

Reaktionskinetik

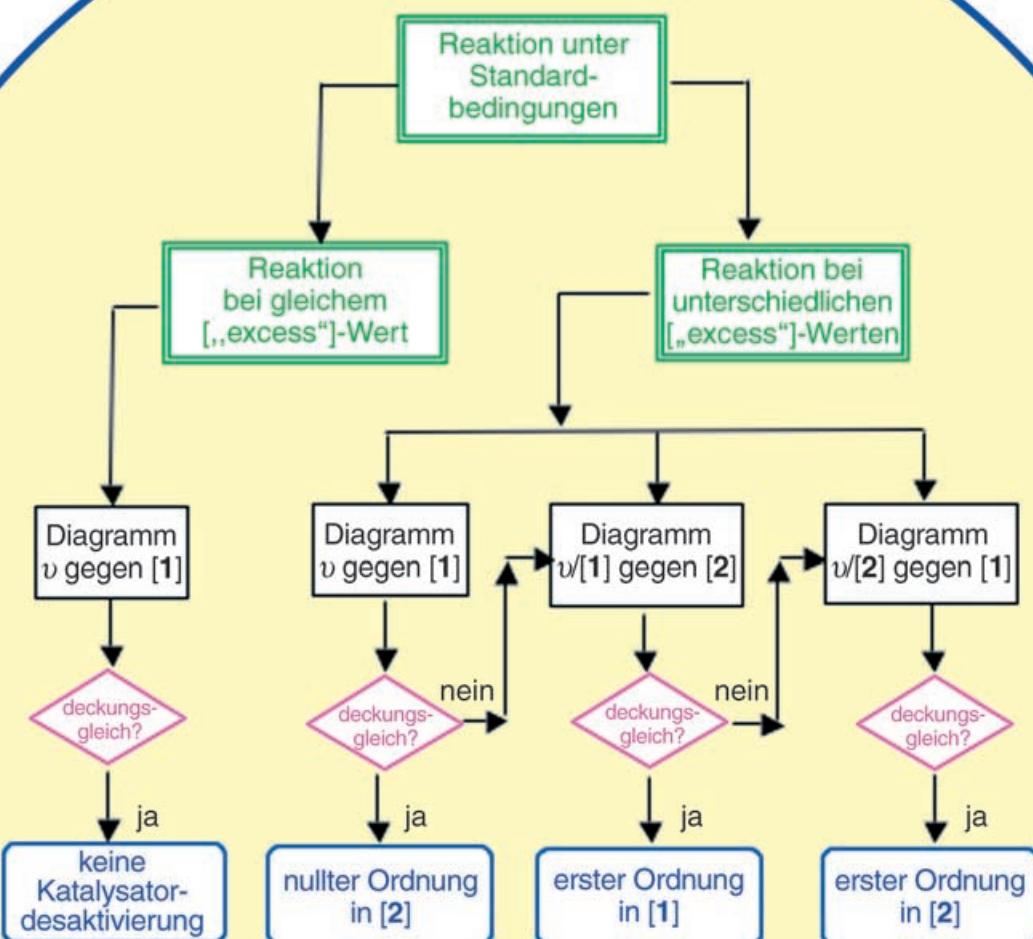
Kinetische Reaktionsfortschrittsanalyse: eine Methode zur mechanistischen Untersuchung komplexer katalytischer Reaktionen

Donna G. Blackmond*

Stichwörter:

In-situ-Messungen · Katalyse · Kinetische Analyse · Reaktionskinetik · Reaktionsmechanismen

Im Gedenken an Keith J. Laidler (1916–2003)

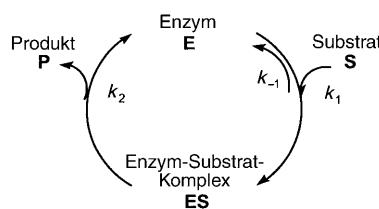


Durch eine kinetische Reaktionsfortschrittsanalyse lässt sich ein umfassendes mechanistisches Bild von komplexen katalytischen Reaktionssystemen erhalten. Die beschriebene Methodik nutzt In-situ-Messungen in Kombination mit einfachen mathematischen Prozeduren zur Konstruktion „graphischer Geschwindigkeitsgleichungen“, die eine Reaktionsanalyse bei minimaler Zahl an Experimenten ermöglichen. Eine solche Analyse kann helfen, die Triebkräfte einer chemischen Reaktion zu bestimmen und zwischen vorgeschlagenen mechanistischen Modellen zu unterscheiden. Dieser Aufsatz beschreibt einen „Fahrplan“, nach dem sich jede beliebige Reaktion analysieren lässt.

1. Einführung

Kinetische Untersuchungen mehrstufiger organischer Reaktionen sind ein zentraler Gegenstand der Grundlagenforschung wie auch unverzichtbarer Bestandteil anwendungsorientierter Arbeiten zur organischen Synthese. Ziel solcher Studien ist es, durch Bestimmung von Konzentrationsabhängigkeiten sowie Geschwindigkeits- und Gleichgewichtskonstanten der Elementarschritte eines Reaktionssystems zu einem besseren Verständnis der Reaktionswege zu gelangen. Die Analyse der experimentellen Daten mehrstufiger katalytischer Reaktionen ist wegen der Komplexität der zugehörigen Geschwindigkeitsgesetze kompliziert, sodass häufig nach vereinfachenden Verfahren zur Darstellung der kinetischen Daten gesucht wird.

Eine der wichtigsten und bekanntesten Vereinfachungen ist die doppelt reziproke Auftragung nach Lineweaver und Burk. Die Originalarbeit,^[1] in der dieser Ansatz entwickelt wurde, gehört zu den meistzitierten Beiträgen des *Journal of the American Chemical Society*.^[2] Mit der Lineweaver-Burk-Auftragung ist es möglich, die durch die Michaelis-Menten-Gleichung [Gl. (1); v = Reaktionsgeschwindigkeit (in m min^{-1}), v_{\max} = maximale Reaktionsgeschwindigkeit (in m min^{-1}), $[S]$ = Substratkonzentration (in m), K_{MM} = Michaelis-Konstante (in m)] gegebenen Geschwindigkeiten enzymatischer Reaktionen (Schema 1) in linearisierter Form darzustellen. Die Lineweaver-Burk-Gleichung [Gl. (2)] dreht die Michaelis-Menten-Gleichung um^[3] – es handelt sich also um eine einfache mathematische Umformung, die jedoch zu einer leistungsfähigen graphischen Methode führt, die von Generationen von Chemikern zur Interpretation experimen-



Schema 1. Katalytischer Reaktionszyklus für eine einfache enzymkatalysierte Reaktion.

Aus dem Inhalt

1. Einführung	4375
2. Kinetische Reaktionsfortschrittsanalyse: Definition	4376
3. Die Vorbereitung	4377
4. Hochdurchsatz-Kinetik: ein einfaches Beispiel	4380
5. Der Umgang mit komplexeren Systemen	4381
6. Graphische Verfahren für Reaktionen mit zwei Substraten: Aufgliedern des Geschwindigkeitsausdrucks	4383
7. Datenabfrage	4384
8. Ein Flussdiagramm für die kinetische Analyse katalytischer Reaktionssysteme	4390

teller Daten enzymatischer, aber auch nichtenzymatischer Reaktionssysteme herangezogen wurde (Abbildung 1).^[4]

$$v = \frac{v_{\max} [S]}{K_{MM} + [S]} \quad (1)$$

$$\frac{1}{v} = \frac{1}{v_{\max}} + \frac{K_{MM}}{v_{\max}} \frac{1}{[S]} \quad (2)$$

Durch weitreichende Fortschritte in der experimentellen Messtechnik und der Computerentwicklung stehen uns heute, siebenzig Jahre nach Lineweaver-Burk, vielfach präzisere Methoden zur Ermittlung kinetischer Parameter von Reaktionssystemen zur Verfügung. Die Methode der kinetischen Reaktionsfortschrittsanalyse („reaction progress kinetic analysis“) nutzt die riesigen Datenmengen, die durch die heutigen Möglichkeiten der kontinuierlichen Reaktionsüberwachung leicht erhältlich sind. Aufbauend auf diesem Ansatz konnte eine Reihe graphischer Werkzeuge entwickelt werden, die wir als „graphische Geschwindigkeitsgleichungen“ („graphical rate equations“) bezeichnen. Die kinetische Reaktionsfortschrittsanalyse liefert die gleichen Informationen wie klassische kinetische Verfahren, benötigt jedoch nur einen Bruchteil an Einzelexperimenten. Zudem kann eine zeitliche Verfolgung des Reaktionsgeschehens wertvolle Informationen über Vorgänge liefern, die sich bei klassischen Verfahren als problematisch herausstellen. Genannt seien hier Prozesse

[*] Prof. D. G. Blackmond
Department of Chemistry
Imperial College
London SW7 2AZ (Großbritannien)
Fax: (+44) 020-7594-5804
E-mail: d.blackmond@imperial.ac.uk

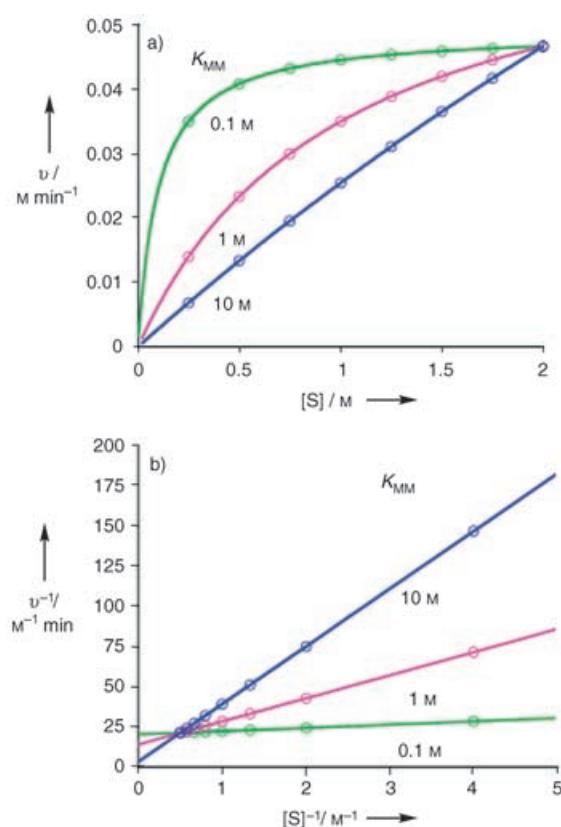


Abbildung 1. Auftragungen a) der Michaelis-Menten-Gleichung [Gl. (1)] und b) der Lineweaver-Burk-Gleichung [Gl. (2)] zur Beschreibung des in Schema 1 gezeigten Reaktionsmechanismus für unterschiedliche Werte von v_{\max} und K_{MM} .

der Katalysatoraktivierung und -desaktivierung sowie Hemmung oder Beschleunigung durch Produkt oder Substrat.^[5]

In ihrer allgemeinsten Form verwendet die kinetische Reaktionsanalyse detaillierte kinetische Modelle, um relative Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen möglicher Reaktionsmechanismen quantitativ anzugeben. Am anderen Ende des Spektrums liefert die Überwachung des Reaktionsfortschritts einen schnellen, qualitativen „Fingerabdruck“ des Reaktionsverhaltens, der eine rasche Einschätzung eines neuen, mechanistisch unbekannten Reaktionssystems erlaubt



Donna G. Blackmond ist Professorin am Department of Chemistry sowie am Department of Chemical Engineering and Chemical Technology am Imperial College in London (Lehrstuhl für Katalyse). Vorherige Stationen waren die Universität Hull, das Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim, die Universität Pittsburgh und die Firma Merck. Zu ihren Auszeichnungen gehört der Arthur C. Cope Scholar Award der American Chemical Society, den sie Anfang 2005 in Empfang nehmen konnte. Ihre Forschungsinteressen gelten der Kinetik organischer Reaktionen mit Anwendungen in pharmazeutischen Prozessen.

und zudem allgemeine Informationen für weiterführende mechanistische Studien zur Verfügung stellt. Im Mittelpunkt steht ein graphisches Verfahren, das ein scheinbar undurchschaubares Gewirr experimenteller kinetischer Profile auf mechanistische Informationen „abfragt“ und dafür nur ein Minimum an mathematischem Rüstzeug erfordert.

In einem konkreten Fall bleibt jeweils abzuwägen, auf welchem Niveau eine kinetische Reaktionsanalyse durchgeführt werden soll. Die Entscheidung richtet sich nach dem gewünschten Detailgrad an Information, der Komplexität der untersuchten Reaktion, der Qualität der Messdaten und der zur Verfügung stehenden Zeit. Dieser Aufsatz gibt eine Einführung in die Methodik der kinetischen Reaktionsfortschrittsanalyse anhand ausgewählter experimenteller Arbeiten unserer Forschungsgruppe. Unser besonderes Augenmerk liegt auf der Zwischenanalyse durch „Abfragen“ der Daten, mit der wir die Leistungsfähigkeit moderner experimenteller Techniken bei der schnellen kinetischen Analyse aufzeigen und die Anwenderfreundlichkeit sowie den intuitiven Wert dieses graphischen Ansatzes herausstellen.

2. Kinetische Reaktionsfortschrittsanalyse: Definition

Gegenüber klassischen kinetischen Techniken ist die kinetische Reaktionsfortschrittsanalyse schneller und präziser, erfordert weniger Experimente und legt mehr mechanistische Details offen. Die Frage liegt also nahe, warum dieses Verfahren noch nicht in das Standardrepertoire von Untersuchungsmethoden für organische Reaktionen aufgenommen worden ist. Die Antwort ist wohl darin zu finden, dass wir ein generelles Problem damit haben, die mathematische Formulierung eines Geschwindigkeitsgesetzes mit dem molekularen Reaktionsgeschehen eines katalytischen Reaktionssystems in Beziehung zu setzen. Kinetik bedeutet aufwändige experimentelle Arbeiten, mathematische Operationen, logarithmische Auftragungen – erfahrungsgemäß widmen die meisten Chemiker ihre Zeit jedoch lieber der Entwicklung neuer Synthesen. Oft wird dabei übersehen, dass die kinetische Analyse keine mechanisch auszuführende Pflichtübung ist, die erst dann zum Einsatz kommt, wenn man aus anderen Arbeiten schon längst eine genaue Vorstellung vom Reaktionsgeschehen hat. Vielmehr ist die Kinetik – und die dazugehörige Mathematik – das alles entscheidende Kriterium bei der Angabe eines Reaktionsmechanismus. Hinzu kommt, dass wir den Methodensatz der Kinetik jedesmal anwenden können, wenn wir eine Reaktion ausführen – und zwar ohne die Reaktionsbedingungen ändern zu müssen, unter denen die Reaktion normalerweise abläuft.

Die Kinetik ist eine von mehreren „Sprachen“, mit der wir chemische Abläufe ausdrücken können. Andere Möglichkeiten sind das Zeichnen von Reaktionsmechanismen oder die Konstruktion von Energiediagrammen. Dass die Kinetik für viele Chemiker mit einer „Sprachbarriere“ verbunden ist, spiegelt die Tatsache wider, dass wir chemische Reaktionen aus ganz verschiedenen Blickwinkeln betrachten. Für einen Synthesechemiker charakterisiert sich eine chemische Reaktion einzig durch das Reaktionsergebnis; Ausbeute

und Selektivität werden nach Beendigung der Reaktion registriert und tabellarisch gelistet. Aus kinetischer Sicht ist eine Reaktion ein Reise, von deren Verlauf das Geschwindigkeitsgesetz erzählt. Und während der Reaktionsverlauf in einem Energiediagramm und seiner „Reaktionskoordinate“ anschaulich hervortritt, bemerken erstaunlich wenige Chemiker, dass kinetische Auswertungen genau so zu lesen sind. Wo klassische kinetische Ansätze nur eine schmucklose Zusammenfassung von der Reise der Moleküle bieten, erlaubt uns die kinetische Reaktionsfortschrittsanalyse, die Moleküle auf ihrer Tour zu begleiten und auf diese Weise Vieles mehr zu erfahren.

3. Die Vorbereitung

Zwei Dinge werden benötigt, um einen Reaktionsverlauf kinetisch zu analysieren: 1) eine In-situ-Methode zur kontinuierlichen und präzisen Aufnahme experimenteller Daten und 2) ein Computer zur Datenauswertung (typischerweise ein PC mit einem Tabellenkalkulationsprogramm, dazu vielleicht eine kommerzielle Software zum Kurvenangleich). Zur Datenaufnahme eignet sich jede Methode, die ein adäquates und präzises Signal liefert (sowohl was die Signalstärke als auch was die zeitliche Auflösung betrifft), das auf bekannte Weise mit dem Reaktionsumsatz verknüpft ist. Um zu verstehen, wie wir bei der Auswertung der Daten vorzugehen haben, müssen wir zunächst ein paar Worte zu den Verfahren der Datenaufnahme sagen.

3.1. Integrale Messungen

Kinetische Methoden, die auf einem Zusammenhang zwischen dem Messparameter und der Konzentration von Reaktionskomponenten beruhen, werden integrale Methoden genannt, da die Konzentration zum Integral über die Reaktionsgeschwindigkeit proportional ist. Zum Beispiel verknüpfen FTIR-spektroskopische Studien, die bestimmte Schwingungsmoden von Reaktant- oder Produktmolekülen verfolgen und eventuell auch eine chemometrische Analyse einschließen, die Signalstärke mit momentanen Reaktant- oder Produktkonzentrationen (Tabelle 1, linke Spalte). Die Reaktionsgeschwindigkeiten erhält man durch Differenzierung der experimentell ermittelten Konzentrationen nach der Zeit. Bei integralen Methoden ist die Geschwindigkeit folglich ein aus den primären Parametern Konzentration oder Umsatz abgeleiteter Parameter. Typisch ist, dass zunächst die Konzentrationsdaten vor Berechnung der Geschwindigkeitswerte geglättet werden, um das mit der Differenzierung verbundene Rauschen zu minimieren.^[6]

Tabelle 1: Integrale und differentielle Messungen des Reaktionsfortschritts.

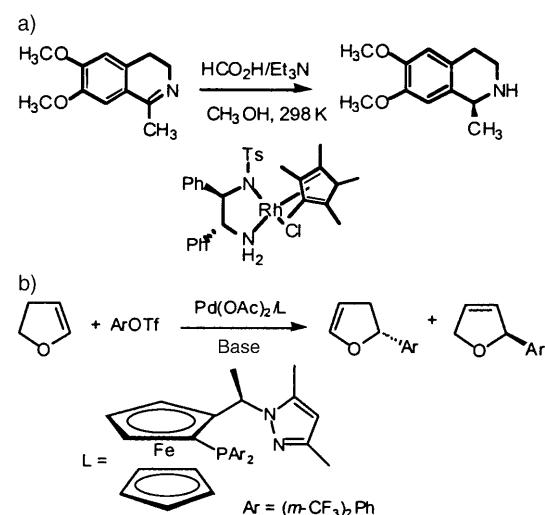
FTIR-Spektroskopie als Beispiel einer integralen Methode ^[a]	Kalorimetrie als Beispiel einer differentiellen Methode ^[b]
$A = \varepsilon b c$ Geschwindigkeit = $\frac{dc}{dt}$ Umsatz = $1 - \frac{A}{A_0}$	$\dot{q} = \Delta H_{rxn} \times \text{Volumen} \times \text{Geschwindigkeit}$ Umsatz = $\int_{t=0}^{t=t} q(t) dt / \int_{t=0}^{t=t(\text{Ende})} q(t) dt$
gemessener Parameter: Umsatz abgeleiteter Parameter: Reaktionsgeschwindigkeit	gemessener Parameter: Reaktionsgeschwindigkeit abgeleiteter Parameter: Umsatz
[a] A = Absorbanz, c = Konzentration, ε = Extinktionskoeffizient, b = optische Weglänge. [b] \dot{q} = Reaktionswärmefluss, ΔH_{rxn} = Reaktionsenthalpie.	

3.2. Differentielle Messungen

Methoden, die die Reaktionsgeschwindigkeit direkt bestimmen, werden differentielle Methoden genannt (Tabelle 1, rechte Spalte). Dazu gehört die Kalorimetrie, die den Wärmefluss einer Reaktion misst. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist mit dem Wärmefluss \dot{q} über die thermodynamische Reaktionsenthalpie ΔH_{rxn} verknüpft. In diesem Fall ist die Geschwindigkeit der primäre Parameter, während Umsatz oder Konzentrationen davon abgeleitet werden und proportional zum Integral der Geschwindigkeit über die Zeit sind.

3.3. Eine „graphische Geschwindigkeitsgleichung“

Als Beispiel für die Messung des Reaktionsfortschritts mithilfe einer integralen Methode betrachten wir die in Schema 2a dargestellte Reaktion (Abbildung 2a).^[7] Ein anderes Beispiel ist die Reaktion nach Schema 2b, die mit einer differentiellen Methode untersucht wurde (Abbildung 2b).^[8] Die Auftragungen geben den Modus der Datensammlung wieder, mit der Zeitachse als Ordinate; allerdings ist die Reaktionsfortschrittsanalyse in Abhängigkeit von der Zeit nicht der beste Weg, um kinetische Informationen aus einem



Schema 2. Beispiele für Reaktionen, die mit einer integralen (a; vgl. Abbildung 2a) und einer differentiellen Methode (b; vgl. Abbildung 2b) analysiert wurden.

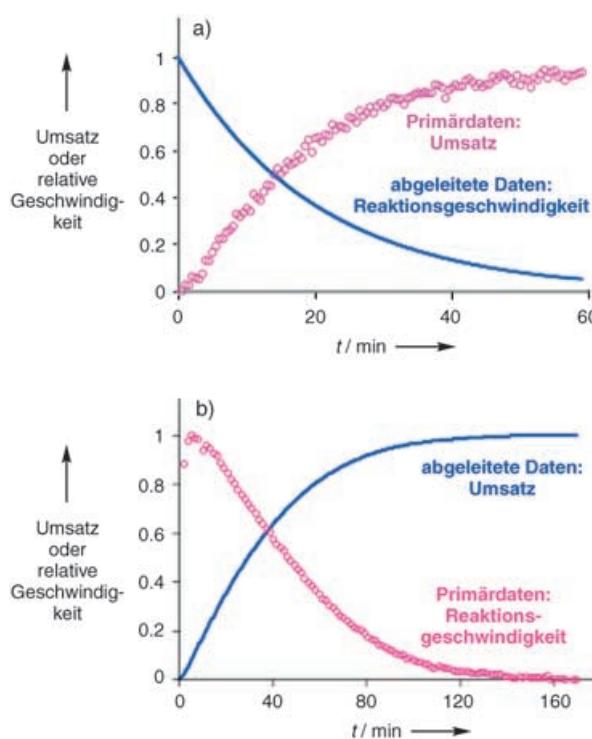


Abbildung 2. a) Integrale (vgl. Schema 2a) und b) differentielle Methode (vgl. Schema 2b) zur Überwachung des Reaktionsfortschritts.

Reaktionsgeschehen zu erhalten. In der Michaelis-Menten-Gleichung (1), die zur Beschreibung eines einfachen Mechanismus nach Schema 1 genutzt wird, erscheint die Zeit als Variable nur in impliziter Form. Wie alle Geschwindigkeitsausdrücke gibt auch die Michaelis-Menten-Gleichung nur die Beziehung zwischen *Geschwindigkeit* und *Substratkonzentration* wieder. An dieser Stelle ist es nützlich, die beiden Verfahren, mit denen wir den Reaktionsfortschritt beschreiben, zu kombinieren. Für jede beliebige Reaktion können wir die differentiellen Messwerte (auf der y-Achse) gegen die integralen Werte (auf der x-Achse) auftragen und kommen so ohne die Zeit *t* aus. Diese Auftragung nennen wir die „graphische Geschwindigkeitsgleichung“. In Abbildung 3 sind solche Auftragungen von Geschwindigkeit gegen Substratkonzentration für die beiden Beispiele aus Abbildung 2 gezeigt.

Wir können in diesen Auftragungen entweder die Konzentration oder den Umsatz als „integralen“ Messwert der x-Achse zuordnen. Der Umsatz *x* (in Bruchform) ist nach Gleichung (3) mit der Konzentration des limitierenden Substrats S verknüpft.

$$[S] = [S]_0 (1-x) \quad (3)$$

$$v = \frac{d[S]}{dt} = -[S]_0 \frac{dx}{dt}$$

Die Angabe des Umsatzes in Bruchform wird zwar oft bevorzugt, kann aber verwirren, da ein gegebener Umsatzwert bei unterschiedlichen Anfangskonzentrationen des limitierenden Substrats unterschiedlichen Substratkonzentratio-

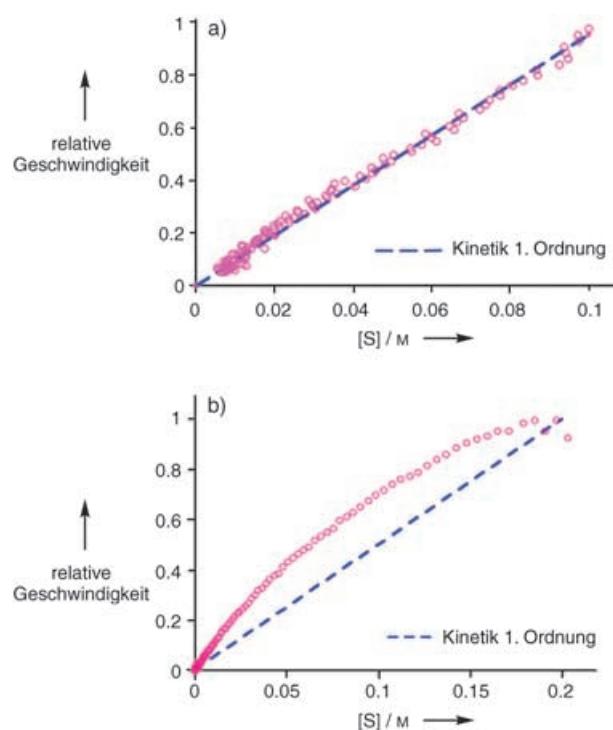


Abbildung 3. Aus den Daten von Abbildung 2a und 2b konstruierte „graphische Geschwindigkeitsgleichungen“.

nen entspricht. Es ist auch darauf hinzuweisen, dass die Auftragung der Substratkonzentration auf der x-Achse mit einem Reaktionsverlauf von rechts nach links verbunden ist, da die Substratkonzentration im Laufe der Reaktion abnimmt.

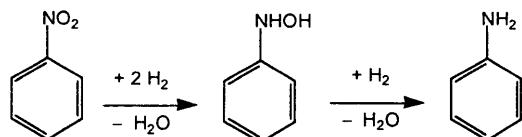
Die graphische Geschwindigkeitsgleichung ist eine wirksame Methode zur Ermittlung von Konzentrationsabhängigkeiten. So beweist die lineare Beziehung in Abbildung 3a, dass die asymmetrische Transferhydrierung in Schema 2a einer Kinetik erster Ordnung bezüglich der Iminsubstratkonzentration folgt. Der nichtlineare experimentelle Kurvenverlauf in Abbildung 3b zeigt hingegen, dass die enantioselektive Heck-Kupplung in Schema 2b einer komplexeren Kinetik unterliegt.

Der Schlüssel zum Erfolg dieser graphischen Methode liegt in der präzisen Konstruktion der graphischen Geschwindigkeitsgleichung durch Aufnahme ausreichend vieler Datenpunkte hoher Qualität im Verlauf der Reaktion. Dies unterstreicht die Bedeutung präziser und schneller In-situ-Messmethoden in der kinetischen Reaktionsfortschrittsanalyse.

3.4. Zwei (oder mehr) In-situ-Methoden sind besser als eine

Mit den vielen heute zur Verfügung stehenden In-situ-Methoden bietet es sich an, Techniken zur Reaktionsanalyse zu kombinieren. Eine Reaktionsüberwachung durch mehrere orthogonale Techniken^[9] – d.h. Methoden, die auf unterschiedliche Eigenschaften des Reaktionssystems ansprechen – ist ein gutes Mittel um zu überprüfen, ob tatsächlich die gewünschte Reaktion verfolgt wird oder möglicherweise eine

andere. Ein solcher kombinierter Ansatz kann zusätzliche mechanistische Informationen offenlegen, die man mit nur einem Verfahren übersehen würde. Als Beispiel betrachten wir die Reaktion in Schema 3 und die dazugehörige Auswer-



Schema 3. Raumtemperaturhydrierung von Nitrobenzol bei Normaldruck unter Verwendung eines Pd/C-Katalysators (siehe Abbildung 4).

tung in Abbildung 4.^[10] Die Hydrierung von Nitrosubstituenten an aromatischen Ringen in Gegenwart heterogener Katalysatoren ist ein verbreitetes Verfahren in der pharmazeutischen Industrie. In Abbildung 4 ist gezeigt, wie die

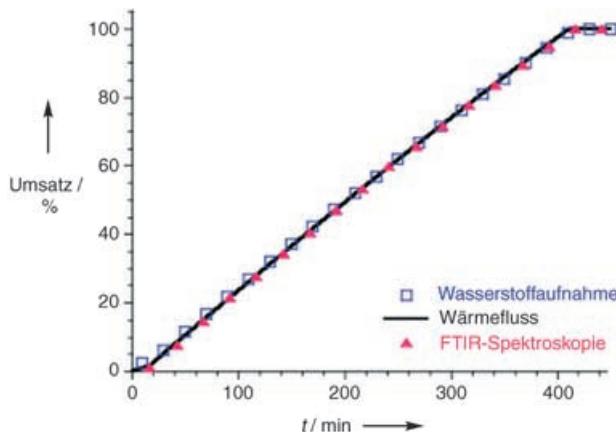


Abbildung 4. Reaktionsfortschritt der Pd/C-katalysierten Hydrierung von Nitrobenzol nach Schema 3; die Reaktion wurde gleichzeitig mit drei In-situ-Techniken überwacht.

Hydrierung von Nitrobenzol zu Anilin durch Pd/C mit drei unabhängigen In-situ-Verfahren verfolgt wurde, die auf unterschiedliche Eigenschaften des Reaktionssystems ansprechen. FTIR-Spektroskopie misst das Verschwinden des Nitro-Signals des Substrats, die Wasserstoffaufnahme folgt der schrittweise ablaufenden Reaktion und die Kalorimetrie zeichnet die Wärmeentwicklung aller drei Schritte der stark exothermen Reaktion auf. Wie aus Abbildung 4 hervorgeht, stimmen die Ergebnisse der drei Methoden ausgezeichnet überein. Damit ist bestätigt, dass die kinetischen Daten tatsächlich zu der zu untersuchenden Reaktion gehören und Beiträge eventueller Nebenreaktionen vernachlässigt werden können.

Es ist zu beachten, dass keine Diskrepanzen zwischen der Messung, die den Abbau des Substrats verfolgt, und der Wasserstoffaufnahme auftreten, obwohl sich die Stöchiometrie der Wasserstoffaufnahme in den beiden Reaktionsschritten in Schema 3 unterscheidet. Man darf daher annehmen, dass sich im Reaktionsverlauf keine nennenswerten Interme-

diatkonzentrationen (etwa von Hydroxylamin) aufbauen. Dass alle drei integralen Verfahren identische Daten über die Stöchiometrie der Gesamtreaktion liefern, ist eine zusätzliche mechanistische Information.

3.5. Kalibrierung einer In-situ-Messung

Welche Methode auch immer zur Verfolgung des Reaktionsfortschritts herangezogen wird, es ist immer von fundamentaler Bedeutung, den direkten Zusammenhang zwischen dem Messparameter und dem Umsatz von Substrat zu Produkt sicherzustellen. Anders als bei dem im vorigen Abschnitt behandelten Beispiel ist es meist nicht möglich, die Reaktionsprofile dreier unabhängiger Messverfahren direkt in Einklang zu bringen. Im Allgemeinen kalibriert man deshalb eine In-situ-Methode durch periodische Probenahme aus der Reaktionsmischung und Konzentrationsbestimmung mit einem zuverlässigen analytischen Verfahren. In Abbildung 5 sind die zeitlichen Umsätze gemäß GC-Analysen und

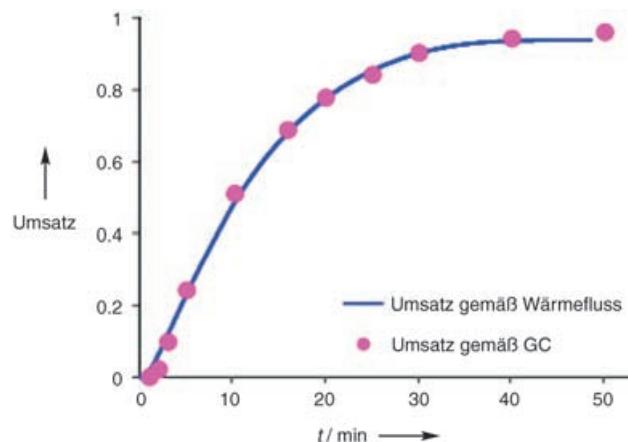
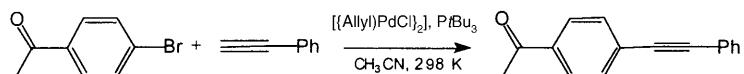


Abbildung 5. Die Reaktion aus Schema 4, gemessen durch Kalorimetrie und überprüft durch GC-Analyse; aufgetragen ist der relative Umsatz gegen die Zeit.

Reaktionswärmeentwicklung für die in Schema 4 gezeigte kupferfreie Sonogashira-Kupplung von Bromacetophenon und Phenylacetylen mit $[\text{Pd}(\text{P}t\text{Bu}_3)_2]$ als Katalysator verglichen.^[11,12] Eine periodische Probenahme allein liefert nur



Schema 4. Sonogashira-Kupplung eines Arylbromids mit Phenylacetylen unter Verwendung eines Pd^0 -Phosphankatalysators (siehe Abbildung 5).

selten ausreichende Datenmengen für eine kinetische Reaktionsfortschrittsanalyse, dient aber zur Verlässlichkeitsprüfung der zur Reaktionsüberwachung eingesetzten In-situ-Methode.^[13]

3.6. Abgrenzung der Thematik

Die Prinzipien der in diesem Aufsatz vorgestellten Methoden knüpfen an eine lange Geschichte graphischer Auswerteverfahren in der Enzymkatalyse an. Eine Beschreibung dieser Entwicklungen würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, ebenso wie eine Diskussion von Verfahren zur Kurvenanpassung und -simulation und der verbreiteten kommerziellen Softwarepakete zur Berechnung von Geschwindigkeitskonstanten. Die Tatsache, dass diese Methoden zwar verfügbar sind, aber zur Untersuchung katalytischer Systeme in der organischen Chemie kaum eingesetzt werden, war mit der entscheidende Beweggrund für die Entwicklung des hier vorgestellten Ansatzes zur kinetischen Reaktionsanalyse.

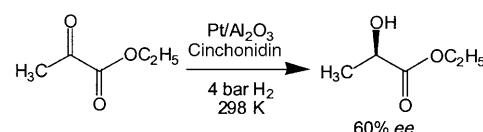
Die in diesem Aufsatz entwickelten Geschwindigkeitsgleichungen basieren auf quasistationären Näherungen, eine kinetische Reaktionsfortschrittsanalyse kann aber auch (mit gewissen Einschränkungen) bei stöchiometrischen Reaktionen vorgenommen werden. Auf entsprechende Ansätze werden wir in diesem Aufsatz nicht eingehen, ebenso nicht auf die parallelen Reaktionszyklen der asymmetrischen Katalyse, wenngleich die hier diskutierten einfachen Reaktionsschemata leicht auf diese Systeme übertragen werden können.

Um die hier vorgestellten Methoden bildlich aufzuarbeiten, benötigt man Zugang zu den zugrunde liegenden Datensätzen, weshalb alle diskutierten Beispiele aus Arbeiten unserer Forschungsgruppe stammen. Die Daten werden

ohne den Versuch einer detaillierten Interpretation von Reaktionsmechanismen verwendet, der interessierte Leser sei hierfür an die Originalarbeiten verwiesen.

4. „Hochdurchsatz-Kinetik“: ein einfaches Beispiel

Betrachten wir als ein einführendes Beispiel die in Schema 5 gezeigte asymmetrische Hydrierung, die in zwei



Schema 5. Asymmetrische Hydrierung von Ethylpyruvat, vermittelt durch cinchonamodifiziertes $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$.

verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt wurde.^[14] Der Reaktionsfortschritt, ermittelt durch integrale (Abbildung 6a) und differentielle Methoden (Abbildung 6b),^[15] wird als Funktion der Zeit aufgetragen. Anhand dieses Beispiels soll aufgezeigt werden, wie man mithilfe der Kurvenverläufe sowohl zu einem *qualitativen* Vergleich der Reaktionseigenschaften in beiden Lösungsmitteln als auch zu einer *quantitativen* Analyse der kinetischen Parameter gelangt. Der entscheidende Vorteil bei einer kinetischen Ana-

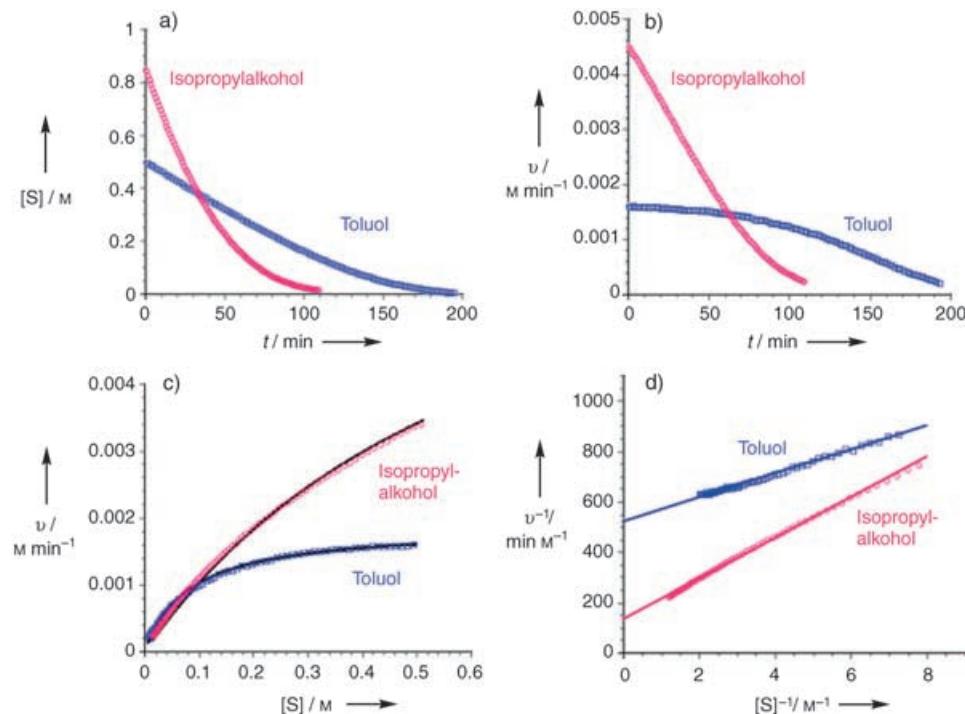


Abbildung 6. Kinetische Analyse (durch differentielle und integrale Methoden) der Hydrierung nach Schema 5, durchgeführt in zwei verschiedenen Lösungsmitteln: a) Substratkonzentration gegen Zeit (integrale Methode). b) Reaktionsgeschwindigkeit gegen Zeit (differentielle Methode). c) Geschwindigkeit gegen Substratkonzentration; ein Angleich von Gleichung (1) ergibt $v_{\max} = 0.008 \pm 0.33 \% \text{ min}^{-1}$, $K_{MM} = 0.684 \pm 0.56 \% \text{ M}^{-1}$ (Isopropylalkohol) und $v_{\max} = 0.002 \pm 0.07 \% \text{ min}^{-1}$, $K_{MM} = 0.083 \pm 0.23 \% \text{ M}^{-1}$ (Toluol). d) Reziproke Geschwindigkeit gegen reziproke Substratkonzentration (Lineweaver-Burk-Diagramm); ein Angleich von Gleichung (2) ergibt $v_{\max} = 0.007 \pm 0.90 \% \text{ min}^{-1}$, $K_{MM} = 0.600 \pm 1.32 \% \text{ M}^{-1}$ (Isopropylalkohol) und $v_{\max} = 0.002 \pm 0.12 \% \text{ min}^{-1}$, $K_{MM} = 0.091 \pm 0.34 \% \text{ M}^{-1}$ (Toluol).

lyse liegt darin, dass man in einem einzigen Experiment nicht nur kinetische Informationen zu den Substratkonzentrationen am Reaktionsbeginn und -ende erhält, sondern auch zu jedem Zeitpunkt dazwischen. Die kontinuierliche Reaktionsüberwachung kann eine Messreihe mit hunderten Einzelexperimenten zur Bestimmung von Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten ersetzen.

Eine qualitative Betrachtung erlaubt es uns, einige Informationen zu sammeln, noch bevor wir auch nur versuchen, einen Reaktionsmechanismus vorzuschlagen. Die zeitabhängigen Daten aus den Abbildungen 6a und 6b zeigen, dass die Reaktion in Toluol langsamer, d.h. mit einer „flacheren“ Kurve verläuft, als die Reaktion in Isopropylalkohol. Die Reaktion hat außerdem eine niedrigere positive Ordnung in Toluol als in Isopropylalkohol. Noch deutlicher wird dies bei Betrachtung der graphischen Geschwindigkeitsgleichung in Abbildung 6c, die durch Kombination der Abbildungen 6a und 6b erhalten wurde. Je näher die Datenpunkte einer waagerechten Linie kommen, umso mehr verläuft die Reaktion nach einer Kinetik nullter Ordnung. Demnach scheint die Reaktion in Toluol nicht ganz nullter Ordnung und in Isopropylalkohol nicht ganz erster Ordnung zu sein.

Zur quantitativen Auswertung der Daten müssen zuerst mögliche Reaktionsmechanismen betrachtet werden. Eine sinnvolle Annahme für eine Hydrierung unter konstantem Druck wäre ein einfacher Michaelis-Menten-Mechanismus, wie er in Schema 1 gezeigt ist. Die Geschwindigkeitskonstante k_2 muss in unserem Fall durch eine Konstante für eine Reaktion pseudo-erster Ordnung ersetzt werden, die den konstanten Wasserstoffdruck einschließt. Die oben beschriebenen qualitativen Befunde werden durch das Michaelis-Menten-Modell nach Schema 1 und Gleichung (1) bestätigt. Die Abbildung 6c belegt eine sehr gute Anpassung der Gleichung (1) an die Reaktionen in beiden Medien und liefert statistisch signifikante Werte der kinetischen Parameter. In Toluol ist K_{MM} um fast eine Größenordnung kleiner als in Isopropylalkohol. Da K_{MM} ein Maß für den Kehrwert der Bindungskonstanten ist,^[16] lässt sich schließen, dass im Medium Toluol die Katalysator-Substrat-Bindung deutlich stärker ist. Dies führt unmittelbar zur beobachteten pseudonullten Reaktionsordnung in Toluol, wie sie Gleichung (1) verlangt. In Isopropylalkohol kann die Michaelis-Menten-Gleichung nicht auf eine ganzzahlige Reaktionsordnung vereinfacht werden, vielmehr liegt die Reaktionsordnung zwischen 0 und 1, wobei sich der Wert mit $[S]$ ändert.

Der Reaktionsfortschritt kann auch wie gewohnt als doppelt-reziprokes Lineweaver-Burk-Diagramm aufgetragen werden (Abbildung 6d), wobei man vergleichbare kinetische Parameter und vergleichbare Standardabweichungen erhält. Ein Vorteil dieser linearen Auftragung ist, dass Sprünge und Ausreißer in den Datenpunkten leicht aussortiert werden können. Ein Nachteil ist, dass die relativen Unterschiede in K_{MM} intuitiv weniger leicht zu erkennen sind als in Abbildung 6c.

Vom mathematischen Standpunkt reicht also ein einziges Experiment aus, um bei gegebener Temperatur und Druck ein quantitatives kinetisches Modell der Reaktion zu entwickeln. Dieser eine Versuch enthält im Grunde die Information von hunderten von Messungen der Anfangsreaktionsgeschwin-

digkeit bei unterschiedlichen Substratkonzentrationen, sodass tatsächlich von einer Hochdurchsatz-Kinetik gesprochen werden kann.

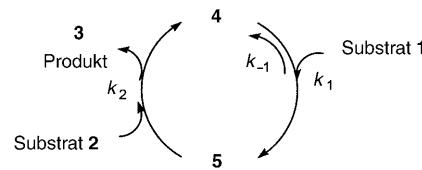
5. Der Umgang mit komplexeren Systemen

Das Beispiel aus dem vorigen Abschnitt (Schema 5 und Abbildung 6) zeigt, wie einfach es ist, durch Verfolgung des Reaktionsfortschritts in einem einzigen Experiment ein kinetisches Modell zu entwickeln und zu überprüfen. Dies verdeutlicht den Wert der „graphischen Geschwindigkeitsgleichung“ (der Auftragung von Geschwindigkeit gegen Konzentration) als visuelle Hilfe beim Auffinden von Konzentrationsabhängigkeiten. Jedoch sind die meisten Reaktionen mechanistisch und experimentell komplexer als dieses Beispiel.

5.1. Reaktionen mit zwei Substraten: jenseits des Lineweaver-Burk-Diagramms

Das Reaktionssystem in Schema 1 ist der einfachste Fall eines katalytischen Reaktionsmechanismus. In der Praxis ist dieser Mechanismus nur selten anzutreffen, etwa bei Zersetzungsreaktionen, Isomerisierungen oder, wie schon gezeigt, bei Hydrierungen unter konstantem Druck. Im Allgemeinen ist man eher daran interessiert, mehrere Moleküle miteinander umzusetzen, sodass an den meisten der infrage kommenden Reaktionen mindestens zwei Substrate beteiligt sind. Dies wiederum heißt, dass sich unter Synthesebedingungen im Verlauf der Reaktion zwei Reaktantkonzentrationen gleichzeitig ändern.

Schema 6 zeigt, wie das einfache Reaktionssystem aus Schema 1 abgewandelt werden muss, wenn ein zweites Sub-



Schema 6. Mechanismus für eine einfache Reaktion mit zwei Substraten und einem Intermediat.

strat 2 an das aus dem Katalysator 4 und dem Substrat 1 erzeugte katalytische Intermediat 5 addiert und das Produkt 3 bildet. Die Reaktionsgeschwindigkeit kann nun ebenfalls im Michaelis-Menten-Formalismus geschrieben werden, sodass aus Gleichung (1) der Ausdruck (4) resultiert.

$$v = \frac{v_{\max} [1]}{K_{MM} + [1]} \quad (4)$$

$$v_{\max} = k_2 [2][4]_{\text{total}}, K_{MM} = \frac{k_{-1} + k_2 [2]}{k_1}$$

Man erkennt, dass die kinetischen Parameter v_{\max} und K_{MM} nun komplexer sind. Sie sind nicht mehr konstant, sondern jeweils abhängig von der Konzentration des zweiten Substrats. Ein Lineweaver-Burk-Diagramm für eine Reaktion mit zwei Substraten muss entsprechend durch eine Serie von Experimenten mit konstant gehaltenen Konzentrationen des zweiten Substrates, [2], konstruiert werden. Zusätzlich muss betont werden, dass die aus diesem Diagramm gewonnenen Parameter auch nur bei dieser bestimmten Konzentration des zweiten Substrats gültig sind, was naturgemäß die Aussagekraft dieser Parameter einschränkt. So ist etwa die Größenordnung von K_{MM} nicht mehr einfach mit der Substrat-Katalysator-Bindungsstärke korreliert.

Um einen allgemeinen Ausdruck für K_{MM} zu finden – was bedeutet, K_{MM} mit den Geschwindigkeitskonstanten der Elementarschritte in Beziehung zu setzen –, könnten wir eine klassische kinetische Methode verwenden und eine Serie von Lineweaver-Burk-Diagrammen bei unterschiedlichen konstanten Werten von [2] konstruieren. Auf diese Weise erhält man die Beziehung zwischen K_{MM} und [2], die wir benötigen, um k_1 , k_{-1} und k_2 einzeln zu bestimmen. Da jeder Punkt in der Lineweaver-Burk-Auftragung ein Experiment erfordert, bedeutet dies einen noch größeren Arbeitsaufwand als schon bei den Reaktionen mit nur einem Substrat.

5.2. Definition des Parameters „excess“ (Überschusskonzentration)

Durch kinetische Reaktionsfortschrittsanalyse lassen sich Reaktionen mit zwei Substraten weit ökonomischer untersuchen. Vergessen wir kurz den Michaelis-Menten-Formalismus und formulieren stattdessen die Geschwindigkeitsgleichung mit den Konstanten der Elementarschritte, so erhalten wir die Gleichungen (5a) und (5b).

$$v = \frac{k_1 k_2 [\mathbf{1}] [\mathbf{2}] [\mathbf{4}]_{\text{total}}}{k_{-1} + k_1 [\mathbf{1}] + k_2 [\mathbf{2}]} \quad (5a)$$

$$v = \frac{a [\mathbf{1}] [\mathbf{2}] [\mathbf{4}]_{\text{total}}}{1 + b [\mathbf{1}] + c [\mathbf{2}]} \quad (5b)$$

$$a = \frac{k_1}{k_{-1}} k_2, \quad b = \frac{k_1}{k_{-1}}, \quad c = \frac{k_2}{k_{-1}}$$

In Gleichung (5b) sind Zähler und Nenner durch k_{-1} geteilt, wodurch sich die Geschwindigkeitsgleichung in der so genannten „1+“-Form ergibt.^[17] Anhand dieser Gleichungen wird deutlich, dass für Reaktionen mit zwei Substraten die Vorstellung von einer ganzzahligen Reaktionsordnung bezüglich eines der Substrate bestenfalls eine Näherung sein kann, denn die Konzentrationen [1] und [2] tauchen im Nenner als Summanden und im Zähler als Produkt auf. Wie wir im Folgenden ausführen, kann durch Analyse des Reaktionsfortschritts die komplizierte Situation gelöst werden, ohne dabei eine Konzentration konstant halten zu müssen. Vielmehr können Bedingungen gewählt werden, unter denen sich sowohl [1] als auch [2] während der Reaktion ändern.

Die Konzentrationen [1] und [2] verändern sich mit der Zeit, wobei die Art und Weise der Veränderung durch die

bekannte Stöchiometrie der Reaktion gegeben ist. Für den in Schema 6 gezeigten Zyklus folgt aus stöchiometrischen Überlegungen, dass beim Umsatz eines Moleküls **1** zu einem Produktmolekül **3** notwendigerweise ein Molekül **2** umgesetzt wird. An dieser Stelle führen wir den Parameter „excess“ (Überschusskonzentration) ein, der als Differenz der Anfangskonzentrationen beider Substrate definiert wird [Gl. (6)].^[18]

$$[\mathbf{2}] = [\mathbf{2}]_0 - [\mathbf{1}]_0 + [\mathbf{1}] \Rightarrow [\mathbf{2}] = [\text{„excess“}] + [\mathbf{1}] \quad (6)$$

Der Parameter „excess“ hat die gleiche Einheit wie [1] und [2] (normalerweise M oder mm). „excess“ muss nicht groß gewählt werden (also nicht der übliche zehnfache Überschuss) und kann auch negativ oder, im Falle äquimolarer Reaktionen, null sein. Wichtige Eigenschaften des Parameters „excess“ sind:

- „excess“ gibt die Differenz der Anfangskonzentrationen der beiden Substrate an.
- „excess“ verändert sich im Reaktionsverlauf *nicht* (bei Reaktionen mit konstantem Volumen).
- „excess“ ist *nicht* identisch mit der Äquivalentzahl oder einem prozentualen Überschuss, da sich diese Parameter während der Reaktion sehr wohl verändern.

Einer der entscheidenden Vorteile der kinetischen Reaktionsfortschrittsanalyse besteht darin, dass die Untersuchungen unter realistischen Synthesebedingungen durchgeführt werden können. Es kann mit einem für die Synthese sinnvollen Überschuss eines Substrats gearbeitet werden, anstatt mit dem üblichen, präparativ meist nutzlosen zehnfachen Überschuss, wie er in klassischen kinetischen Studien zur Einstellung einer Pseudo-Reaktionsordnung verwendet wird.

5.3. Vereinfachung kinetischer Analysen mithilfe des Parameters „excess“

Setzt man die stöchiometrische Beziehung aus Gleichung (6) in den Geschwindigkeitsausdruck (5b) ein, so ergibt sich die Reaktionsgeschwindigkeit in Form von Gleichung (7). Die Parameter $[\mathbf{4}]_{\text{total}}$ und „excess“ sind konstant, ebenso wie k_1 , k_{-1} und k_2 , sodass [1] als einzige Variable verbleibt.

$$v = a \frac{[\text{„excess“}] [\mathbf{1}] + [\mathbf{1}]^2}{1 + b' [\mathbf{1}]} [\mathbf{4}]_{\text{total}} \quad (7)$$

$$a' = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2 [\text{„excess“}]}, \quad b' = \frac{k_1 + k_2}{k_{-1} + k_2 [\text{„excess“}]}$$

Die Darstellung des Geschwindigkeitsausdrucks in dieser Form zeigt deutlich auf, wie sich mithilfe des Parameters „excess“ das mathematische Problem zweier sich gleichzeitig ändernder Konzentrationen lösen lässt. Es besteht keine Notwendigkeit, über die gesamte Reaktionsdauer eine Substratkonzentration auf einem pseudo-konstanten hohen Wert zu halten. Mit Kenntnis des Parameters „excess“ kann die Kinetik von Zweikomponentenreaktionen ermittelt werden,

indem man die Konzentration nur *eines* Substrates während des Reaktionsverlaufs verfolgt. Es ist nicht erforderlich, die Konzentrationen der Substrate wechselseitig festzuhalten, um so die Konzentrationsabhängigkeit des anderen Substrats zu ermitteln, sodass dieser Prozess solche zeitintensiven Serien von Experimenten überflüssig macht.

Wie nachfolgend ausgeführt wird, ergeben sich anhand von Gleichung (7) zwei prinzipielle Vorgehensweisen für Messreihen, nämlich bei konstanter und variabler Überschusskonzentration [„excess“].

5.3.1. Messreihen mit konstantem [„excess“]

Betrachten wir zunächst Experimente mit jeweils gleichen Werten von [„excess“], aber verschiedenen Anfangskonzentrationen von **1** und **2**. In diesem Fall führt man nach Gleichung (7) im Grunde jeweils das gleiche Experiment aus, lediglich die Startpunkte sind verschieden. Dieses Vorgehen ist besonders nützlich, wenn nach möglichen Komplikationen wie Produkthemmung oder Katalysatordesaktivierung gesucht werden soll (siehe Abschnitt 7.1.2).

5.3.2. Messreihen mit variablem [„excess“]

In Gleichung (7) treten nur zwei unabhängige, frei wählbare Parameter auf, a' und b' , obwohl die Reaktion durch drei unabhängige Geschwindigkeitskonstanten, k_1 , k_{-1} und k_2 , charakterisiert ist. Für das analoge mathematische Problem von zwei Gleichungen mit drei Unbekannten existiert eine unendliche Zahl von Lösungen. Schon aus zwei Experimenten mit variablen [„excess“]-Werten erhält man eine zusätzliche Bedingung (Gleichung), die uns eine eindeutige Lösung für die drei Geschwindigkeitskonstanten liefert. Dieses Vorgehen ist besonders nützlich, wenn verschiedene mechanistische Modelle überprüft werden sollen (siehe Abschnitte 7.4 und 7.5).

6. Graphische Verfahren für Reaktionen mit zwei Substraten: Aufgliedern des Geschwindigkeitsausdrucks

Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von **[1]** in Gleichung (7) ist komplex, mit Polynomen erster und zweiter Ordnung im Zähler bzw. im Nenner. Da **[1]** und **[2]** über den Parameter [„excess“] verknüpft werden können, ist es häufig einfacher, zur Gleichung (5b) zurückzukehren, in der die Parameter **[1]** und **[2]** explizit auftreten. In diesem Abschnitt beschäftigen wir uns mit einigen Grenzfällen dieser Geschwindigkeitsgleichung.

Der Nenner in Gleichung (5b) enthält drei Terme: eine Konstante (die Zahl 1) und zwei Terme, die die Substratkonzentrationen **[1]** und **[2]**, jeweils multipliziert mit Konstanten, enthalten. In dieser komplizierten Form sind die Konzentrationsabhängigkeiten schwer abzulesen. Um die Gleichung mit den im Reaktionsmechanismus (Schema 6) auftretenden Spezies in Beziehung zu setzen, wird geprüft, ob einer der Terme im Nenner dominant ist. Die sich daraus ergebenden

Grenzfälle sind nachfolgend diskutiert und werden in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Grenzfälle der Geschwindigkeitsgleichung (5b) für katalytische Reaktionen nach Schema 6.

dominierende Spezies (Schema 6)	dominierender Term im Nenner von Gl. (5b)	beobachtete Geschwindigkeitsgleichung
5	b	$v = k_2 [2][4]_{\text{total}}$ (8)
4	c	$v = k_1 [1][4]_{\text{total}}$ (9)
keine	alle Terme tragen bei	$v = \frac{k_1 k_2 [1][2][4]_{\text{total}}}{1 + \frac{k_1}{k_{-1}} [1] + \frac{k_2}{k_{-1}} [2]}$ (5b)

Das durch die Konstante b in Gleichung (5b) gegebene Verhältnis beschreibt die Gleichgewichtskonstante für die Bindung des Substrats **1** und liefert uns folglich Informationen über die Konzentration des katalytischen Intermediats **5**. Wenn der Term $b[1]$ sehr viel größer ist als die anderen Terme, dann dominiert das Intermediat **5**, sodass dessen Weiterreaktion zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wird. Diesen Grenzfall bezeichnet man gewöhnlich als „Sättigungskinetik“ bezüglich Spezies **1**. Die Geschwindigkeitsgleichung vereinfacht sich in diesem Fall zu Gleichung (8) in Tabelle 2. Eine Sättigungskinetik ist uns bei einer Reaktion mit nur einem Substrat im einführenden Beispiel in Abschnitt 4 begegnet, ein Beispiel für eine Reaktion mit zwei Substraten wird in Abschnitt 7.2 diskutiert.

Die Konstante c beschreibt das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten der beiden Reaktionen des Intermediats **5**: der Weiterreaktion zum Produkt **3** und der Rückreaktion zu **1**. Ist c groß, so reichern sich keine nennenswerten Konzentrationen von **5** an, sodass die Bildung von **5** geschwindigkeitsbestimmend wird. Der Katalysator liegt im Wesentlichen ungebunden als Spezies **4** vor („resting state“). Gleichung (9) in Tabelle 2 beschreibt diesen Fall, ein Beispiel wird in Abschnitt 7.3 gegeben.

Es ist auch möglich, dass keiner der Terme dominiert. In diesem Fall spricht man davon, dass die Reaktion keinen geschwindigkeitsbestimmenden Schritt hat – eine Situation, die weit häufiger auftritt als gewöhnlich angenommen wird und einfach bedeutet, dass der Katalysator in beiden Formen **4** und **5** in signifikanten Konzentrationen vorliegt. In diesem Fall bleibt nichts anderes übrig, als die komplett Gleichung (5b) ohne Vereinfachung des Nenners zu verwenden (siehe Abschnitt 7.5).

Die experimentelle Kinetik wird durch die Reaktionen der dominierenden katalytischen Spezies bestimmt. Eine Zusammenfassung findet sich in Tabelle 2. Wie die Diskussion zeigt, kann die Beobachtung einer ganzzahligen Reaktionsordnung mechanistische Informationen verdecken. Die nachfolgend ausgeführten Beispiele zeigen, wie sich durch Reaktionsfortschrittsanalyse ermitteln lässt, ob einer der beschriebenen Grenzfälle vorliegt und wenn ja, welcher. Ausgehend von Gleichung (5) werden wir erneut sehen, wie der Parameter [„excess“], der die Beziehung zwischen den Substraten **1** und **2** festlegt, uns dabei helfen kann, wichtige mechanistische Details aus einer minimalen Zahl von Experimenten zu erhalten.

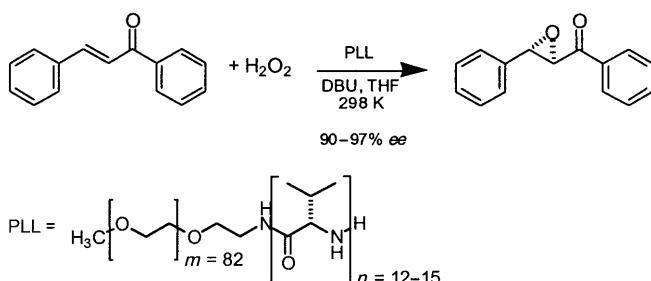
7. Datenabfrage

Die [„excess“]-Beziehung erlaubt uns, ein Datenpaarsatz aus ([2],Zeit) Punkten mit den Daten aus der Reaktionsanalyse, d.h. den Datenpaaren ([1],Zeit) und (Geschwindigkeit,Zeit), zu kombinieren. Mit diesen Daten wird die graphische Geschwindigkeitsgleichung einer Reaktion mit zwei Substraten konstruiert. Nachfolgend wird an einer Reihe von Beispielen gezeigt, welche Informationen über das Katalysatorverhalten sich daraus ableiten lassen. Es sei darauf hingewiesen, dass das beschriebene Auswerteverfahren für Reaktionen unter isothermen Bedingungen ausgelegt ist, unter denen die betrachtete Reaktion dominant ist (d.h. Nebenreaktionen vernachlässigbar sind).

7.1. Katalysatorinstabilitäten

7.1.1. Induktionsphasen

Ein Aspekt, der bei klassischen kinetischen Ansätzen oft außer Acht gelassen wird, ist das Problem von Induktionszeiten bei katalytischen Reaktionen. Ein instationäres Verhalten am Beginn katalytischer Reaktionen ist ein häufiges Phänomen, zumal die Reaktionen meist durch Zugabe einer Katalysatorvorstufe gestartet werden, während man die aktive katalytische Spezies nur selten direkt einsetzt. Selbst wenn der Katalysator in seiner aktiven Form zugesetzt wird, muss man den Messdaten unmittelbar zu Beginn einer Reaktion oft Vorsicht entgegenbringen. In Schema 7 ist als



Schema 7. Epoxidierung von Chalkon durch H_2O_2 in Gegenwart des Katalysators PLL (MeO-Poly(ethylenglycol)-Poly(L-leucin)) (siehe Abbildung 7). DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

Beispiel eine Juliá-Colonna-Epoxidierung von 1,3-Diphenylpropenon (Chalkon) gezeigt.^[19] Im Geschwindigkeits-Zeit-Profil (Abbildung 7) erkennt man, dass die Reaktionsgeschwindigkeit in den ersten Minuten ansteigt und erst danach so abklingt, wie es für eine Reaktion mit positiver Reaktionsordnung zu erwarten ist.^[20] Der Einschub in Abbildung 7 zeigt die graphische Geschwindigkeitsgleichung (v gegen relatives Chalkonumsatz), aus der abzulesen ist, dass die Reaktion ab etwa 20% Umsatz des Chalkons den üblichen Verlauf bei positiver Reaktionsordnung nimmt. In den ersten Minuten ändern sich die gemessenen Geschwindigkeiten auch innerhalb kurzer Zeitabstände drastisch, z.B. unterscheiden sich die Geschwindigkeiten nach 30 und 60 Sekunden um den Faktor 2. Ohne unsere Methode zur Analyse des

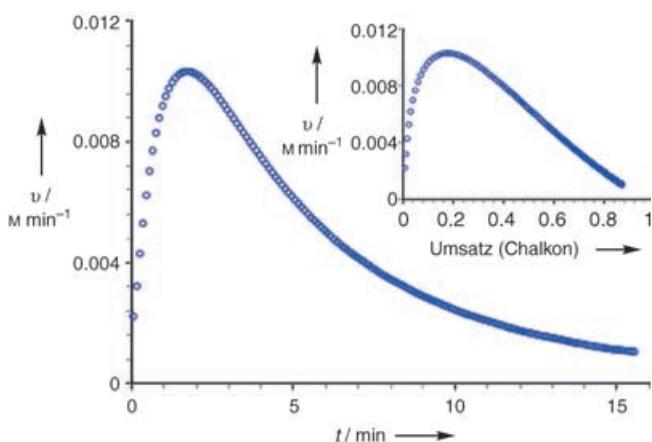


Abbildung 7. Geschwindigkeits-Zeit-Profil der Epoxidierung von Chalkon mit H_2O_2 (siehe Schema 7).

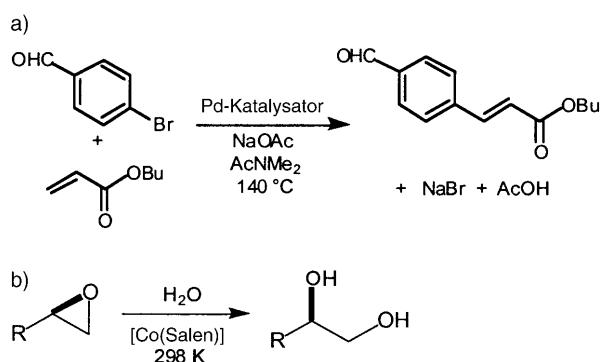
Reaktionsfortschritts wäre ein derartiges Verhalten vermutlich nie entdeckt worden oder hätte zu Fehlinterpretationen des weiteren Reaktionsverlaufs geführt.

Durch Verwendung einer In-situ-Methode zur Überwachung des Reaktionsfortschritts lassen sich mögliche Komplikationen durch Induktionszeiten auflösen. Zumeist sind wir am Stationärzustand einer Reaktion interessiert, und da wir die Reaktionsgeschwindigkeiten und Konzentrationen an jedem Punkt der Reaktion kennen, können wir einfach die während der Induktionsphase gesammelten Daten verwerfen und die Analyse auf den Stationärbereich richten. Auf diese Weise sind wir in den Beispielen für graphische Datenabfragen und kinetische Modellierungen verfahren, die in den folgenden Abschnitten diskutiert werden.^[21]

7.1.2. Katalysatordesaktivierung und Produkthemmung

Zusätzliche Komplikationen bei katalytischen Reaktionen entstehen, wenn der Katalysator im Verlauf der Reaktion desaktiviert wird oder die Katalysatorkonzentration aufgrund einer inhibierenden Wirkung des Substrats oder Produkts schwankt. Oft wird dies als ein Argument für die Messung von Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten angeführt, die zeitabhängige Instabilitäten der Reaktion ausblendet. Auf diese Weise erhält man zwar meist ein „ideales“ Bild von der Kinetik einer Reaktion, das dann aber in der Praxis, wo Reaktionen bis zum Ende geführt werden müssen, oft wertlos ist.

Eines der leistungsfähigsten Merkmale der kinetischen Reaktionsfortschrittsanalyse ist, den Einfluss solcher zeitabhängigen Prozesse zu erfassen. Veranschaulicht wird dies anhand der in Schema 8a und 8b gezeigten Reaktionen; die entsprechenden kinetischen Daten in Form der graphischen Geschwindigkeitsgleichungen sind in den Abbildungen 8a^[22] und 8b^[23] dargestellt. Palladiumkatalysierte Heck-Kupplungen von Arylhalogeniden (Schema 8a) sind industriell bedeutsame C-C-Kupplungen, die häufig von Katalysatordesaktivierung betroffen sind.^[24] Die durch Cobalt-Salen-Komplexe katalysierte Epoxidöffnung nach Jacobsen ist eine hoch effiziente Methode zur kinetischen Racematspaltung von



Schema 8. a) Heck-Kupplung von Arylbromiden; b) hydrolytische Epoxidringöffnung.

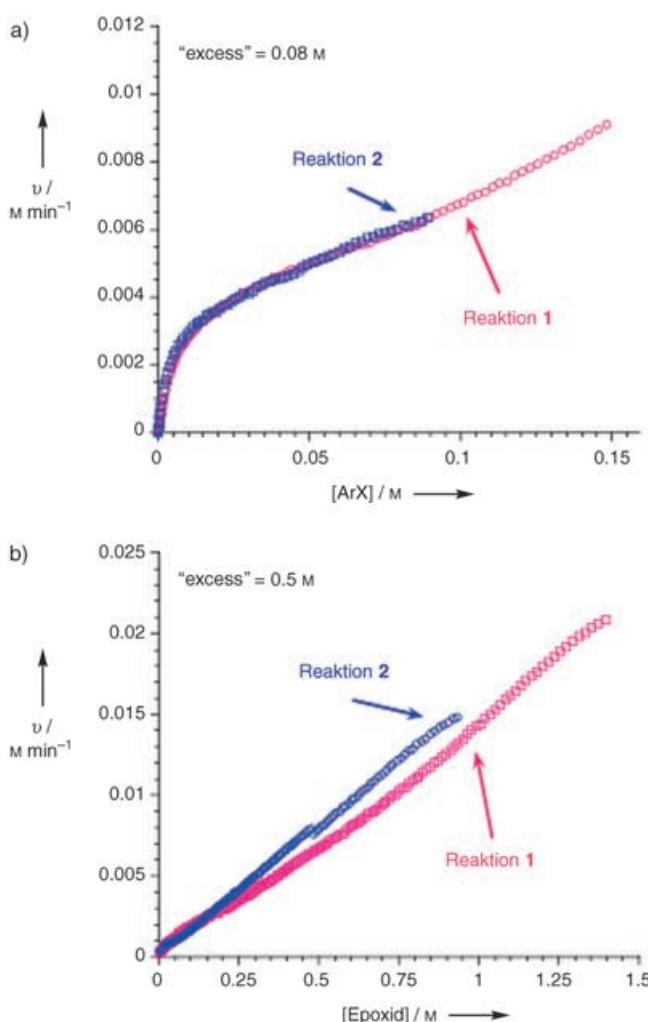


Abbildung 8. Test auf Katalysatordesaktivierung durch zwei Experimente mit gleicher Überschusskonzentration [„excess“], aber unterschiedlichen Anfangskonzentrationen. a) Heck-Kupplung mit einem katalytischen C-N-Palladacyclus (0.0002 M); rote Kurve: $[ArX]_0 = 0.16 \text{ M}$, $[Olefin]_0 = 0.24 \text{ M}$; blaue Kurve: $[ArX]_0 = 0.12 \text{ M}$, $[Olefin]_0 = 0.20 \text{ M}$; b) Epoxidringöffnung mit 2 Mol-% [Co(Salen)]; rote Kurve: $[Epoxid]_0 = 1.5 \text{ M}$, $[H_2O]_0 = 2.0 \text{ M}$; blaue Kurve: $[Epoxid]_0 = 1.0 \text{ M}$, $[H_2O]_0 = 1.5 \text{ M}$.

Epoxidgemischen (Schema 8b).^[25] Die gezeigten Reaktionen sind komplexer als das einleitende Beispiel einer Hydrierung, da sich in beiden Fällen zwei Substratkonzentrationen gleichzeitig im Reaktionsverlauf ändern.

Um das Auftreten einer Katalysatordesaktivierung zu überprüfen, sind zwei Experimente mit unterschiedlichen Anfangskonzentrationen von **1** und **2** bei identischer Überschusskonzentration [„excess“] erforderlich. Wie in Abschnitt 5.3 erklärt wurde, beschreiben zwei solcher Experimente im Grunde identische Reaktionen, die lediglich von zwei unterschiedlichen Startpunkten ausgehen. Die Daten an einem beliebigen Konzentrationswert in Abbildung 8a oder 8b entsprechen also weitgehend identischen Experimenten, die sich in lediglich zwei Aspekten unterscheiden: 1) Bei der Reaktion mit höheren Anfangskonzentrationen (rote Kurve) ist mehr Produkt vorhanden als bei niedrigeren Anfangskonzentrationen (blaue Kurve); 2) bei höheren Anfangskonzentrationen hat der Katalysator bereits mehr Turnover hinter sich. Aufgrund dieser Überlegungen können wir durch Vergleich der beiden Kurven eine Aussage darüber treffen, ob das Produkt die Reaktion beeinflusst oder eine Katalysatordesaktivierung zu einer Verlangsamung der Reaktion führt.

In Abbildung 8a kommen die beiden Kurven (Reaktionsgeschwindigkeit gegen $[ArX]$) exakt zur Deckung, was bedeutet, dass weder die Gegenwart des Produkts noch die „Mehrarbeit“ des Katalysators in der rot markierten Reaktion irgendeinen Einfluss auf die Reaktionskinetik haben. Wir werden später bei der Diskussion des am Ende des Reaktionsverlaufs auftretenden „Bogens“ auf dieses Beispiel zurückkommen. So weit soll genügen, dass wir mit zwei einfachen Experimenten nachweisen können, dass weder Katalysatordesaktivierung noch Produkthemmung bei der Heck-Kupplung eine Rolle spielen.

Ein anderes Bild ergibt sich bei der in Abbildung 8b aufgetragenen Reaktion. Bei gegebenen Epoxid-Konzentrationen entspricht die blaue Kurve (niedrigere Anfangskonzentrationen) geringfügig höheren Geschwindigkeiten als die rote (höhere Anfangskonzentrationen), was einen Einfluss von Produkthemmung oder Katalysatordesaktivierung auf das Reaktionsgeschehen vermuten lässt. In einem solchen Fall sind weitere Experimente notwendig, um zu entscheiden, welcher der beiden Effekte für die Verlangsamung der Reaktion maßgeblich ist. Zum Beispiel könnte man zu Beginn der Reaktion unter den Bedingungen der blauen Kurve Produkt zugeben und verfolgen, ob die resultierende Kurve mit der blauen oder der roten Kurve zur Deckung kommt. Falls die unter Produktzugabe erhaltene Kurve mit der blauen Kurve zur Deckung kommt, tritt Katalysatordesaktivierung und keine Produkthemmung auf – dieses Ergebnis wurde für die in Schema 8b beschriebene Reaktion auch tatsächlich gefunden. Weiterführende Experimente lassen vermuten, dass die Desaktivierung nur bei den ungewöhnlich hohen Wasser/Epoxid-Verhältnissen, wie sie im Experiment angewendet wurden, signifikant ist. Da die hydrolytische kinetische Racematspaltung typischerweise mit 0.55 Äquivalen Wasser durchgeführt wird (zum Vergleich Experiment: 1.3–1.5 Äquiv.), kann gefolgert werden, dass die Katalysatordesaktivierung unter den üblichen präparativen Bedingungen keine Rolle spielt.^[26]

Das Beispiel aus Abbildung 8b bringt uns zu einem wichtigen Aspekt beim Vergleich zwischen der kinetischen Reaktionsfortschrittsanalyse und klassischen kinetischen Verfahren. Werden Reaktionen unter Bedingungen durchgeführt, die signifikant von denen der praktischen Anwendung abweichen (etwa pseudo-konstante Konzentrationen), kann sich das kinetische Verhalten der Reaktionen ändern. Nur selten wird berücksichtigt, welche Folgen sich ergeben, wenn ein katalytisches System aus seiner „natürlichen Umgebung“ gebracht wird. Unser Ziel ist es hingegen, Reaktionen unter realistischen Synthesebedingungen zu untersuchen, um auf diese Weise ein möglichst wirklichkeitsgetreues Bild von der Kinetik einer Reaktion zu erhalten.

Die beiden Beispiele haben gezeigt, wie sich mithilfe zweier einfacher Experimente mit identischer Überschusskonzentration [„excess“] erste Aussagen über eine mögliche Katalysatordesaktivierung oder Produkthemmung treffen lassen. Ein drittes Experiment (Produktzugabe zu Beginn der Reaktion) gibt dann definitive Auskunft darüber, welcher der beiden Effekte maßgeblich ist. Dies und die Einfachheit, mit der der Reaktionsfortschritt analysiert werden kann, sind die entscheidenden Vorteile gegenüber der Methode der Anfangsreaktionsgeschwindigkeiten, die Aussagen über Instationaritäten im Reaktionsverlauf schuldig bleiben muss.

7.2. Sättigungskinetik bei einer Reaktion mit zwei Substraten

Kehren wir zum Beispiel der Heck-Kupplung (Schema 8a) zurück, das wir zur Prüfung auf mögliche Katalysatordesaktivierung eingeführt haben. Bei hohen Umsätzen zeigen sich ungewöhnliche Kurvenverläufe (Abbildung 8a), die noch markanter sind, wenn die Geschwindigkeit wie in Abbildung 9a in der Zeitdomäne aufgetragen wird. Zusätzlich zu den Daten aus Abbildung 8a sind in Abbildung 9a^[27] noch die Ergebnisse einer dritten Reaktion mit einer anderen Überschusskonzentration [„excess“] aufgetragen. Mithilfe der Gleichungen aus Tabelle 2 lässt sich herausfinden, was das ungewöhnliche „Abknicken“ in der graphischen Geschwindigkeitsgleichung über die Reaktion aussagt. Die Auftragung von v gegen $[ArX]$ ergibt über weite Strecken der Reaktion eine Gerade entsprechend einer graphischen Geschwindigkeitsgleichung erster Ordnung, aber mit einem von null verschiedenen Achsenabschnitt ($y = mx + b$). Zur Erklärung dieses Kurvenverlaufs ziehen wir den Parameter [„excess“] heran. Aufgrund der jeweils niedrigeren Anfangskonzentrationen ist das Arylhalogenid in allen drei Fällen in Abbildung 9a die limitierende Komponente. Wäre das Geschwindigkeitsgesetz erster Ordnung in $[ArX]$ (oder in **[1]**), ergäbe sich eine graphische Geschwindigkeitsgleichung der Form $y = mx$, d.h. ohne Achsenabschnitt. Aus der Annahme, dass die Reaktion erster Ordnung im Olefin wäre (oder in **[2]**), folgt dagegen Gleichung (10):

$$v = k[2] = k([.,\text{excess}] + [1]) \quad (10)$$

Steigung = k

y -Achsenabschnitt = $k[.,\text{excess}]$

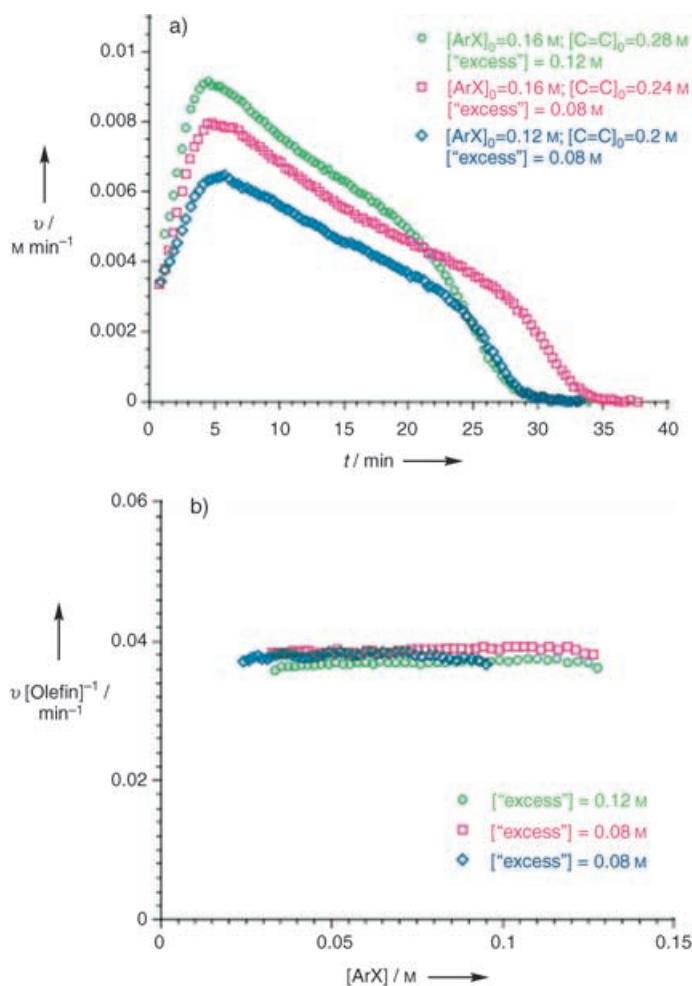


Abbildung 9. a) Auftragung von Reaktionsgeschwindigkeit gegen Zeit für die Heck-Kupplung in Schema 8a (Katalysator: C-N-Palladacylus) bei drei verschiedenen Anfangskonzentrationen des Olefinsubstrats. b) Variante der graphischen Geschwindigkeitsgleichung, abgeleitet aus den Abbildungen 8a und 9a; aufgetragen ist die Reaktionsgeschwindigkeit dividiert durch die jeweilige Olefinkonzentration gegen die Arylhalogenidkonzentration [vgl. Gl. (11)].

Der experimentelle Befund lässt darauf schließen, dass die untersuchte Heck-Reaktion den Grenzfall von Gleichung (8) in Tabelle 2 erreicht, also eine Sättigungskinetik in $[ArX]$ beschreibt. Der Katalysator liegt demnach vorwiegend im gebundenen Zustand als Intermediat **5** vor, d.h. im oxidativen Komplex mit dem Substrat. Man beachte, dass die Sättigungsbedingung bei einer Reaktion mit zwei Substraten zu einem linearen Zusammenhang zwischen Geschwindigkeit und Konzentration führt (Gesamtordnung der Kinetik ist eins), während für eine Reaktion mit nur einem Substrat eine horizontale Linie resultiert (Kinetik nullter Ordnung).

Die Schlussfolgerung kann durch eine andere Form der graphischen Geschwindigkeitsgleichung bestätigt werden. Dividiert man in der vereinfachten Gleichung (8) beide Seiten durch die Olefinkonzentration **[2]**, erhält man Gle-

chung (11), in der die zeitabhängigen Variablen (v und $[2]$) zu einem Quotienten auf der linken Seite und einer Konstanten auf der rechten Seite zusammengefasst sind.

$$\frac{v(t)}{[2](t)} = k_2 [4]_{\text{total}} = \text{konstant} \quad (11)$$

Mit den Daten aus Abbildung 9a lassen sich die drei graphischen Geschwindigkeitsgleichungen nach Gleichung (11) konstruieren, indem man jede Zeile einer Spalte von Geschwindigkeitsdatenpunkten durch die jeweilige Olefinkonzentration dividiert. Gleichung (11) sagt aus, dass sich unabhängig von der Überschusskonzentration [„excess“] eine waagerechte Gerade erhalten lässt, wenn man die Geschwindigkeit gegen $[1]$ oder gegen $[2]$ aufträgt (Abbildung 9b).

Zusammenfassend haben wir gesehen, wie uns drei einfache Experimente und zwei graphische Geschwindigkeitsgleichungen umfassende Details zum Mechanismus der Heck-Kupplung liefern. Es wurde gefunden, dass weder Katalysatordesaktivierung noch Produkthemmung auftreten und dass eine Sättigungskinetik pseudo-nullter Ordnung bezüglich $[\text{ArX}]$ sowie eine Kinetik erster Ordnung bezüglich des Olefins vorliegt. Diese effiziente mechanistische Analyse mithilfe nur weniger Experimente war nur deshalb möglich, weil uns durch die Analyse des kompletten Reaktionsverlaufs eine große Datenmenge zur Konstruktion der graphischen Geschwindigkeitsgleichungen zur Verfügung stand.

7.3. Stationärzustand mit freiem Katalysator

Reaktionsverläufe, die dem einfachen Mechanismus von Schema 6 folgen, können sich abhängig von den Reaktionsbedingungen stark voneinander unterscheiden. Mit anderen Substraten oder Katalysatoren, bei einer anderen Reaktionstemperatur oder auch nur einem anderen Substratverhältnis kann sich der Stationärzustand des Katalysators (der „resting state“) und damit auch die Abhängigkeit von den Substratkonzentrationen ändern. Zur Verdeutlichung betrachten wir erneut die Heck-Reaktion, in diesem Fall mit $[\text{Pd}(\text{P}t\text{Bu}_3)_2]$ als Katalysator, der auch unter sehr milden Bedingungen aktiv ist.^[28] Die graphischen Geschwindigkeitsgleichungen (Auftragung v gegen $[\text{ArX}]$) für drei unterschiedliche Reaktionsbedingungen (zwei unterschiedliche [„excess“]-Werte) liefern zunächst Beziehungen erster Ordnung für v gegen $[\text{ArX}]$ mit Achsenabschnitten von null (Abbildung 10).^[29] Dies lässt vermuten, dass die Reaktion dem Grenzfall der Gleichung (9) (Tabelle 2) gehorcht und der Katalysator im Stationärzustand der Reaktion weitgehend ungebunden vorliegt. Daraus folgt, dass die Bildung des oxidativen Pd-Komplexes der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, während Addition und Insertion des Olefins viel schneller verlaufen. Durch zwei Experimente mit unterschiedlichen Überschusskonzentrationen [„excess“] schließen wir die Möglichkeit der Katalysatordesaktivierung unter den gegebenen Bedingungen aus. Ein Vergleich der Abbildungen 10 und 8a führt uns deutlich vor Augen, wie unterschiedlich sich zwei Pd-Katalysatoren in der gleichen Reaktion verhalten können.

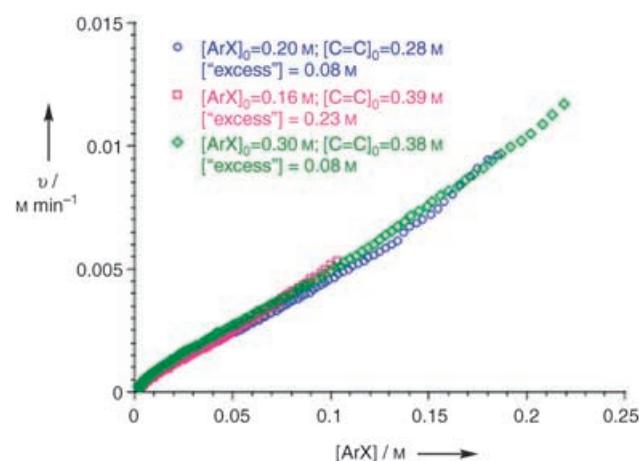
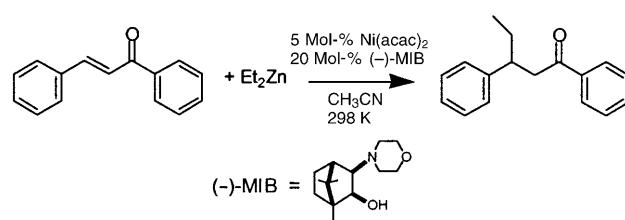


Abbildung 10. Graphische Geschwindigkeitsgleichungen [Gl. (9)] für die Heck-Kupplung nach Schema 8a mit $[\text{Pd}(\text{P}t\text{Bu}_3)_2]$ als Katalysator; die Reaktionen wurden mit drei unterschiedlichen Sätzen von Anfangskonzentrationen durchgeführt.

7.4. Ein mehrdeutiger Fall eines Stationärzustandes

Wir haben bislang Beispiele für die beiden Grenzfälle des Katalysators im Stationärzustand bei einer Reaktion mit zwei Subraten nach Schema 6 kennengelernt (Tabelle 2), und wir haben gesehen, wie sich mithilfe der kinetischen Reaktionsfortschrittsanalyse ein schneller und umfassender Überblick über das Reaktionsgeschehen gewinnen lässt. Im Folgenden demonstrieren wir, wie unser Verfahren auch zur Analyse komplizierterer Fälle genutzt werden kann.

An der in Schema 9 gezeigten Reaktion^[30] – der konjugierten Addition von Diethylzink an Chalkon in Gegenwart



Schema 9. Alkylierung von Chalkon mit Diethylzink unter Verwendung von $\text{Ni}(\text{acac})_2$ ($\text{acac} = \text{Acetylacetonat}$) und $(-)\text{-MIB}$ ((2*S*)-(–)-3-*exo*-Morpholininoisoborneol) als chiralem Liganden (siehe Abbildung 11).

eines chiralen Aminoalkohols und einer Nickelspezies – ist ein komplexes Reagentengemisch beteiligt. Der aktive Katalysator wird *in situ* gebildet, und hinsichtlich des Reaktionsmechanismus wurde vielfach über komplizierte Abhängigkeiten der Geschwindigkeit und Selektivität von den Reaktionsbedingungen spekuliert^[31] – ein anspruchsvoller Testfall für unsere kinetische Reaktionsfortschrittsanalyse. Wir beschränken uns auf die wichtigsten Aspekte, eine detaillierte Interpretation werden wir an anderer Stelle geben.^[32]

7.4.1. Versagen der graphischen Geschwindigkeitsgleichungen

Entsprechend Schema 6 wollen wir [Chalkon] als [1] und $[Et_2Zn]$ als [2] schreiben. In Abbildung 11 sind drei Reaktionsverläufe (Geschwindigkeit gegen Zeit) bei zwei unterschiedlichen Überschusskonzentrationen [„excess“] dargestellt.^[33] Zu beachten ist das Auftreten einer Induktionsperiode, die dazu führt, dass bei Umsätzen bis etwa 20% kein

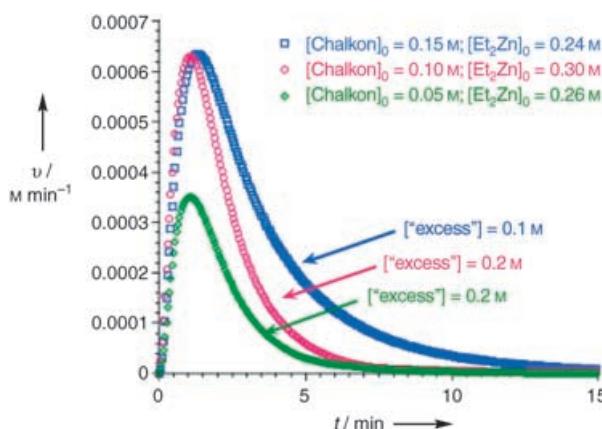


Abbildung 11. Kinetische Primärdaten (Geschwindigkeit gegen Zeit) für die Alkylierung von Chalkon mit Diethylzink (siehe Schema 9). Die Reaktion wurde mit drei unterschiedlichen Sätzen von Substratfangskonzentrationen durchgeführt.

verlässliches Bild des Stationärzustandes erhalten werden kann. Bei höheren Umsätzen scheinen keine Störungen aufzutreten, sodass wir unser Augenmerk auf diesen Bereich richten. Abgesehen von dieser groben Einschätzung ist es zunächst nicht möglich, aus den Primärdaten Details über die Beziehungen zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Substratkonzentrationen abzulesen. Der nächste Schritt wäre deshalb die Konstruktion der graphischen Geschwindigkeitsgleichungen.

Abbildung 12 a zeigt eine Standardauftragung der graphischen Geschwindigkeitsgleichungen in der Form v gegen [1]. Die Kurvenverläufe der beiden Experimente mit identischer Überschusskonzentration [„excess“] sind deckungsgleich, was bedeutet, dass weder Katalysatordesaktivierung noch Produkthemmung auftreten. Die dritte Kurve, die bei einer anderen Überschusskonzentration [„excess“] erhalten wurde, weicht hingegen deutlich ab. Von diesen einfachen Aussagen abgesehen, ist es schwierig, aus dem Diagramm etwas Brauchbares abzulesen, sodass wir es mit einer anderen Darstellungsweise der graphischen Geschwindigkeitsgleichung versuchen wollen.

7.4.2. Ausprobieren anderer Darstellungsweisen: überlappen die Kurven?

Wir können versuchen, durch „Normierung“ der Gleichung (5 b) neue graphische Geschwindigkeitsgleichungen zu

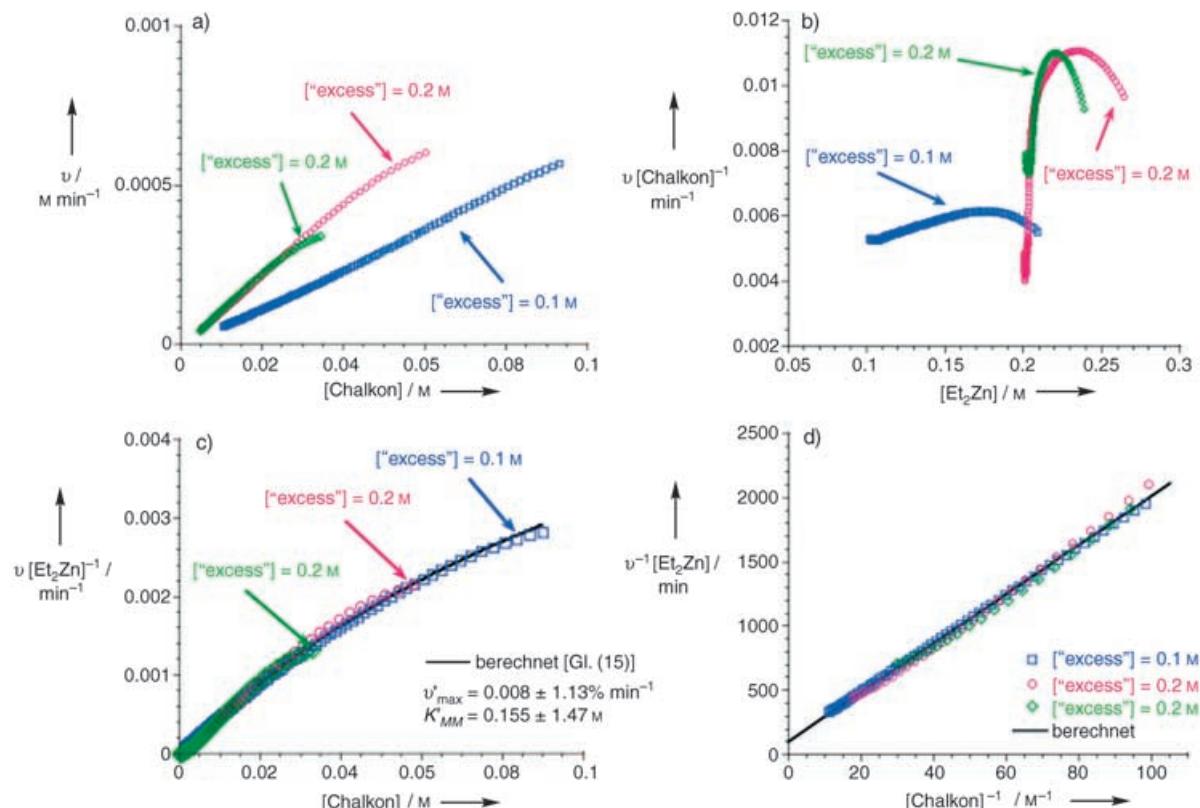


Abbildung 12. Graphische Geschwindigkeitsgleichungen für die Alkylierung von Chalkon mit Diethylzink nach Schema 9, konstruiert mit den Primärdaten aus Abbildung 11. a) Graphische Standardgeschwindigkeitsgleichung (Auftragung gegen [1]). b) $v/[1]$ gegen [2]. c) $v/[2]$ gegen [1]; die durchgezogene Kurve ist ein Angleich einer modifizierten Michaelis-Menten-Gleichung [Gl. (15)]; d) Lineweaver-Burk-Diagramm der experimentellen Daten mit Angleich der reziproken Form von Gleichung (15).

erzeugen. Hierzu gibt es mehrere Möglichkeiten. Zunächst können wir die Reaktionsgeschwindigkeit durch eine der Substratkonzentrationen dividieren. Dieses Verfahren hatte uns am Beispiel der palladiumkatalysierten Heck-Reaktion die Abbildung 9b mit drei deckungsgleichen waagerechten Linien geliefert, die eine Kinetik nullter Ordnung anzeigen (Abschnitt 7.2). In diesem Fall hatten wir das Ergebnis bereits geahnt, da es im Grunde nur das bestätigte, was Gleichung (11) vorhergesagt hatte. Im aktuellen Fall wissen wir hingegen nicht, was uns erwartet. Unser Ziel ist es dabei nicht, eine horizontale Linie oder überhaupt eine Gerade zu finden. Was wir suchen ist eine mathematische Operation, die es uns ermöglicht, zu den drei Reaktionen gehörige Auftragen zur Deckung zu bringen.

Die Abbildungen 12b und 12c zeigen die graphischen Geschwindigkeitsgleichungen nach Division durch die Konzentration des Chalkons, [1] [Gl. (12)], bzw. des Diethylzinks, [2] [Gl. (13)].

$$\frac{v}{[1]} = \frac{a [2] [4]_{\text{total}}}{1 + b [1] + c [2]} \quad (12)$$

$$\frac{v}{[2]} = \frac{a [1] [4]_{\text{total}}}{1 + b [1] + c [2]} \quad (13)$$

Beide Ausdrücke erscheinen noch immer kompliziert. Davon abgesehen hilft uns Abbildung 12b nicht wirklich weiter, weil sich die Kurven ebenfalls nicht zur Deckung bringen lassen. Dies besagt zumindest, dass im Unterschied zur Heck-Reaktion keine ganzzahlige Ordnung bezüglich [1] auftritt und der b -Term im Nenner in diesem Fall nicht vernachlässigbar ist.

Hingegen wird Deckungsgleichheit der Kurven beobachtet, wenn man eine Auftragung nach Gleichung (13) wählt. Dies sagt uns, dass die Daten, die nach Gleichung (13) gegen [1] aufgetragen sind, unabhängig von [2] sein müssen, da der Parameter [2] nicht in allen drei Versuchsläufen identisch war. Das heißt, die rechte Seite von Gleichung (13) kann keine Abhängigkeit von [2] enthalten, und folglich muss der Term $c[2]$ gegenüber den anderen Termen klein sein. Gleichung (13) darf daher zu Gleichung (14) vereinfacht werden.

$$\frac{v}{[2]} = \frac{a [1] [4]_{\text{total}}}{1 + b [1]} \quad (14)$$

$$\frac{k_2}{k_{-1}} [2] \ll \frac{k_1}{k_{-1}} [1]$$

$$\frac{k_2}{k_{-1}} [2] \ll 1$$

Gleichung (14) und ihre graphische Darstellung in Abbildung 12c besagen, dass die Reaktion bezüglich Diethylzink (2) einer Gesamtkinetik erster Ordnung gehorcht und eine Sättigungskinetik bezüglich des Chalkons (1) beschreibt. Dass die Kurven in Abbildung 12c im Unterschied zur Heck-Reaktion (Abbildung 9b) keine horizontalen Linien ergeben, bedeutet, dass die Grenzbedingung für Sättigung an [1] unter den gegebenen Konzentrationen noch nicht erreicht ist.

7.4.3 Quantifizierung der Ergebnisse

Wir können die graphisch ermittelten Resultate quantifizieren – etwa wie im Beispiel der asymmetrischen Hydrierung in Abbildung 6 (Abschnitt 4). Gleichung (14) lässt sich in Form einer Michaelis-Menten-Gleichung [Gl. (15)] schreiben:

$$v' = \frac{v'_{\max} [1]}{K'_{MM} + [1]} \quad (15)$$

$$v' = \text{„normierte Geschwindigkeit“} = \frac{v}{[2]}$$

$$v'_{\max} = k_1 k_2 [4]_{\text{total}}$$

$$K'_{MM} = \frac{k_{-1}}{k_1}$$

ben, und die Parameter aus Gleichung (15) können dann mit einem einfachen Programm an die Abbildung 12c angepasst werden. Die berechneten Werte für v'_{\max} und K'_{MM} sind ebenfalls in der Abbildung gezeigt.^[34] Angesichts von nur drei separaten Experimenten sind die Standardabweichungen bemerkenswert gut.

Wir können durch Kehrwertbildung von Gleichung (15) versuchen, eine Gerade zu erzeugen. Das so konstruierte Lineweaver-Burk-Diagramm ist in Abbildung 12d gezeigt. Diese Auswertung liefert dieselben quantitativen Ergebnisse.

Mit klassischen kinetischen Verfahren hätte man einen weitaus größeren Aufwand betreiben müssen, um die gleichen Informationen zu gewinnen. Es wären mindestens zwei separate Lineweaver-Burk-Diagramme mit eigenen Versuchsreihen nötig gewesen ([1] konstant, [2] variabel und umgekehrt). Jede Versuchsreihe hätte jeweils etwa ein halbes Dutzend Einzelexperimente erfordert, sodass unser Verfahren die Zahl der Experimente um den Faktor vier verringert.

7.4.4 Die Umsatzfrequenz: Reaktionsordnung bezüglich [Katalysator]

Der in Schema 6 beschriebene Reaktionsmechanismus sagt aus, dass die Reaktionsgeschwindigkeit zur Katalysatorkonzentration proportional ist. Von einigen bemerkenswerten Ausnahmen abgesehen, gehorchen die meisten Reaktionen einer Kinetik erster Ordnung in der Katalysatorkonzentration. Eine graphische Geschwindigkeitsgleichung lässt sich durch Division des allgemeinen Ausdrucks (5b) (Reaktion mit zwei Substraten) durch die Gesamtkonzentration des Katalysators, $[4]_{\text{total}}$, erhalten [Gl. (16)]. Diese Form der auf die Katalysatorkonzentration normierten Geschwindigkeit heißt Umsatzfrequenz (TOF, turnover frequency).^[35]

$$\frac{v}{[4]_{\text{total}}} = \text{TOF} = \frac{a [1] [2]}{1 + b [1] + c [2]} \quad (16)$$

Wir können nun zwei oder mehr beliebige Experimente bei gleicher Überschusskonzentration [„excess“], aber unterschiedlichen Katalysatorkonzentrationen betrachten und TOF gegen [1] (z.B. [Chalkon]) auftragen. Wenn die Graphen deckungsgleich sind, ist die Reaktion erster Ordnung in der Katalysatorkonzentration. Festzuhalten ist, dass die Kataly-

satorkonzentration für jede Reaktion konstant bleibt und sich die Umsatzfrequenz durch Division jedes Geschwindigkeitsdatenpunkts durch einen konstanten Faktor errechnet. Hierin unterscheidet sich diese Vorgehensweise von den oben diskutierten Methoden, bei denen jede Geschwindigkeit durch Größen geteilt wird, die sich im Reaktionsverlauf ändern ([1] oder [2]).

In Abbildung 13 ist für zwei Reaktionsläufe nach Schema 9 die Umsatzfrequenz gegen [Chalkon] bei gleicher Überschusskonzentration [„excess“], aber unterschiedlichen

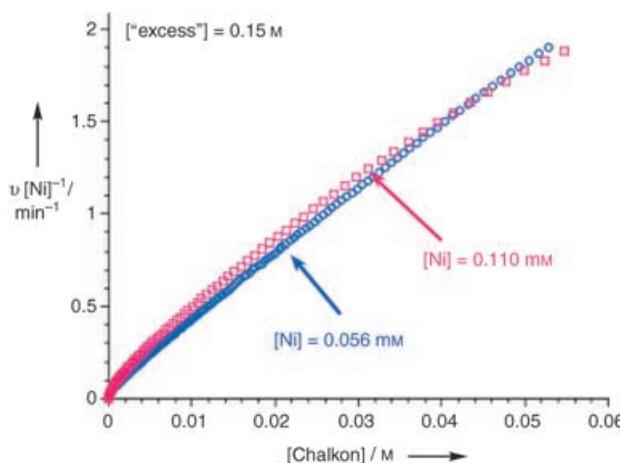


Abbildung 13. Graphische Geschwindigkeitsgleichung für die Umsatzfrequenz nach Gleichung (16) mit Daten der in Schema 9 gezeigten Reaktion.

Konzentrationen der Katalysatorvorstufe (Nickelsalz) aufgetragen. Die Graphen sind deckungsgleich, was eine Kinetik erster Ordnung in [Ni] bestätigt. Hervorzuheben ist, dass man bei dieser Methode zur Bestimmung der Reaktionsordnung des Katalysators ohne Informationen über die Reaktionsordnungen in [1] oder [2] auskommt. Solange wir mit gleichen Überschusskonzentrationen [„excess“] arbeiten, spielt das Kurvenprofil keine Rolle, sondern nur, ob die Kurven deckungsgleich werden oder nicht.

7.5. Komplizierte Fälle

In manchen Fällen von Reaktionen mit zwei Substraten wird man vergebens versuchen, graphische Geschwindigkeitsgleichungen in welcher Form auch immer miteinander in Deckung zu bringen. In diesem Fall geht keines der Substrate mit einer ganzzahligen Ordnung in die Reaktion ein, und beide Konzentrationsterme im Nenner des Geschwindigkeitsausdrucks (5b) tragen signifikant zur Gesamtreaktion bei. Der Katalysator verteilt sich relativ gleichmäßig auf den freien Zustand **4** und den Intermediatzustand **5**, sodass die Reaktion weder einen geschwindigkeitsbestimmenden Schritt noch einen bevorzugten Stationärzustand des Katalysators aufweist.^[36] In solchen Fällen bleibt nur übrig, detaillierte kinetische Modelle aufzustellen, um die Geschwindigkeitskonstanten der Elementarreaktionen zu ermitteln.

7.6. Andere Reaktionsmechanismen

Wir hatten unsere Diskussion auf einfache Reaktionen mit zwei Substraten konzentriert (nach Schema 6), das Vorgehen bei komplexeren Reaktionen ist aber im Grunde analog.^[37] Mithilfe der Methoden der graphischen Geschwindigkeitsgleichung können wir rasch feststellen, ob die Konzentrationsabhängigkeiten eines Reaktionssystems einfachen oder komplizierten Gesetzen gehorchen. In den meisten Fällen genügt ein halbes Dutzend separater Reaktionsläufe, um die Konzentrationsabhängigkeiten beider Substrate und des Katalysators in Erfahrung zu bringen und Auskunft zu erhalten, ob Katalysatordesaktivierung oder Produkthemmung eine Rolle spielen.

7.7. Was haben wir gelernt?

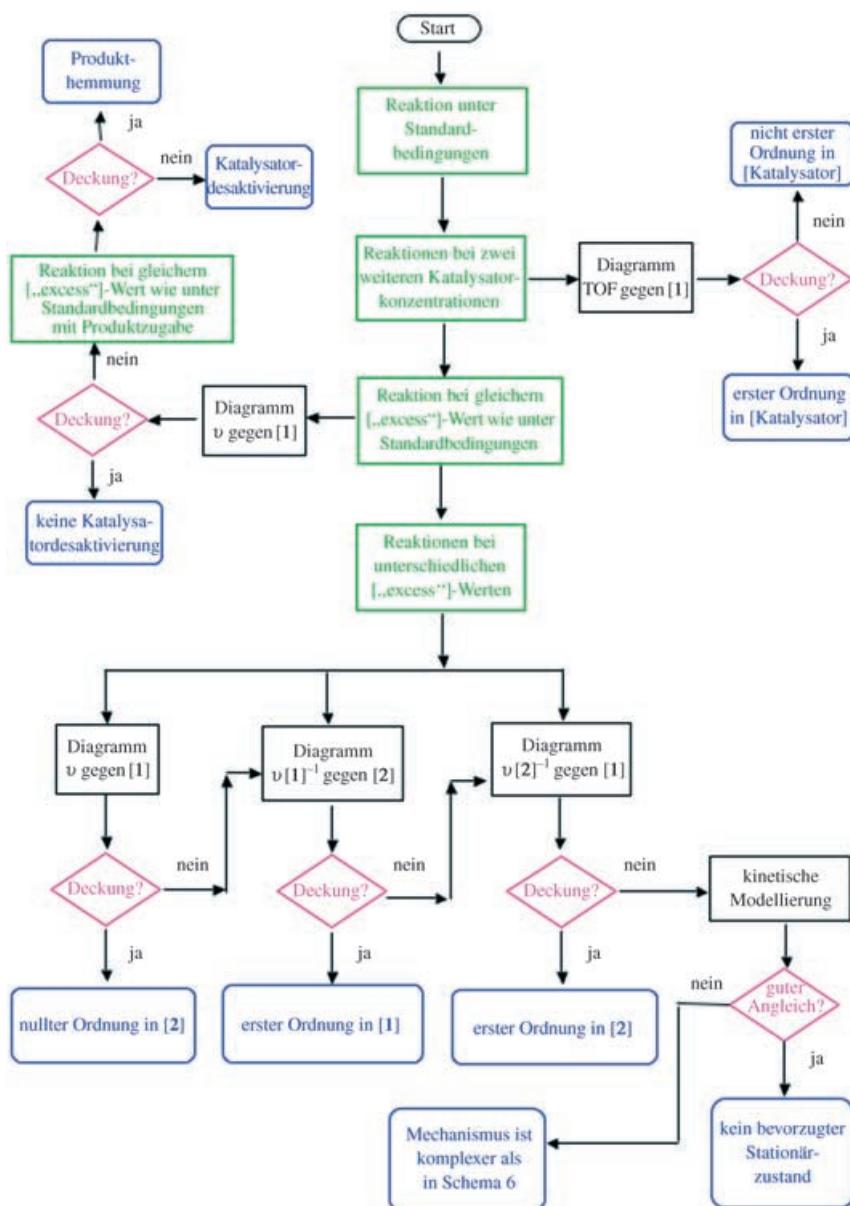
Die obigen Beispiele führen uns einige wichtige Aspekte der kinetischen Reaktionsfortschrittsanalyse vor Augen. 1) Moderne, leistungsfähige In-situ-Überwachungstechniken bilden die Voraussetzung zur Entwicklung neuer Arbeitsprotokolle zur Gewinnung hinreichend großer und präziser Datenbestände. Auch das Wissen um die spätere Datenverarbeitung trägt zur Optimierung eines experimentellen Aufbaus bei. 2) Kinetische Analysen können zur Entschlüsselung eines Reaktionssystems herangezogen werden, oder versetzen uns sogar in die Lage, neue Reaktionsmechanismen vorzuschlagen. 3) Die einfache Anwendung unseres Verfahrens lässt es zu, eine kinetische Analyse zu Beginn einer mechanistischen Studie einzusetzen, anstatt nur zur Bestätigung eines anderweitig getroffenen mechanistischen Vorschlags.

Die Beziehungen, die wir durch unsere Datenabfrage auffinden, sind unabhängig vom Reaktionsmechanismus wie er in Schema 6 gezeigt ist. Die Trends, die wir aus den graphischen Geschwindigkeitsgleichungen herauslesen, geben uns verlässliche Hinweise auf mögliche andere Reaktionsabläufe, sodass sich die hier beschriebene Methode der kinetischen Analyse ausdrücklich anbietet, zu Beginn einer Reaktion eingesetzt zu werden.

8. Ein Flussdiagramm für die kinetische Analyse katalytischer Reaktionssysteme

Wir können die hier beschriebene Vorgehensweise in Form eines Flussdiagramms für die kinetische Analyse von Reaktionen mit zwei Substraten zusammenfassen (Schema 10). Zuerst nehmen wir an, dass der Reaktionsverlauf durch Schema 6 wiedergegeben werden kann – selbst wenn wir keine Vermutung über den Mechanismus haben, dient dieses einfache Schema als ein guter Ausgangspunkt. Die im Flussdiagramm aufgeführten Experimente richten sich nach den Beispielen, die wir in diesem Aufsatz diskutiert haben.

Die Analyse beginnt mit der Wahl der Reaktionsbedingungen für das erste Experiment, einschließlich der Anfangskonzentrationen der Substrate **1** und **2**, der Katalysatorkon-



Schema 10. Flussdiagramm für die kinetische Analyse einer katalytischen Reaktion mit zwei Substraten. Grüne Kästchen markieren Experimente, schwarze die zugehörigen Auswerteschritte. An den durch rote Rauten gekennzeichneten Punkten muss überprüft werden, ob überlagernde Kurven vorliegen.

zentration und der Temperatur (diese bleibt innerhalb der gesamten Messreihe konstant). Diese anfangs gewählten Bedingungen gelten als unsere „Standardbedingungen“, bei den anschließenden Experimenten werden jeweils eine oder mehrere der Bedingungen verändert. Als nächstes können wir die Reaktion bei zwei von der Standardkonzentration abweichenden Katalysatorkonzentrationen durchführen. Mit den so erhaltenen Daten konstruieren wir die graphische Geschwindigkeitsgleichung in Form von Umsatzfrequenz (TOF) gegen [1]. Mit den Ergebnissen dieser Auswertung können wir eine Aussage über die Reaktionsordnung bezüglich der Katalysatorkonzentration treffen. Falls sich keine Kinetik erster Ordnung in der Katalysatorkonzentration

ergibt, sind wir gewarnt, dass der einfache Mechanismus in Schema 1 die Reaktionsweise des Katalysators nur unzureichend beschreibt.

Anschließend führen wir wenigstens ein Experiment mit gleicher Überschusskonzentration [„excess“] wie unter den Standardbedingungen, aber anderen Anfangskonzentrationen von **1** und **2** durch und überprüfen, ob sich die Graphen überlagern. Falls ja, wissen wir, dass weder Katalysatordesaktivierung noch Produkthemmung auftreten. Falls nein, müssen wir weitere Experimente mit Zugabe von Produkt am Reaktionsbeginn durchführen, um zwischen Produkthemmung und Katalysatordesaktivierung zu unterscheiden.

Im nächsten Schritt variieren wir die Überschusskonzentration [„excess“]. Mit den erhaltenen Daten können wir die verschiedenen graphischen Geschwindigkeitsgleichungen ausprobieren, wie es in Abschnitt 7 beschrieben wurde. Ziel ist es immer, die Kurven in irgendeiner der gewählten Auftragungen zur Deckung zu bringen. Auf diese Weise erfahren wir, ob unsere Reaktion einfachen ganzzahligen Reaktionsordnungen gehorcht oder ob eine Sättigungskinetik bezüglich eines oder beider Substrate vorliegt.

Falls keine der Auftragungen zu deckungsgleichen Graphen führt, wissen wir zumindest, dass der Katalysator keinen bevorzugten Stationärzustand hat (frei oder im Komplex mit dem Substrat), oder dass die Reaktion weit komplexer ist als angenommen. In diesen Fällen müssen wir weitere Verfahren zur Hilfe nehmen, z.B. die quantitative kinetische Modellierung infrage kommender Mechanismen.

9. Zusammenfassung

Ziel dieses Aufsatzes war es aufzuzeigen, wie eine In-situ Überwachung des Reaktionsverlaufs in Verbindung mit einer einfachen Datenverarbeitung dazu beitragen kann, das Verhalten einer katalytischen Reaktion aufzuklären. Wir haben uns insbesondere auf einen graphischen Ansatz konzentriert, der uns ein möglichst intuitives Bild vom Reaktionsfortgang liefert, ohne zu sehr in die mathematische Behandlung der quantitativen Kinetik abzuschweifen. Die Reaktionsprofile enthalten eine Fülle mechanistischer Informationen, und unsere Aufgabe besteht darin, diese herauszulesen. In diesem Sinne verbleibt zu hoffen, dass die in diesem Aufsatz vorge-

tragenen Ideen dazu inspirieren, die großen Datenmengen, die mit den heutigen In-situ-Techniken leicht zugänglich sind, noch besser zu nutzen.

Ich danke meinen im Literaturteil erwähnten Mitarbeitern und Kooperationspartnern für ihre Beiträge zu den experimentellen Arbeiten. Für hilfreiche Diskussionen und Anmerkungen zum Manuskript danke ich Prof. Stephen L. Buchwald, Eric Strieder, Prof. Eric N. Jacobsen, Prof. Andreas Pfaltz, Dr. Suju P. Mathew, Hiroshi Iwamura, Dr. Joel le Bars, Prof. Stanley M. Roberts, Dr. Emma Emanuelsson, Dr. Martin Klussmann, Dr. David H. Wells, Jr., Dr. Frederic G. Buono, Prof. William Tolman, Dr. Brian G. Cox, Dr. Steve Eyley, Dr. Marijan Stipanovic, Dr. Yongkui Sun, Dr. Thorsten Rosner, Lars P. C. Nielsen, Prof. Michael J. Krische, Prof. Robert G. Bergman und Prof. Athel Cornish-Bowden. Für finanzielle Unterstützung geht mein Dank an EPSRC/DTI („From Micrograms to Multikilos“), die Max-Planck-Gesellschaft (Sonderprogramm zur Förderung hervorragender Wissenschaftlerinnen), Pfizer Global Research, Merck Research Laboratories, AstraZeneca, Mitsubishi Pharma und Mettler-Toledo Autochem.

Eingegangen am 8. November 2004
Übersetzt von Dr. Stefan von Ahsen, Verden

- [1] H. Lineweaver, D. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 658.
- [2] *Chem. Eng. News* **2003**, 81, 25.
- [3] L. Michaelis, M. Menten, *Biochem. Z.* **1913**, 49, 1333.
- [4] Das Michaelis-Menten-Geschwindigkeitsgesetz wurde zuerst von dem französischen Chemiker Victor Henri postuliert (V. Henri, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1902**, 135, 916). Eine linearisierte Darstellung der Michaelis-Menten-Gleichung war bereits zwei Jahre vor der Veröffentlichung von Lineweaver und Burk^[1] publiziert worden (C. S. Hanes, *Biochem. J.* **1932**, 26, 1406). Das Lineweaver-Burk-Diagramm und verwandte graphische Verfahren werden in Lehrbüchern der Enzymkinetik ausführlich diskutiert. Eine exzellente Abhandlung zur Geschichte und allgemeinen Verwendung graphischer Auswerteverfahren findet sich in: A. Cornish-Bowden, *Enzyme Kinetics*, 3. Aufl., Portland, London, **2004**.
- [5] Vor allem in der Enzymkinetik wurden umfangreiche graphische Methoden auf der Grundlage klassischer kinetischer Versuchsreihen entwickelt, um Komplikationen wie Produkthemmung zu berücksichtigen. Einhergehend damit war eine steigende Zahl an geforderten Experimenten. Das unter Lit. [4] zitierte Lehrbuch gibt einen ausgezeichneten Überblick über diese Methoden.
- [6] Die Reaktionsgeschwindigkeit kann aus (Konzentration, Zeit)-Datensätzen durch Anpassung einer willkürlich gewählten Funktion (z.B. eines Polynoms neunter Ordnung) berechnet werden. Die Ableitung nach der Zeit liefert dann (Geschwindigkeit, Zeit)-Datensätze.
- [7] M. Ropic, D. G. Blackmond, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [8] T. Rosner, M. Baumann, A. Togni, D. G. Blackmond, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [9] S. Eyley, persönliche Mitteilung.
- [10] J. LeBars, D. G. Blackmond, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [11] J. S. Mathew, D. G. Blackmond, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [12] A. Soheili, J. Albaneze-Walker, J. A. Murry, P. G. Dormer, D. L. Hughes, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4191.
- [13] Die Anwendung einer zweiten Messmethode dient auch der Verlässlichkeitsprüfung der ersten Methode, um mögliche systematische Fehler zu erkennen. Zum Beispiel kann bei kalori-

metrischen Messungen der Einfluss physikalischer Prozesse wie Mischungs- und Kondensationswärmen auf das Gesamtignal quantifiziert werden. Bei Anwendung der FTIR-Spektroskopie kann ein Auftreten einer inhomogenen Lösungsschicht am IR-Fenster festgestellt werden.

- [14] Eine Übersicht hierzu: M. Studer, H.-U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 45.
- [15] F. Bohnen, A. Gomez, D. G. Blackmond, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [16] Wenn k_2 viel kleiner als k_{-1} ist, entspricht die Michaelis-Konstante K_{MM} in Gleichung (1) dem Kehrwert der Bindungskonstante $K_1 = k_1/k_{-1}$.
- [17] F. G. Helfferich, *Kinetics of Homogeneous Multi-Step Reactions*, Elsevier, Amsterdam, **2001**, Kap. 7.2.
- [18] Die Konzentration von **2** ist streng gegeben durch: $[2] = [,,excess"] + [1] + [5]$; unter normalen katalytischen Bedingungen kann [5] jedoch vernachlässigt werden, da $[5] \ll [1]$ und $[5] \ll [,,excess"]$ ist. Diese Überlegung führt zu einer sinnvollen Untergrenze für [,,excess"], die in der Praxis mindestens eine Größenordnung über der Katalysatorkonzentration liegen sollte.
- [19] a) S. Colonna, H. Molinari, S. Banfi, S. Juliá, J. Masana, A. Alvarez, *Tetrahedron* **1983**, 39, 1635; b) S. Banfi, S. Colonna, H. Molinari, S. Juliá, J. Guixer, *Tetrahedron* **1984**, 40, 5207, zit. Lit.; c) R. W. Flood, T. P. Geller, S. A. Petty, S. M. Roberts, J. Skidmore, M. Volk, *Org. Lett.* **2001**, 3, 683.
- [20] S. P. Mathew, S. Gunathilagan, D. G. Blackmond, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [21] Die hier beschriebenen graphischen Verfahren dürfen nur unter den Bedingungen der quasistationären Näherung angewendet werden. Bei den meisten katalytischen Reaktionen müssen daher die Daten am Reaktionsbeginn verworfen werden, falls eine Induktionsperiode auftritt (siehe Abschnitt 7.1.1). Per Definition verliert die quasistationäre Näherung in den letzten Turnovers ihre Gültigkeit, da die Konzentration des verbliebenen Substrats auf die Größenordnung der Konzentration des katalytischen Substrats absinkt und somit die Überschusskonzentration [,,excess"] keine Konstante mehr ist (siehe Diskussion in Lit. [18]). Die beschriebenen graphischen Methoden sind im Allgemeinen zur Verarbeitung von Reaktionsfortschrittsdaten im Bereich zwischen 15 und 85 % Umsatz des limitierenden Substrats vorgesehen.
- [22] Abbildung 8a wurde in veränderter Form übernommen aus: T. Rosner, J. LeBars, A. Pfaltz, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1848.
- [23] J. LeBars, C. P. Stevenson, E. N. Jacobsen, D. G. Blackmond, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [24] Übersichten: a) R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, 27, 345; b) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2473; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2379–2411; c) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 2.
- [25] a) M. Tokunaga, J. F. Larro, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science* **1997**, 277, 936; b) J. M. Keith, J. F. Larro, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 109.
- [26] Zu einer detaillierten kinetischen Analyse dieser Reaktion, siehe: L. P. C. N. Nielsen, C. P. Stevenson, D. G. Blackmond, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1360.
- [27] Die Abbildung 9a wurde mit Daten aus T. Rosner, J. LeBars, A. Pfaltz, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1848 konstruiert.
- [28] A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6989.
- [29] C. Ellis, D. G. Blackmond, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [30] Der hohe Enantiomerenüberschuss dieser Reaktion rechtfertigt es, das System vereinfacht als einzelnen Katalyzyklus zu betrachten.

- [31] a) A. H. M. deVries, J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4479; b) C. Bolm, M. Ewald, M. Felder, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1205.
- [32] H. Iwamura, F. G. Buono, D. G. Blackmond, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [33] H. Iwamura, F. G. Buono, D. G. Blackmond, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [34] Zum Kurvenangleich wurde das in Excel implementierte Modul „Solver“ verwendet; die statistische Auswertung erfolgte mit dem Makro „Solvstat.xls“ aus: E. J. Billo, *Excel for Chemists*, Wiley-VCH, New York, **2001**.
- [35] Die linke Seite von Gleichung (16) hat die Einheit einer inversen Zeit, weshalb es auf den ersten Blick scheint, als habe die Umsatzfrequenz (TOF) keine Konzentrationsabhängigkeit. Bei genauerer Betrachtung ergibt sich für die Einheit der

Umsatzfrequenz: $m(\text{Substrat}) \times m(\text{Katalysator})^{-1} \times \text{Zeit}^{-1}$. Die Einheiten der Molarität heben sich zwar auf, es darf aber nicht übersehen werden, dass der Quotient die Molaritäten zweier verschiedener Stoffe enthält. Die rechte Seite der Gleichung (16) zeigt dagegen eine klare Konzentrationsabhängigkeit der Umsatzfrequenz auf.

- [36] Zum Konzept des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes, siehe z. B.: K. J. Laidler, *J. Chem. Educ.* **1988**, *65*, 250.
- [37] Beispiele für kinetische Modellierungen von Reaktionen mit komplexeren Mechanismen: a) T. Rosner, P. J. Sears, W. A. Nugent, D. G. Blackmond, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2511; b) D. G. Blackmond, C. R. McMillan, S. Ramdeehul, A. Schorm, J. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10103; c) F. G. Buono, P. J. Walsh, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13652; siehe auch Lit. [26].

Quality counts...

The best of chemistry every week

Wiley-VCH
P.O. Box 10 11 61
69451 Weinheim
Germany
Phone +49 (0) 6201–606-400
Fax +49 (0) 6201–606-184
e-mail: angewandte@wiley-vch.de

www.angewandte.org

12180404_gu

Angewandte Chemie International Edition is a journal of the GDCh,
the German Chemical Society