

# 1 Einleitung

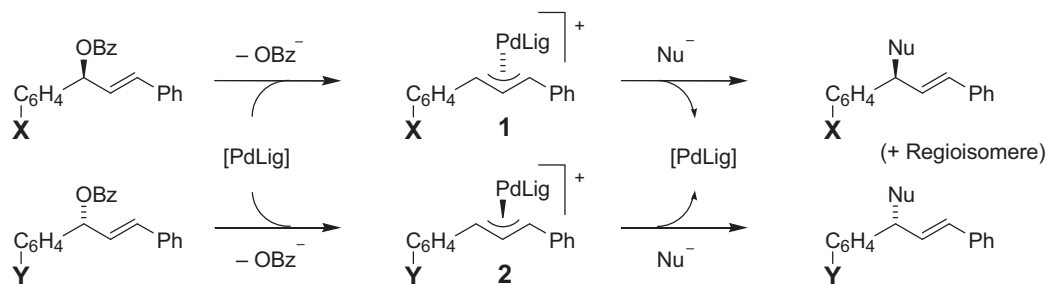
In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Methoden für das parallele Hochdurchsatz-Screening chiraler Katalysatoren entwickelt, die meist auf der Analytik entstandener Katalyseprodukte basieren.<sup>[1]</sup> Produktzusammensetzungen sind jedoch eine relativ störanfällige Größe. Dies gilt insbesondere für den Enantiomerenüberschuss, der sehr leicht durch unselektive Hintergrundreaktionen, katalytisch aktive Verunreinigungen oder durch Dissoziation des chiralen Liganden vom Metall verfälscht werden kann.

Deutlich attraktiver wäre deshalb eine Screening-Methode, die Auskunft über die inhärente Enantioselektivität eines Katalysators liefert. Ein solches Screening sollte sich realisieren lassen, wenn es gelänge, die Selektivität eines Katalysators direkt anhand von intermediären Katalysator-Substrat-Komplexen zu bestimmen. P. CHEN entwickelte ein Screening für eine Palladium-katalysierte Polymerisation, welches die Detektion von Reaktionsintermediaten zum Identifizieren des reaktivsten Katalysators einer Mischung nutzt (Kap. 1.2.4).<sup>[2]</sup> Ein analoges Screening chiraler Katalysatoren für die asymmetrische Katalyse wurde jedoch bislang noch nicht beschrieben.

## 1.1 Aufgabenstellung

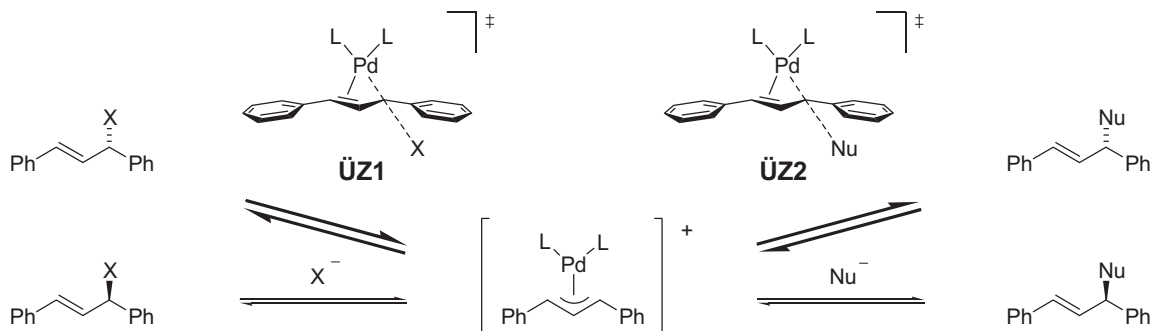
Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein Screening chiraler Katalysatoren durch massenspektrometrische Erfassung katalytischer Intermediate entwickelt und erprobt werden. Die Palladium-katalysierte Allylische Substitution erschien hierfür als besonders geeignet, da ihr Mechanismus im Detail verstanden ist.

Zunächst sollte gezeigt werden, dass die Allylintermediate dieser Katalyse mittels ESI-MS detektiert und quantifiziert werden können. Unter Verwendung massenmarkierter Substratenantiomere („*pseudo*-Enantiomere“) sollte so eine massenspektrometrische Unterscheidung zweier Intermediate **1** und **2** möglich werden. Dabei sollte das Verhältnis der Intermediate **1** und **2** unmittelbar die intrinsische Selektivität des Katalysators für eines der beiden Substratenantiomere wiedergeben. (Schema 1).



**Schema 1.** Ausgehend von massenmarkierten Eduktenantiomeren sollten zwei Intermediate **1** und **2** massenspektrometrisch unterscheidbar sein und die intrinsische Selektivität des Katalysators wiedergeben.

In diesem Zusammenhang ließe sich zugleich die Frage klären, ob ein Katalysator, der das racemische Substrat unter Kinetischer Racematspaltung umsetzt auch den Angriff des Nucleophils selektiv zu steuern vermag. Dies wurde erwartet, da die beiden enantio-diskriminierenden Teilschritte der Allylischen Substitution über analoge Übergangszustände **ÜZ1** und **ÜZ2** verlaufen (Schema 2). Sollte sich diese Annahme bewahrheiten, so würde das ESI-MS-Screening Liganden auffinden, die nicht nur in der Kinetischen Racematspaltung, sondern auch in der Produktbildung der Allylischen Substitution selektiv wären.



**Schema 2.** Analoge Übergangszustände **ÜZ1** und **ÜZ2** der beiden Teilschritte in der Allylischen Substitution.

Anschließend sollte die Anwendungsbreite der Screening-Methode in verschiedene Richtungen weiter ausgebaut werden. Ein Ziel stellte ein simultanes Screening mehrerer homogen gelöster Katalysatoren im Gemisch dar, welches insbesondere für die Entwicklung und Optimierung neuer chiraler Liganden attraktiv sein dürfte. Der Nutzen einer solchen Methodik sollte auch am Beispiel einer kurzen Ligandenentwicklung demonstriert werden.

Eine weitere Anwendung des Screenings könnte eine unter Desymmetrisierung verlaufende allylische Substitution von *meso*-Substraten darstellen. Sie sollte sich ebenfalls mit Hilfe eines geeigneten *pseudo-meso*-Substrats mit zwei massenmarkierten prochiralen Abgangsgruppen untersuchen lassen.

## 1.2 Elektrospray-Ionisierung

### 1.2.1 Bedeutung und Entwicklung

Zu den mildesten Ionisierungsmethoden der Massenspektrometrie gehört neben MALDI (matrix assisted laser desorption ionization) die Elektrospray-Ionisierung, die eine direkte Überführung von Ionen aus der flüssigen in die Gasphase ermöglicht.<sup>[4]</sup> Der Transfer beginnt bei Atmosphärendruck und führt stufenweise in die Hochvakuumregion des Massenspektrometers. Dabei werden die Ionen allmählich von ihren Gegenionen und der Solvathülle getrennt. Im Gegensatz zu klassischen Methoden werden jedoch zu keinem Zeitpunkt größere Überschussenergien übertragen, so dass Fragmentierungen weitgehend verhindert und vorwiegend intakte Moleküle detektiert werden können. Auch neutrale Moleküle lassen sich nach Protonierung, Deprotonierung oder Anlagerung anderer Ionen als ionische Addukte analysieren. Dies unterscheidet die Elektrospray-Ionisierung (ESI) grundlegend von der Elektronenstoß-Ionisierung (EI), bei der die Ionen aus dem neutralen Analyten durch Herausschlagen von Elektronen generiert und meist als Radikalkationen untersucht werden.

Als Verfahren zum Dispergieren von Flüssigkeiten und Auftragen von Pigmenten war das Elektrospray schon lange bekannt. Doch erst 1968 wurde es von DOLE erstmalig dazu genutzt, intakte Makromoleküle in die Gasphase zu transferieren.<sup>[5]</sup> Jahre später gelang es YAMASHITA und FENN, die Elektrospray-Ionisierung mit der Massenspektrometrie zu kombinieren,<sup>[6]</sup> von wo an die als ESI-MS bezeichnete Methode ihren Siegeszug in der Analytik von grossen Biomolekülen antrat.

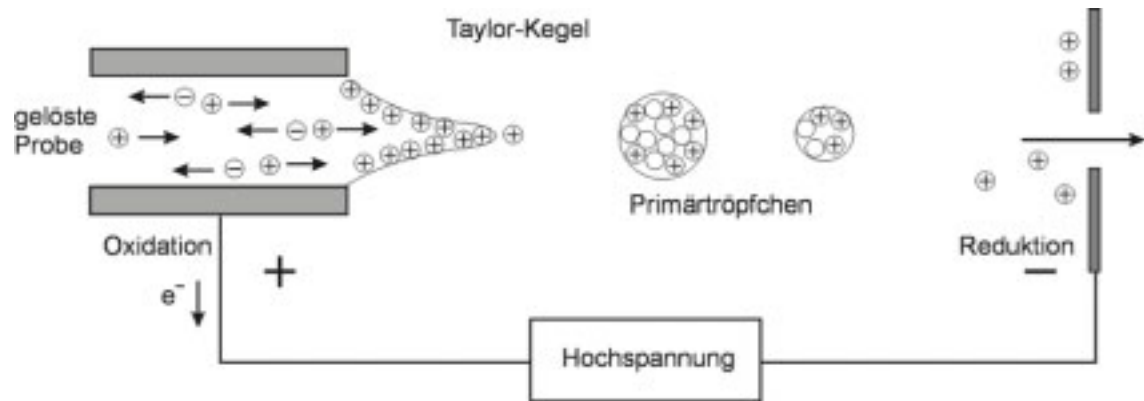
Die meisten biologisch relevanten Makromoleküle konnten zuvor aufgrund ihrer hohen Molekulargewichte massenspektroskopisch nicht untersucht werden. Das Elektrospray-Verfahren nutzt nun die Tatsache, dass derartige „molekularen Elefanten“ (FENN<sup>[7]</sup>) meist über mehrere funktionelle Gruppen verfügen, die Protonen oder Metallionen anlagern können. Unter Elektrospray-Bedingungen entstehen dabei mehrfach geladene Ionen, deren Verhältnisse von Masse zu Ladung wieder in den massenspektroskopisch analysierbaren Bereich von  $m/z < 2000$  fallen. So können beispielsweise Proteine mit Massen von weit über 10'000 Dalton routinemäßig auf relativ einfachen kommerziellen ESI-Massenspektrometern analysiert werden.

Zusammen mit der MALDI-Technik (Matrix assisted laser desorption) hat dies die Analyse von Biomolekülen revolutioniert und wurde 2002 mit dem Nobelpreis für JOHN B. FENN und KOICHI TANAKA gewürdigt.<sup>[6, 8]</sup>

Neben der Analytik großer Makromoleküle fand die ESI-Massenspektrometrie einen weiteren bedeutenden Anwendungsbereich in der Detektion empfindlicher Ionen. Aufgrund ihrer besonders milden Ionisation ermöglicht sie die Untersuchung nicht-kovalenter Enzym-Inhibitor-<sup>[9]</sup> und anderer Wirt-Gast-Komplexe,<sup>[10]</sup> sowie zahlreicher labiler anorganischer und metallorganischer Komplexe.<sup>[11]</sup> Ionische Komplexe sind in der Regel nicht flüchtig und deshalb mit konventionellen Methoden nicht ionisierbar. Als permanent geladene Spezies eignen sie sich jedoch bestens für das Elektrospray-Verfahren. Versprüht man sie aus aprotischen Lösungsmitteln, so kommt es zu keinen zusätzlichen Protonenübertragungen und alle neutralen Spezies bleiben ungeladen. Dies erlaubt eine selektive Detektion permanent geladener Komplexe neben gleichzeitig vorhandenen neutralen Molekülen. In der Katalyse durch Übergangsmetalle kann dies genutzt werden, um die an der Katalyse beteiligten kationischen Komplexe selektiv neben überschüssigen Substraten und Produkten zu beobachten. Damit ergänzt das ESI-MS im Bereich der metallorganischen Katalyse das methodische Repertoire zur Untersuchung postulierter Katalysezyklen und Intermediate um eine sehr empfindliche Nachweismethode.

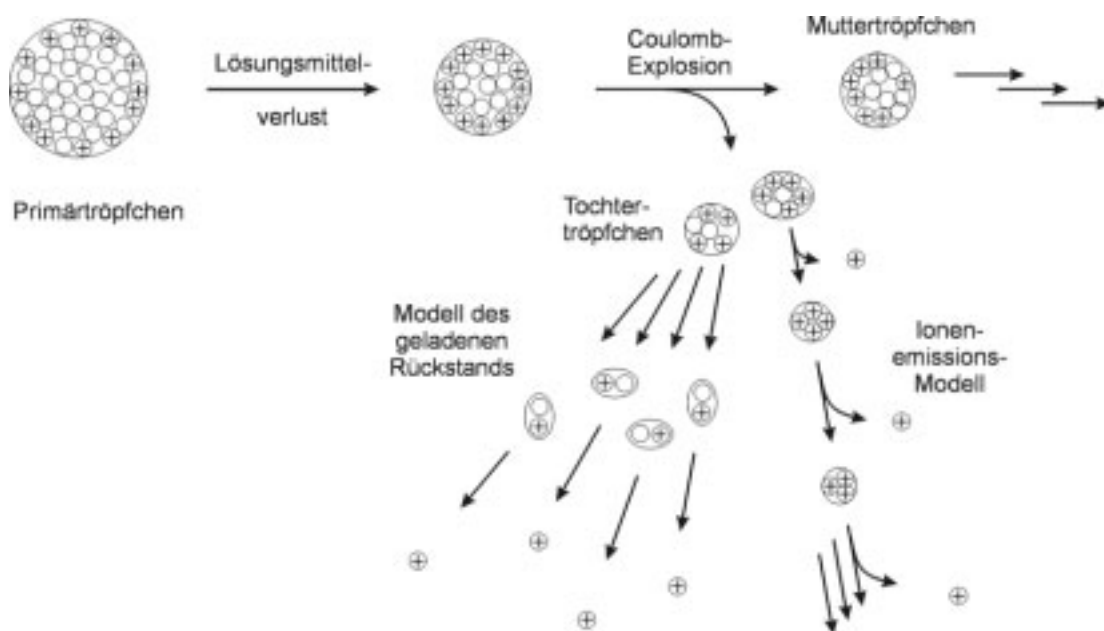
### 1.2.2 Elektrospray-Prozess

In der Elektrospray-Ionisierungs-MS wird der Analyt in gelöster Form in die Ionisationskammer des Massenspektrometers eingebracht. Dort tritt die Lösung aus einer Kapillare aus, deren Spitze elektrisch leitfähig ist und gegenüber einer nur wenige Zentimeter entfernt gelegenen Elektrode auf einem sehr hohen Potential (2-5 kV) liegt (Abbildung 1). Dies führt an der Spitze der Kapillare zu einer sehr hohen Feldstärke im Bereich von  $10^6$  V/m, was in der Analytlösung wiederum eine elektrophoretische Verschiebung der Ionen zu den jeweiligen Gegenelektroden hin bewirkt. Im Positivmodus des ESI-MS drängen die Kationen an die Phasengrenze der Analytlösung, destabilisieren deren Oberfläche und verformen die aus der Kapillare austretende Lösung zu dem nach G. I. TAYLOR benannten TAYLOR-Kegel.<sup>[12]</sup> Bei ausreichend hoher Spannung wird die Kohäsionskraft der Flüssigkeit überwunden und ein konstanter Strom kleiner Tröpfchen beginnt sich aus dem TAYLOR-Kegel herauszulösen. Die emittierten Tröpfchen weisen aufgrund der elektrophoretischen Ladungstrennung eine positive Überschussladung auf und werden zur Kathode hin beschleunigt.



**Abbildung 1.** Beim Elektrospray-Prozess emittiert die Kapillare kleine Tröpfchen mit positiver Überschussladung. Diese werden von der Kathode angezogen und beschleunigt.

Der Sprayprozess findet bei Atmosphärendruck statt, so dass die Tröpfchen auf ihrem Weg zur Kathode vom vorbeiströmenden Gas thermische Energie aufnehmen und Lösungsmittel verdunsten können. Dabei schrumpfen sie und konzentrieren ihre Überschussladungen auf, bis schließlich das so genannte RAYLEIGH-Limit erreicht wird, bei dem die elektrostatische Abstoßungskraft die Oberflächenspannung übersteigt.<sup>[13]</sup> Es kommt zur COULOMB-Explosion (Abbildung 2).



**Abbildung 2.** Die Primärtröpfchen verlieren Lösungsmittel, was ihre Ladung aufkonzentriert. Es kommt zur COULOMB-Explosion, die kleinere Tochtertröpfchen generiert. Wie die abschließende vollständige Desolvatisierung der Ionen erfolgt, ist noch ungeklärt. Die zwei diskutierten Modelle sind abgebildet.

Direkte mikroskopische Beobachtung dieses Prozesses zeigte, dass die Tröpfchen nicht in mehrere gleiche Teile zerfallen, sondern vielmehr eine Serie von kleinen hochgeladenen Tröpfchen mit einem Radius von ca. 100 nm emittieren.<sup>[14]</sup>

Das verbleibende Muttertröpfchen schrumpft anschließend wiederum durch Lösungs-mittelverlust weiter, bis es erneut das RAYLEIGH-Limit erreicht und weiter fragmentiert. Auch von den Tochtertröpfchen nimmt man an, dass sie analoge Zyklen des Schrumpfens und Fragmentierens durchlaufen, bis schließlich Tröpfchen im Nanometerbereich resultieren. Zur Unterstützung der Desolvatation werden die Ionen auf ihrem Weg von der ESI-Ionenquelle in die Hochvakuumregion des Massenspektrometers durch eine beheizte Kapillare und einen fokussierenden ersten Octopol geleitet. Dabei werden Lösungsmittelreste verdampft und Cluster durch Kollision mit Gasmolekülen aufgebrochen. Die Energie dieser Kollisionen lässt sich auch über das an der Kapillare angelegte Potential einstellen.

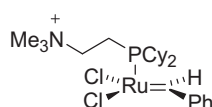
Wie letztlich die vollständig desolvatisierten Gasphasenionen entstehen ist noch immer Gegenstand von Diskussionen. Die ältere Theorie stammt von DOLE<sup>[5]</sup> und RÖLLGEN<sup>[15]</sup> und wird als Modell des geladenen Rückstandes (*charged residue model*) bezeichnet. Darin wird angenommen, dass sich die Serie der COULOMB-Explosionen soweit fortsetzt, bis letztlich winzigste Tröpfchen mit genau einer Restladung entstehen. Verdampfen hieraus alle Lösungsmittelmoleküle, so verbleiben nur noch die Gasphasenionen. Im Gegensatz dazu diskutieren IRIBARNE und THOMSON im Ionenemissions-Modell (*ion evaporation model*) eine frühzeitigere direkte Emission einzelner kaum solvatisierter Ionen aus der Oberfläche hoch geladener Tröpfchen.<sup>[16]</sup> Beide vorgeschlagenen Prozesse führen qualitativ zum gleichen Ergebnis, lassen sich jedoch experimentell bislang noch nicht unterscheiden.

### 1.2.3 ESI-MS zur Detektion von Metallorganylanen

Den ersten Bericht über eine ESI-MS-Charakterisierung von ionischen Übergangsmetall-komplexen lieferte CHAIT 1990 mit der Detektion von Bipyridin- und 1,10-Phenanthrolin-Komplexen des Rutheniums.<sup>[17]</sup> Der Komplex  $[\text{Ru}(\text{II})(\text{bpy})_3]^{2+}$  wurde als stark verdünnte Lösung aus Acetonitril versprüht und konnte vollständig intakt als zweifach geladene Spezies detektiert werden. Interessanterweise berichtet schon diese frühe Publikation vom Einfluss der Kollisionsenergie als einstellbarem Parameter. Unter milden Bedingungen konnte CHAIT Signale detektieren, die Komplexen mit zusätzlichen Acetonitrilliganden entsprachen. Beim schrittweisen Erhöhen der Kollisionsenergie verloren diese Komplexe zunächst ihre einzähnigen Acetonitril- und später sogar ihre zweizähnigen Bipyridin-liganden. Der Verlust intakter Liganden anstelle von Ligandfragmenten ist typisch für ESI-

MS-Spektren von Koordinationsverbindungen und kann deren Strukturaufklärung bedeutend erleichtern.<sup>[18]</sup> Seit dieser Publikation hat sich die ESI-Massenspektrometrie als Standardanalytik zur Charakterisierung ionischer Komplexe fest etabliert.

Eine andere Anwendung des ESI-MS wurde von P. CHEN treffend als *fishing for catalysts*<sup>[19]</sup> betitelt und umfasst die Suche nach katalytisch relevanten Spezies durch Analyse von Reaktionsgemischen. Die Methode nutzt die Selektivität des Elektrospray-Prozesses für ionische Spezies, um an der Katalyse beteiligte Metallkomplexe unter typischen Reaktionsbedingungen nachzuweisen. Die Mehrzahl der Katalysatoren sind geladene Spezies und können deshalb auch neben überschüssigen neutralen Substraten und Produkten beobachtet werden. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der ESI-Massenspektrometrie gelingt dies meist sogar bei sehr geringen Katalysatorkonzentrationen. Sind die interessierenden Katalysatorspezies ungeladen, so kann mit derivatisierten Liganden eine zusätzliche Ladung eingebracht werden. Als Beispiel hierfür nutzte P. CHEN einen Phosphanliganden, der in seiner Peripherie eine zusätzliche Ammoniumgruppe trägt und als geladene Sonde die Intermediate einer Ruthenium-katalysierten Metathese sichtbar macht (Abbildung 3).<sup>[20]</sup>



**Abbildung 3.** Liganden mit einer zusätzlichen peripher angebrachten Permanentladung können als massenspektrometrische Sonde dienen und machen neutrale Komplexe für das ESI-MS sichtbar.

Zahlreiche Katalysen und Übergangsmetall-vermittelte Reaktionen wurden bereits mittels ESI-MS untersucht. Unter den Reaktionen, die unter Palladium-Katalyse verlaufen, finden sich die Heck-<sup>[21]</sup> und die Suzuki-Reaktion,<sup>[22]</sup> die oxidative Homokupplung von Arylboronsäuren,<sup>[23]</sup> die Polymerisation von Ethylen,<sup>[2]</sup> sowie eine Allylische Substitution<sup>1</sup> in Wasser.<sup>[24]</sup> Entsprechend ihrer Bedeutung fanden auch die Hydrierungen mit Iridium<sup>[25]</sup>, Rhodium<sup>[26]</sup> und Ruthenium,<sup>[27]</sup> die C-H-Aktivierung durch kationische Iridium(III)-Komplexe,<sup>[28]</sup> sowie die Ziegler-Natta-Polymerisation durch Alkylzirconocen-Katalysatoren<sup>[29]</sup> besonderes Interesse. Weiterhin wurden die Intermediate der Oxidationsreaktionen mit Mangan (Epoxidierung)<sup>[30]</sup> und Titan (Sulfoxidation),<sup>[31]</sup> der Ruthenium-katalysierten Metathese,<sup>[19, 20, 32]</sup> sowie einer Radikal-<sup>[33]</sup> und einer Radikalkationen-Kettenreaktion<sup>[34]</sup> untersucht. Als weitere Zwischenstufen, die mittels ESI-MS detektiert wurden, sind Meisenheimer-Komplexe der nukleophilen aromatischen Substitution<sup>[35]</sup> und

<sup>1</sup> Erschien später und Bezug nehmend auf die Publikation eines Teiles dieser Arbeit.

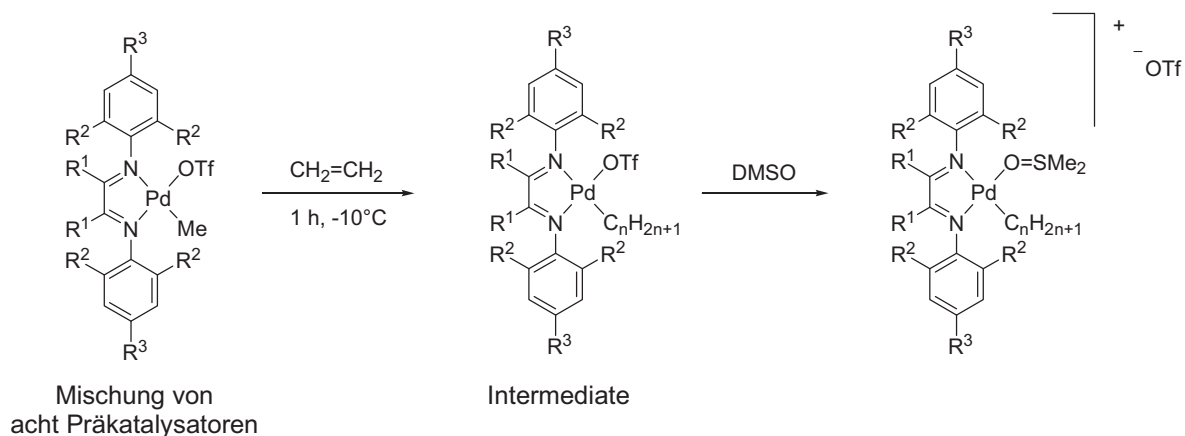


kationische Intermediate in den Phosphan-vermittelten Wittig-, Mitsunobu- und Staudinger-Reaktionen<sup>[36]</sup> beschrieben. Einzelne Berichte gehen auf Beobachtungen in einer Eisen-katalysierten Michael-Addition<sup>[37]</sup> und der Cobalt-vermittelten Pauson-Khand-Reaktion<sup>[38]</sup> ein.

Die ESI-Massenspektrometrie als Instrument zur mechanistischen Untersuchung Übergangsmetall-katalysierter Reaktionen wurde in den letzten Jahren maßgeblich von P. CHEN und seiner Arbeitsgruppe weiterentwickelt. Ihm gelang insbesondere die Kombination der etablierten beobachtenden Massenspektroskopie mit anspruchsvollen Gasphasenexperimenten. Zahlreiche der oben aufgelisteten Untersuchungen wurden von ihnen auf modifizierten Massenspektrometern durchgeführt und gehen weit über die einfache Detektion auftretender Spezies hinaus.<sup>[39]</sup>

#### 1.2.4 ESI-MS-Screening

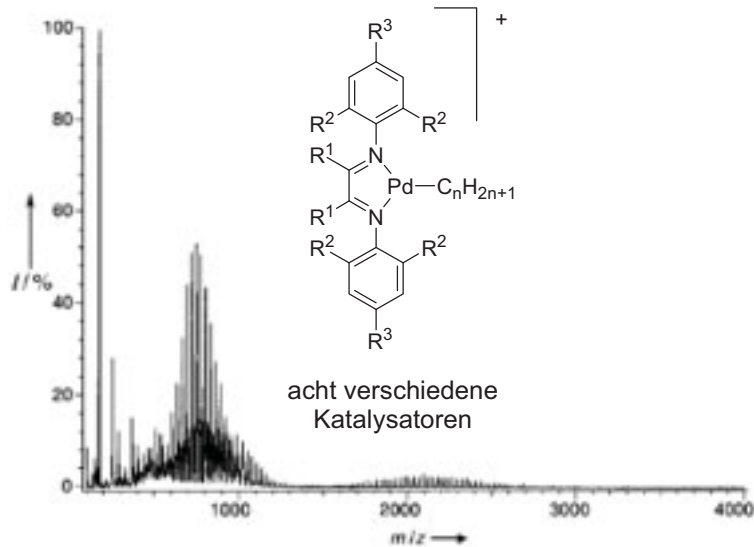
Eine besonders elegante praktische Anwendung der ESI-Massenspektrometrie gelang P. CHEN mit einem massenspektrometrischen Screening verschiedener Brookhard-Polymerisationskatalysatoren.<sup>[2]</sup> Dazu führte er zunächst mit einer Mischung von acht verschiedenen Präkatalysatoren eine Polymerisation von Ethylen durch. Nach einer Stunde Reaktionszeit wurde die Reaktion durch Zugabe des koordinierenden Lösungsmittels DMSO gestoppt und das Reaktionsgemisch massenspektrometrisch untersucht.



**Schema 3.** Screening von acht Brookhard-Katalysatoren. Nach einer Stunde Reaktionszeit wurde die Polymerisation durch DMSO-Zugabe gestoppt und das Reaktionsgemisch in ein ESI-MS injiziert.

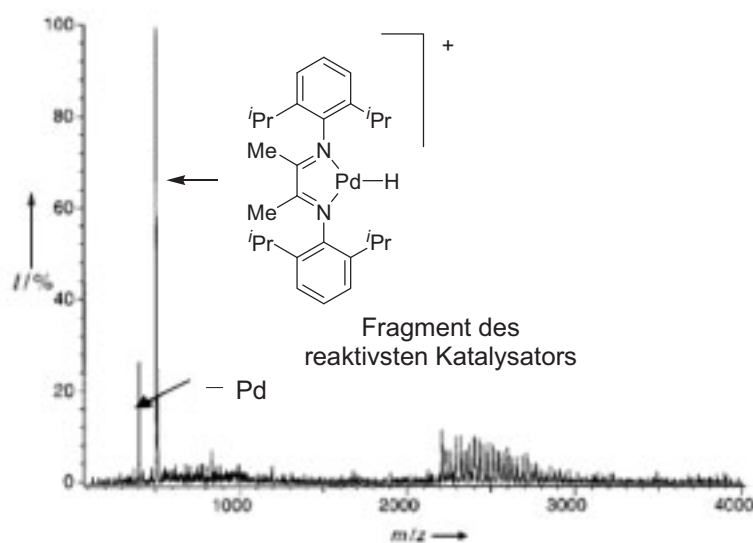
Das erhaltene Spektrum ist komplex und zeigt verschiedene sich überlappende Serien oligomerer und polymerer Ionen mit null bis hundert insertierten Ethyleneinheiten (Abbildung 4).





**Abbildung 4.** Das ESI-MS-Spektrum der Reaktionsmischung aus Schema 3 zeigt verschiedene Serien oligomerer und polymerer Ionen. Der reaktivste Katalysator verursachte die Serie bei den höchsten Massen.

Dabei trugen die Intermediate des reaktivsten Katalysators die längsten Polymerketten, so dass sie bei den höchsten Massen detektiert wurden. Der reaktivste der acht Katalysatoren ließ sich anschließend mit einem einfachen Kollisionsexperiment identifizieren. Dazu wurde die Serie von Intermediatsignalen mit  $m/z > 2200$  herausgefiltert und durch Kollision mit Xenon fragmentiert. Dies löste eine stossinduzierte  $\beta$ -Hydrideliminierung aus, wobei die Intermediate ihre Alkylketten als Olefine verloren. Das Signal der entstandenen Tochterionen ließ eine eindeutige Identifizierung des reaktivsten Katalysators anhand seines Molekulargewichts zu.



**Abbildung 5.** Kollision der Ionen mit  $m/z > 2200$  mit Xenon induzierte eine  $\beta$ -Hydrideliminierung. Das Signal des Hydridkomplexes ermöglichte eine eindeutige Identifizierung des reaktivsten Katalysators anhand seines Molekulargewichts.