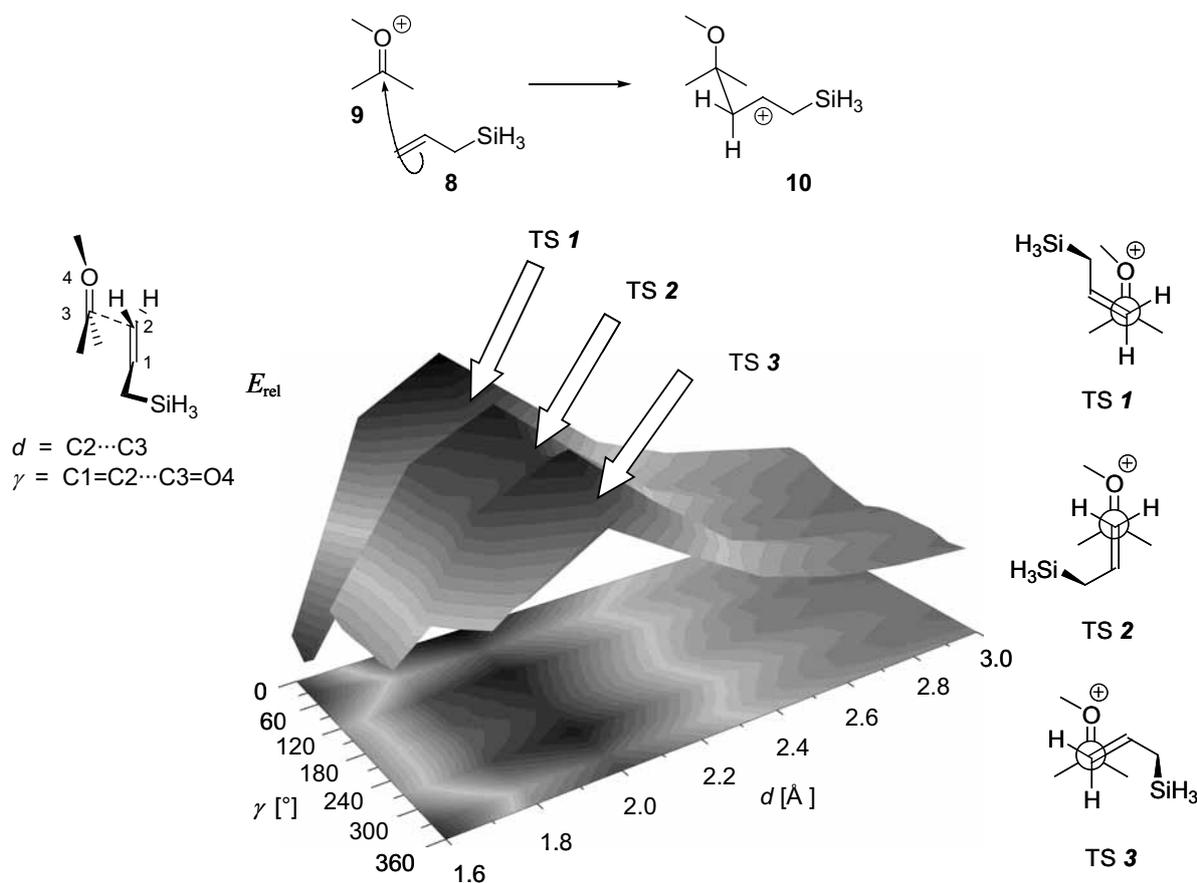


Abbildung 2–2. 2D-PES der Addition von **8** an **9** als 3D-Diagramm und als 2D-Konturplot.

3D-Diagramme stellen die PES in einer Form dar, bei der chemisch relevante Geometrien mit geographischen Begriffen benannt werden können. So entsprechen stabile Konformationen den Minima (Tälern) der PES, während TSs durch Bergpässe repräsentiert werden. Bergpässe sind dabei mathematisch Sattelpunkte erster Ordnung, was bedeutet, dass sie in allen Dimensionen ein Minimum einnehmen, bis auf eine Dimension, in der sie im Maximum sind. Im Ausschnitt der PES der Reaktion zwischen **8** und **9** (Abbildung 2–2) gibt es drei Pässe, die die Eduktseite mit der Produktseite verbinden. Die Strukturen dieser TSs haben ein Maximum in der Dimension d , während sie gleichzeitig in den jeweiligen Minima der Koordinate γ liegen.

Wenn die relaxierte PES in Abbildung 2–2 als 1D-Diagramm in Abhängigkeit von d aufgetragen wird, erhält man ein Energiediagramm der Reaktion (Abbildung 2–3). Dargestellt ist dann ein so genannter *Minimum Energy Path* (MEP), welcher die Minima der Edukte und Produkte über einen TS verbindet, welcher ein Maximum ist.

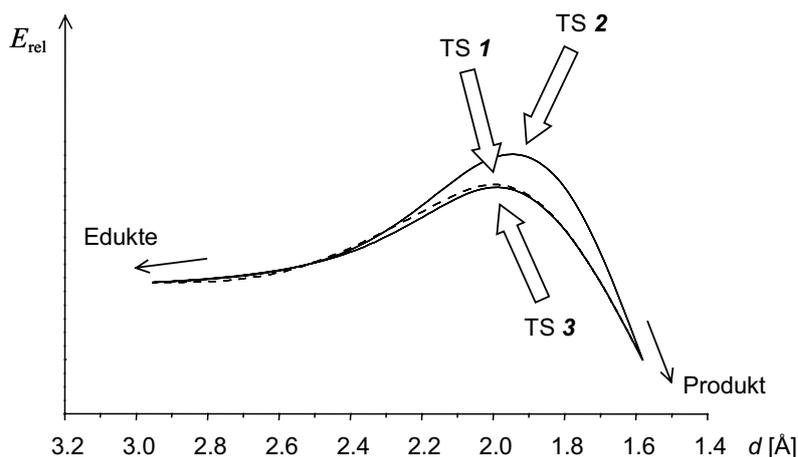


Abbildung 2-3. Drei unterschiedliche MEPs der Reaktion von **8** mit **9**.

In allgemeinen qualitativen Energiediagrammen, die häufig zur Beschreibung von Mechanismen eingesetzt werden, wird die Energie gegen eine Reaktionskoordinate q aufgetragen, die den Geometrien entlang des MEP entspricht. Dabei können verschiedene MEPs überlagert werden (wie in Abbildung 2-3), um den Gang der Reaktion über unterschiedliche TSs qualitativ darzustellen.

Es gibt auch Darstellungen, bei denen TSs im Minimum liegen. Ein solches Diagramm ergibt sich beispielsweise dann, wenn ein Schnitt der PES in Abbildung 2-2 bei $d = 2.0 \text{ \AA}$ gemacht wird (Abbildung 2-4).

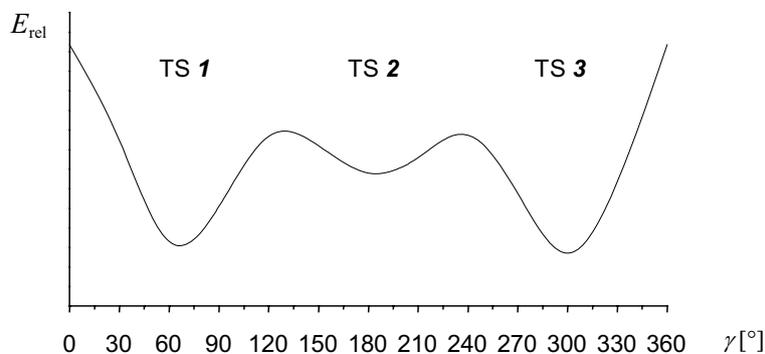


Abbildung 2-4. 1D-Ausschnitt der PES der Reaktion von **8** mit **9**. In dieser Darstellung entsprechen Minima den TSs, während die Maxima Sattelpunkten zweiter Ordnung entsprechen.

Durch Kenntnis der PES eines chemischen Systems können theoretisch sämtliche chemische Beobachtungen wie Konformationsverteilungen, Stabilitäten von Verbindungen oder chemische Reaktionen mit ihren Selektivitäten und Ausbeuten vorausgesagt werden. Aufgrund ihrer hohen Dimensionalität können vollständige PESs aber nur für Systeme mit maximal vier Atomen berechnet werden. In theoretischen Voraussetzungen muss man sich daher auf chemisch relevante Ausschnitte der PES beschränken. Die meisten Beobachtungen wie Selektivitäten und Stoffmengenanteile in Gleichgewichten können allein durch die Kenntnis der *relativen* Energien einzelner *Punkte* auf der PES (Minima und TSs) in ausreichender Genauigkeit berechnet werden. Bei den chemisch relevanten Ausschnitten handelt es sich daher in der Regel um Gruppen von

einzelnen Strukturen (z.B. TSs), und selten um Bereiche, die "auf einem Berghang" z.B. zwischen Edukten und TSs liegen.

2.3 Berechnung von Selektivitäten

2.3.1 Die Theorie des Übergangszustands⁶

Die Geschwindigkeit chemischer Reaktionen ist oft proportional zu Potenzen der Konzentrationen der beteiligten Edukte. Für Elementarreaktionen gilt diese Abhängigkeit universell. Gleichung 1 zeigt diesen Zusammenhang für eine bimolekulare Elementarreaktion $A + B \rightarrow P$, wobei der Proportionalitätsfaktor k die Geschwindigkeitskonstante der chemischen Reaktion ist:

$$\frac{d[P]}{dt} = k [A][B] \quad . \quad (1)$$

Die Theorie des Übergangszustands (*Transition State Theory*, TST) führt das in Gleichung 1 empirisch gefundene Verhalten mit Hilfe der statistischen Thermodynamik auf die dafür verantwortlichen mikroskopischen Vorgänge zurück. Ausgangspunkt der TST ist ein Modell, in dem angenommen wird, dass das Produkt P nur über einen TS AB^\ddagger entsteht ($AB^\ddagger \rightarrow P$), welcher mit den Edukten A und B im Gleichgewicht steht ($A + B \rightleftharpoons AB^\ddagger$). Aus diesem Modell und weiteren Annahmen (keine Beeinflussung des Gleichgewichts durch die Produktbildung, Betrachtung des TS als stabiles Molekül außer in einer Dimension, ebene Potentialschwelle, keine Recrossing- oder Tunnelereignisse) resultiert Gleichung 2, die auch als *Eyring-Gleichung* bekannt ist und die die Geschwindigkeitskonstante des Elementarschritts auf den Energieunterschied ΔG^\ddagger zwischen dem TS und den Edukten sowie auf die Temperatur T zurückführt:

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right) \quad . \quad (2)$$

Darin ist k_B die *Boltzmann-Konstante*, h das *Planck'sche Wirkungsquantum* und R die universelle Gaskonstante. Wie im Abschnitt 2.4 (Seite 12) dargestellt wird, kann ΔG^\ddagger aus quantenchemischen Berechnungen gewonnen werden.

2.3.2 Bestimmung von Selektivitäten

Aufgrund der Annahmen der TST ist die *Eyring-Gleichung* nicht universell für die Berechnung absoluter Reaktionsgeschwindigkeiten geeignet. Deutlich erfolgreicher ist die Theorie zur Bestimmung *relativer* Reaktionsgeschwindigkeiten einander ähnlicher Reaktionen, da sich systematische Fehler aufgrund der Ähnlichkeit der Reaktionen eliminieren. Einen Spezialfall stellen dabei Reaktionen dar, bei denen aus den gleichen Edukten über unterschiedliche TSs verschiedene Produkte P_1 und P_2 entstehen, die

beispielsweise Regio- oder Diastereomere sein können. Wie im Folgenden gezeigt wird, können entsprechende Selektivitäten allein aus den Energieunterschieden G_{rel}^\ddagger der TSs bestimmt werden, ohne die Energien der Edukte berechnen zu müssen.

Die Selektivität S (als Quotient der Anteile der Isomere in der Produktmischung) einer Reaktion ergibt sich direkt aus dem Verhältnis der Geschwindigkeiten der Elementarschritte, die zu den verschiedenen Produkten P_1 und P_2 führen.

$$S = \frac{d[P_1]}{dt} / \frac{d[P_2]}{dt} \quad (3)$$

Wenn jeweils nur ein TS für die Bildung von P_1 und P_2 verantwortlich ist, kann man S mit Hilfe der *Eyring*-Gleichung ausdrücken:

$$S = \frac{k_1[A][B]}{k_2[A][B]} = \exp\left(-\frac{(\Delta G_1^\ddagger - \Delta G_2^\ddagger)}{RT}\right) \quad (4)$$

Der Unterschied zwischen den Aktivierungsenergien ΔG_1^\ddagger und ΔG_2^\ddagger entspricht dabei dem Unterschied der TS-Energien selbst, da die Edukte und damit ihre Energien für beide Reaktionspfade gleich sind. Abbildung 2–5 liefert eine grafische Veranschaulichung von Gleichung 4 für $T = 0^\circ\text{C}$ und einem TS-Energieunterschied von etwa 3 kJ mol^{-1} , woraus eine Selektivität von 80:20 resultiert.

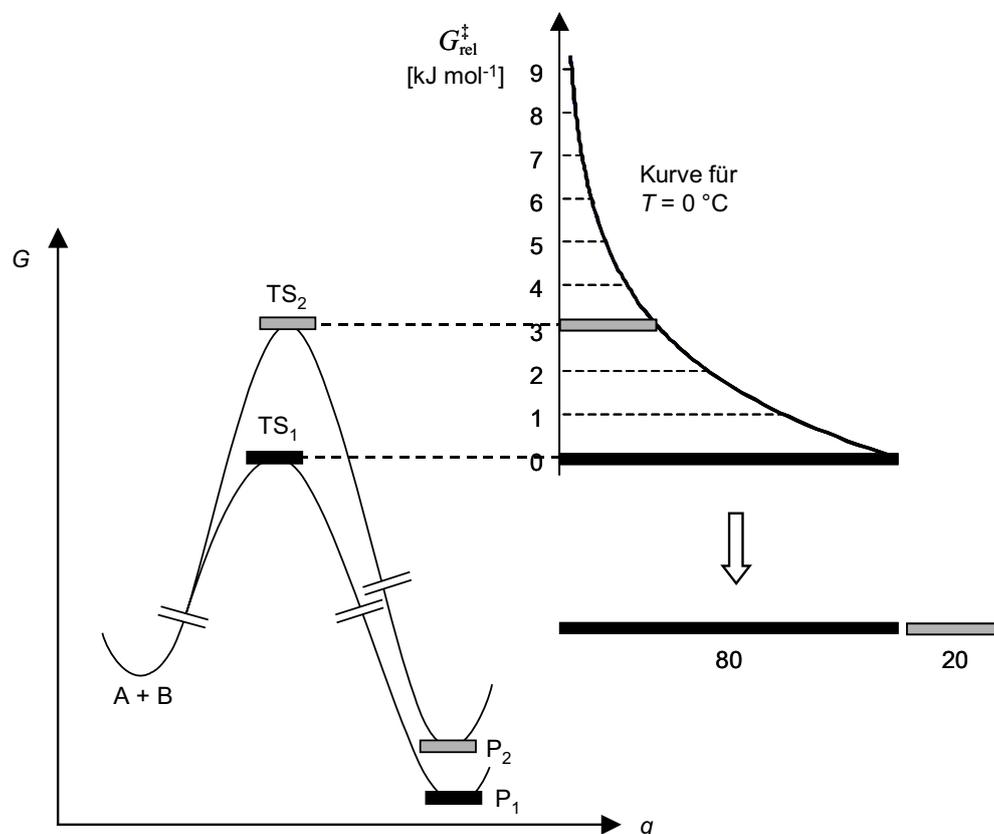


Abbildung 2–5. Grafische Veranschaulichung der Bestimmung der Selektivität anhand der Energieunterschiede der TSs mit Hilfe der *Eyring*-Gleichung.