

# Kinetik, Thermodynamik und das Problem der Selektivität: vom Reifen einer Idee

Jerome A. Berson\*

## Stichwörter:

Reaktionskinetik · Reaktionsmechanismen · Selektivität · Thermodynamik · Wissenschaftsgeschichte

**D**er vorliegende Essay untersucht, wie Organiker der Notwendigkeit begegneten, die Prinzipien der physikalischen Chemie auf Konkurrenzreaktionen anzuwenden. Von der Etablierung dieser Prinzipien profitierten sowohl mechanistische Untersuchungen als auch die Mehrstufensynthese.

## 1. Die physikalische Chemie als Voraussetzung für das Verstehen der Selektivität

Neue wissenschaftliche Ideen entwickeln sich in der Regel auf der Grundlage älterer Theorien und Beobachtungen, und die Beschäftigung mit einem solchen Entwicklungsprozess kann sehr lehrreich sein. Dieser Essay befasst sich mit dem Problem der Selektivität in der organischen Chemie und wie es über Jahrzehnte hinweg immer stärker ins Bewusstsein der Organiker rückte. Möglich wurde dieser Fortschritt durch die Aufnahme einiger wichtiger Konzepte aus der physikalischen Chemie zur Reaktionsgeschwindigkeit und zum Reaktionsgleichgewicht, die die Produktverhältnisse in Konkurrenzreaktionen bestimmen. Die Selektivität wird demnach entweder durch die konkurrierenden Geschwindigkeiten – kinetisch – kontrolliert, oder sie wird von der Lage des Gleichgewichts zwischen den Produkten – thermodynamisch –

kontrolliert. Diese Vorstellung ist heute Allgemeingut und gehört zum Grundwissen jedes Chemiestudenten.

Während der Studienzeit des Autors in den 1940er Jahren war dies noch völlig anders. Zwar beschäftigten sich die Lehrbücher aus jener Zeit durchaus mit dem Problem der Selektivität, diese überaus wichtige Unterscheidung fand allerdings in ihnen keine Erwähnung. Nichtsdestoweniger kann man Beispiele dafür finden, dass die Arbeiten einiger Chemiker von einer ungefähren Vorstellung vom Problem der kinetischen vs. thermodynamischen Kontrolle profitierten. In der organischen Chemie wurde die Tragweite dieser Idee aber erst seit dem Ende der 1950er Jahre allgemein erkannt. Dies führte dazu, dass die Chemiker lange nur einen unzureichenden Einblick in die physikalischen und chemischen Konsequenzen der wechselseitigen Beziehungen von Energie, Reaktionsgeschwindigkeit und Gleichgewicht hatten. Natürlich wäre es vermessen zu behaupten, dass wir heute besser als unsere Vorgänger darauf vorbereitet wären, neuartige Ideen aufzugreifen. Ich halte es daher für lehrreich, wenn wir uns in die damalige Situation hineinversetzen.

## 2. Von der Affinität zur Geschwindigkeit und Gibbs-Energie

Die Chemiker verwendeten in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts den recht vagen und umstrittenen Begriff der Affinität zur Erklärung des Reaktionsverlaufs.<sup>[1,2]</sup> Seine Dehnbarkeit machte ihn scheinbar für die Systematisierung aller möglichen experimentellen Fakten geeignet. Da aber die physi-

kalischen Grundlagen nicht bekannt waren, eignete sich dieses Konzept nicht für quantitative Schlussfolgerungen und führte zu einer Vielzahl einander widersprechender Argumente.

Die Ursprünge des modernen Verständnisses von Geschwindigkeiten und Gleichgewichten gehen auf die Zeit um 1860 zurück; diese Fortschritte wurden damals intensiv besprochen und publiziert, und einige der Begründer der modernen physikalischen Chemie, darunter van't Hoff,<sup>[3–5]</sup> Arrhenius<sup>[6]</sup> und Ostwald,<sup>[7]</sup> machten sich zu Anwälten dieser neuen Ideen. Zu den bedeutendsten Fortschritten zählten die Differentialgleichung für die Reaktionsgeschwindigkeit und die nachfolgende Aufstellung quantitativer Beziehungen für Geschwindigkeit, Temperatur und Aktivierungsenergie. Damit wurde ein Vergleich von Reaktionsgeschwindigkeiten auf einer einheitlichen Grundlage möglich. Das Konzept der Gibbs-Energie erklärte die thermodynamischen Triebkräfte einer Reaktion, d.h. den physikalischen Grund, warum einige Reaktanten im Wesentlichen vollständig in Produkte umgewandelt werden, während andere ein Gleichgewicht vor der vollständigen Umwandlung erreichen.

## 3. Ist die Selektivität kinetisch oder thermodynamisch kontrolliert?

Die grundlegenden Gesetze der physikalischen Chemie führen zu einer Reihe von Aussagen, darunter den folgenden, für unsere Untersuchung der Selektivität besonders relevanten Sätzen:

[\*] Prof. J. A. Berson  
Department of Chemistry  
Yale University  
P.O.Box 208107, New Haven,  
CT 06520–8107 (USA)  
Fax: (+1) 203-432-6144  
E-mail: jerome.berson@yale.edu

### Satz 1

Sind alle Konkurrenzreaktionen im Wesentlichen irreversibel, dann erfolgt die Bildung der Produkte in Verhältnissen, die den Verhältnissen der jeweiligen Geschwindigkeitskonstanten entsprechen. Dies gilt unter der Voraussetzung, dass Satz 2 erfüllt ist und dass die Produkte nicht in anderen Nebenreaktionen unterschiedlich aufgebraucht werden.

### Satz 2

Diese relativen Geschwindigkeiten sind jedoch nur dann zeitunabhängig, wenn alle Konkurrenzreaktionen die gleiche kinetische Ordnung haben. Meines Wissens wurde dieser Gedanke erstmals 1931 von Ingold, Lapworth und Rothstein geäußert.<sup>[8]</sup> Sind die Geschwindigkeiten unterschiedlicher Ordnung, so wird sich das Verhältnis der Produkte im Allgemeinen mit der Zeit verändern, da sich nicht alle Konzentrationsterme in den Geschwindigkeitsgleichungen der Konkurrenzreaktionen gegenseitig aufheben.

### Satz 3

Sind die Reaktionen reversibel, dann existiert ein Kanal, in dem sich die Produkte über die Ausgangsverbindungen ineinander umwandeln können.

a) Läuft dieser Prozess im Vergleich zur ursprünglichen Reaktion schnell ab, so wird das Verhältnis der Produkte dem Gleichgewichtsverhältnis entsprechen.

b) Verläuft diese gegenseitige Umwandlung nur mäßig schnell, dann wird sich das Verhältnis der Produkte mit der Zeit verändern.

### Satz 4

Selbst wenn die Reaktionen zur Produktbildung im Wesentlichen irreversibel sind, besteht die Möglichkeit, dass sich die Produkte in einem weiteren, unabhängigen Prozess ineinander umwandeln können.

a) Läuft dieser Prozess im Vergleich zur ursprünglichen Reaktion schnell ab,

so wird das Verhältnis der Produkte dem Gleichgewichtsverhältnis entsprechen.

b) Verläuft diese gegenseitige Umwandlung nur mäßig schnell, dann wird sich das Verhältnis der Produkte mit der Zeit verändern.

Die Sätze 1 und 2 beschreiben die Grundlagen von kinetisch kontrollierten Reaktionen, während die Sätze 3 und 4 bei thermodynamisch kontrollierten (3a und 4a) oder thermodynamisch beeinflussten (3b und 4b) Reaktionen von Bedeutung sind.

In den frühen Schriften sind diese Sätze nicht im einzelnen aufgeführt worden, sie ergeben sich aber aus der grundlegenden Theorie. Zur Begründung bestimmter Vorgehensweisen haben sich Chemiker später zwar immer wieder auf den einen oder anderen dieser Sätze berufen, es ist jedoch schwierig, Texte aus dieser Zeit ausfindig zu machen, in denen alle vier Sätze enthalten sind.

## 4. Ein langsamer Lernprozess

Damit besaßen die Chemiker, ob sie sich dessen nun bewusst waren oder nicht, seit etwa 1900 oder sogar früher bereits das geistige Rüstzeug für eine Auseinandersetzung mit diesen Konzepten. Man fragt sich angesichts der nachfolgenden Entwicklung daher, warum bis zu ihrer allgemeinen Verbreitung unter den Organikern noch ein halbes Jahrhundert vergehen musste. Auf dieses Thema werde ich später noch eingehen; zunächst möchte ich jedoch beschreiben, wie langsam dieser Lernprozess war.

Eine (grobe) Abschätzung der Trägheit, mit dem sich dieser Prozess vollzog, liefern die *Chemical Abstracts*, die den Zeitraum von 1907 bis heute abdecken. Die Suche nach dem Ausdruck „kinetic control“ ergibt für den Zeitraum von 1907 bis 1930 nur einen Treffer, und eine Suche nach „thermodynamic control“ ergibt gar keinen. Für den Zeitraum von 1930 bis 1950 erhöht sich das Ergebnis lediglich auf 2 bzw. 18. Für 1950–1970 ist demgegenüber ein exponentielles Wachstum auf 65 bzw. 124 Zitate zu verzeichnen. Natürlich sollte man diese Daten nicht überbewerten. Das nach außen sichtbare

Wachstum dürfte den Umfang des tatsächlichen Erkenntnisprozesses überbetonen, weil einige Treffer wohl einfach nur aus der wachsenden Vertrautheit der Chemiker mit den Schlagworten „kinetic control“ und „thermodynamic control“ resultieren. Aber es gibt auch den entgegengesetzten Effekt: Er betrifft Fälle (wie wir sie noch kennenlernen werden), bei denen sich die Autoren des Konzeptes zwar sehr wohl bewusst waren, aber eine andere Nomenklatur wählten und solche Fälle, bei denen die entsprechenden Begriffe im Abstract einfach nicht vorkommen.

Außer Hückel scheint bis etwa 1940 kein weiterer Autor eine systematische Diskussion der Sätze in sein Lehrbuch aufgenommen zu haben. Selbst die von Hückel in der 2. Auflage (1935) seines Lehrbuchs *„Theoretische Grundlagen der Organischen Chemie“*<sup>[9]</sup> vorgenommene Behandlung ist fragmentarisch. Er führt aus, dass das Verhältnis der Geschwindigkeiten zweier Konkurrenzreaktionen dem Produktverhältnis entspricht, falls die Reaktionen irreversibel sind. Diese Aussage ist zwar formal richtig, aber sie ist unvollständig für die Definition der Selektivität, da der in Satz 2 formulierte Vorbehalt fehlt. Dies wurde in der nach dem Krieg erschienenen Übersetzung ins Englische<sup>[10]</sup> vom Übersetzer auch angemerkt. So bedeutende Lehrwerke wie *Physical Organic Chemistry* von Hammett<sup>[11]</sup> und *Kinetics and Mechanism*<sup>[12]</sup> von Frost und Pearson behandeln Konkurrenzreaktionen gar nicht als eine eigene Gattung von Reaktionen. Jedoch erwähnt Hammett eine Gruppe von Konkurrenzreaktionen sehr kurz in einer Diskussion der Friedel-Crafts-Reaktion (siehe Abschnitt 6).

## 5. Kinetisch kontrollierte aromatische Substitutionen

Einer der ersten Organiker, der die neuen Ideen aufnahm, war der an der Universität Amsterdam tätige Arnold Frederick Holleman (1859–1953). Er erzielte so – insbesondere durch die Konstruktion und Anwendung Gibbs'scher Phasendiagramme – bedeutende Fortschritte bei der Bestimmung von Produktverhältnissen in aromatischen Substitutionen.<sup>[13,14]</sup> Seine Kenntnisse

der physikalischen Chemie, die er wahrscheinlich in seiner Zeit bei van't Hoff erworben hatte,<sup>[15]</sup> führten ihn zu der Arbeitshypothese, wonach die Produktverhältnisse ein Maß für die relativen Geschwindigkeiten der Konkurrenzreaktionen sind. Dieser für den modernen Chemiker selbstverständliche Gedanke stellte im ersten Jahrzehnt des 20. Jahrhunderts einen beträchtlichen Sprung nach vorne dar. In der Nachfolge der Arbeiten von van't Hoff<sup>[4]</sup> und Lapworth<sup>[16]</sup> war dies eine der ersten Anwendungen des neuen quantitativen Konzepts der Reaktionsgeschwindigkeit auf Phänomene der organischen Chemie. Seit etwa 1910 untersuchten Holleman und seine Mitarbeiter die absoluten Reaktionsgeschwindigkeiten einer Vielzahl von Substitutionen. Sie gelangten zu der quantitativen allgemeinen Aussage, dass *meta*-dirigierende Gruppen den Ring desaktivieren (Verlangsamung der Substitutionsgeschwindigkeit), wohingegen *ortho*-*para*-dirigierende Gruppen den Ring aktivieren (Erhöhung der Substitutionsgeschwindigkeit). Danach zeigten Holleman und Caland,<sup>[17]</sup> dass die Sulfonierung von Toluol kinetisch kontrolliert ist. Dies ist eines der seltenen Beispiele dafür, dass Forscher ihre Aufmerksamkeit ausdrücklich auf das Problem der Selektivität gerichtet hatten.

Es ist allerdings anzumerken, dass man bei den Experimenten von Holleman und Caland die in Satz 2 geforderte Gleichheit der kinetischen Ordnung von Konkurrenzreaktionen nicht in den Griff bekam. Der heutige Chemiker würde wohl auch die Eignung von Hollemans analytischer Methode der Bestimmung der Produktverhältnisse anhand von Phasendiagrammen infrage stellen. Dessen ungeachtet ist die wohl-durchdachte Argumentation in dieser frühen mechanistischen Studie beeindruckend. Es gab damals nur sehr wenige andere Experimente von vergleichbarer Qualität. Es scheint aber so, als hätten Hollemans Erkenntnisse über viele Jahre hinweg nur einen geringen Einfluss auf andere Organiker gehabt.

## 6. Thermodynamisch kontrollierte aromatische Substitutionen

Nicht alle aromatischen Substitutionen sind kinetisch kontrolliert. So enthält die Literatur zur Friedel-Crafts-Alkylierung aromatischer Verbindungen<sup>[18–20]</sup> schlagende Beispiele für thermodynamisch kontrollierte Systeme. Die Reaktion von Benzol mit Methylchlorid in Gegenwart von Aluminiumchlorid ist auf der Stufe der Monomethylierung nur schwer zu stoppen, da das Toluol rasch weiter zu Dimethylbenzolen (Xylole) und höheren Alkylierungsprodukten alkyliert wird.<sup>[20,21]</sup> Im Zusammenhang mit dem hier behandelten Problem ist aber von Bedeutung, dass sich die Verteilung der drei Xylole (*ortho*, *meta* und *para*) mit der Dauer ihres Kontaktes mit dem Aluminiumchlorid verändert. Ähnliche Beobachtungen werden bei der Methylierung von Toluol gemacht. Hier liegen von den drei Produkten zuerst hauptsächlich *ortho*- und *para*-Xylole vor, und der Anteil des *meta*-Xyloles ist gering. Mit fortschreitender Zeit erhöht sich die Menge des *meta*-Produktes, hauptsächlich auf Kosten des *ortho*-Produktes.

Erst 1939 wurde die Lewis-Säure-unterstützte wechselseitige Umwandlung der Xylole-Isomere durch Norris und Mitarbeiter genauer untersucht. Diese Arbeit hatte keinen mechanistischen, sondern einen empirischen und präparativen Hintergrund.<sup>[22,23]</sup> Norris berichtet über den Einfluss von Zeit, Temperatur und anderen Variablen auf das Verhältnis der Xylole-Isomere, unternimmt aber keinen Versuch einer Diskussion der Ergebnisse im kinetischen oder thermodynamischen Zusammenhang. Selbst noch ein Übersichtsartikel von Price aus dem Jahr 1946 über Friedel-Crafts-Reaktionen<sup>[19]</sup> enthält keine Diskussion unter Einbeziehung der Prinzipien der physikalischen Chemie. Dieser Autor beschreibt die Veränderungen der Produktzusammensetzung folgendermaßen: „[...] je stärker die Bedingungen im Bezug auf die Aktivität des Katalysators oder des Alkylierungsmittels oder des Einflusses der Faktoren von Zeit und Temperatur sind, desto größer ist im Allgemeinen die Tendenz zur Bildung der ungewöhnlichen *m*-Derivate.“

Diese sich auf die Stärke („vigor“) der Bedingungen berufende Terminologie war damals durchaus weit (aber nicht überall) verbreitet,<sup>[24]</sup> ihr fehlen allerdings präzise physikalische Grundlagen.

Der Übersichtsartikel von Price lässt sogar die wegweisende Studie von Pitzer und Scott aus dem Jahr 1943 außer Acht.<sup>[25]</sup> Diese hatte eindeutig ergeben, dass die Zusammensetzung einiger Xylole-Mischungen von Norris und Vaala<sup>[23]</sup> eng mit der direkt aus den gemessenen thermodynamischen Eigenschaften der einzelnen Komponenten abgeschätzten Gleichgewichtszusammensetzung korreliert.

Ungeachtet der offensichtlichen Trägheit, mit der die physikalischen Prinzipien, die der Selektivität in aromatischen Substitutionen zugrunde liegen, akzeptiert wurden, ist die Bedeutung dieser Ideen von einigen Chemikern durchaus erkannt worden. Hier kann man auf einige wenige frühe Beispiele, z.B. auf einige Arbeiten zu Allylumlagerungen,<sup>[26,8,27–30]</sup> verweisen, in denen sich zeigt, dass eine oder mehrere der Ideen vollumfänglich verstanden worden sind. Wir verzichten hier auf eine eingehende Beschreibung dieser wichtigen Ergebnisse und wenden uns im folgenden Abschnitt stattdessen einem stereochemischen Problem von weitreichender Bedeutung zu.

## 7. Kinetik vs. Thermodynamik in anderen Systemen. Das Rätsel der Walden-Umkehr

Walden hatte seit dem Beginn der 1890er Jahre seine erstaunliche Entdeckung der Konfigurationsumkehr bei verschiedenen Substitutionsreaktionen aliphatischer Verbindungen (z.B. beim Ersatz von Cl durch OH oder umgekehrt) gemacht und sie 1911<sup>[31]</sup> in einem Übersichtsartikel zusammengefasst. Dieses Phänomen ist heute dank der Arbeiten von Phillips, Kenyon, Hughes, Ingold und anderen gut verstanden.<sup>[32]</sup> Der heutige Chemiker kann kaum das Ausmaß der damals durch diese Untersuchungen ausgelösten Verwirrung ermessen. Waldens Übersichtsartikel von 1911<sup>[31]</sup> und sein Buch<sup>[33]</sup> behandelten verschiedene von seinen Zeitgenossen vorgeschlagene, aber in der Zwischen-

zeit wieder aufgegebene Theorien. Darunter finden sich auch einige einfallsreiche Thesen, von denen aber keine einer eingehenden Prüfung standgehalten hat.

Im Zusammenhang mit unseren Nachforschungen ist ein Vorschlag von Noyes und Potter<sup>[34]</sup> aus dem Jahr 1912 vielleicht die interessanteste dieser fallengelassenen Theorien. Im Wesentlichen ist er eine Wiederbelebung einer zuvor schon von Walden erwogenen, aber von ihm selbst zurückgewiesenen Hypothese. Noyes und Potter haben dies folgendermaßen ausgedrückt: „Eine vernünftige Anschauung scheint zu sein, dass die Walden-Umkehr lediglich ein Grenzfall gewöhnlicher Umlagerungen ist, bei dem die interatomaren Kräfte dergestalt sind, dass das Gleichgewicht bei der Bildung zweier möglicher Formen weit auf der Seite der Bildung einer dieser Formen liegt.“

In seinem Buch (1919)<sup>[33]</sup> kritisiert Walden diesen Vorschlag. Noyes Schlussfolgerung sei nur eine andere Formulierung der ursprünglich von Walden geäußerten Gedanken, die der Theorie aber auf unerklärliche Weise entgegenstehe. Es stelle sich dann natürlich die Frage nach der Art der Kraft, durch die solch ein extremer Fall eines Gleichgewichts, das allen kinetischen und thermodynamischen Überlegungen zuwider läuft, aufrecht erhalten werden sollte, wenn es doch andernfalls bestrebt sein sollte, diesen Zustand zu verlassen und in ein echtes Gleichgewicht überzugehen.<sup>[33]</sup>

Offenbar war für Walden der Gedanke, dass die „direkte“ Ersetzung einer Gruppe durch eine andere von einer sauberen Inversion der Konfiguration begleitet werden könnte, so fremdartig, dass er ihn begrifflich nicht zu fassen vermochte und also glaubte, dies laufe auf ein völliges Hinausschießen über die Gleichgewichtslage hinaus, was natürlich eine thermodynamische Unmöglichkeit war.

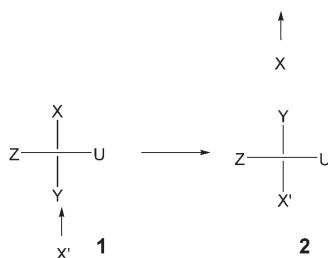
Am Ende seines Übersichtsartikels<sup>[31]</sup> von 1911 stellt Walden die Auffassungen zweier führender Köpfe der physikalischen Chemie gegenüber. Ostwald,<sup>[35]</sup> bei dem Walden Assistant gewesen war, urteilt, dass ihm dieses Phänomen im Widerspruch zu den grundlegenden Prinzipien der Stereochemie zu stehen scheine. Man könne sich hier

nicht auf eine Umlagerung berufen, die prinzipiell stets nur eine racemische Kombination, aber niemals den optischen Antipoden ergibt. Offensichtlich könne man nicht so tun, als ob keine Lösung für dieses Problem möglich sei. Jedoch erschüttere oder verändere jede tatsächlich ins Auge gefasste Lösung das Fundament der Stereochemie.

Arrhenius war dagegen noch nicht zur Aufgabe der Grundlagen bereit, was er in seinem Buch so ausdrückt:<sup>[6]</sup> „Es ist jedoch noch wahrscheinlicher, dass sich im Ergebnis ausgiebiger Forschung eine neue Hypothese für die Walden-Umkehr ergibt, die in Übereinstimmung mit den Prinzipien der Stereochemie ist [...] und die Bildung von Zwischenprodukten berücksichtigt, sodass diese außerordentlichen Beobachtungen nicht länger unerklärlich sein werden.“

Eine direkte Erwiderung auf Waldens pessimistische Position zum Phänomen der Umkehrung erschien noch im gleichen Jahr 1911. Le Bel veröffentlichte eine kurze Mitteilung<sup>[36]</sup> auf der Grundlage eines privaten Briefes an Walden. Der darin unterbreitete Vorschlag stellte sich als eine weitsichtige Erklärung hinaus. Le Bel beginnt mit der Aussage, dass das Phänomen der Walden-Umkehr „mich, wie jeden anderen, durch seine Neuartigkeit erstaunt hat, aber ich glaube nicht, dass man es als den Prinzipien der Stereochemie zuwider laufend auffassen sollte.“

Le Bel stellte sich vor, dass es Fälle gibt, in denen sich das angreifende Reagens X' von einer Position aus an das asymmetrische Kohlenstoffzentrum mit den Gruppen X, Y, Z und U annähert (1, Schema 1), die der abgehenden Gruppe X direkt gegenüberliegt (anstatt von der gleichen Seite aus). Falls X' dann Y mit ausreichender Kraft vor sich her schiebt, so muss es nicht zur Racemisierung kommen. Stattdessen kann



**Schema 1.** Die Walden-Umkehr nach Le Bel.

die Wiederherstellung der tetraedrischen Struktur so erfolgen, dass sich Y auf dem zuvor von X eingenommenen Platz befindet, während X' die ursprüngliche Position von Y einnimmt (wie in 2). Noch im selben Jahr lieferte Emil Fischer eine ähnliche Argumentation.<sup>[37]</sup>

Als plausibel, aber nicht unbedingt notwendig ziehen beide Autoren weiterhin in Betracht, dass der tatsächliche Mechanismus ein „Additionsprodukt“ als Zwischenstufe enthalten könnte. Obwohl keiner von beiden diesen Begriff tatsächlich verwendete, deutet der Sinnzusammenhang ihrer Bemerkungen an, dass fünfwertiger Kohlenstoff das strukturelle Schlüsselmerkmal eines solchen Intermediates sein sollte. Le Bel beendet seine Diskussion mit dieser Aussage: „Ich schlussfolgere deshalb, dass die Walden-Umkehr [...] die Grundlagen der Stereochemie nicht verändert.“

In seinem acht Jahre später erschienenen Buch<sup>[33]</sup> zweifelt Walden noch immer, ob seine Umkehrung jemals mit der grundlegenden physikalischen Theorie in Einklang zu bringen sein wird. Mit Bezug auf Le Bels Idee merkt er an, dass sie den Vorteil der Einfachheit habe, die aus dem gewählten mechanischen Bild folge. Man könne aber kaum behaupten, dass sie auch die Eigenschaft der Vollständigkeit aufweise.

Walden zufolge fehlte der Theorie eine Erklärung dafür, warum bestimmte Substitutionen an asymmetrischen Zentren überwiegend zur Retention führten, während andere eine Inversion oder einen Anteil von beidem ergaben und warum in einigen dieser Fälle sogar eine nahezu racemische Mischung erhalten wurde, obwohl eine nachträgliche Racemisierung ausgeschlossen werden konnte.

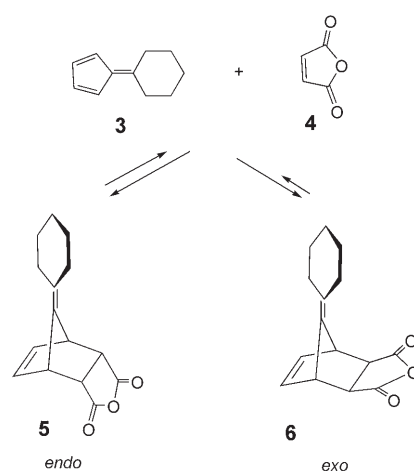
Von heute aus betrachtet erinnert die Le-Bel-Fischer-Hypothese stark an spätere, zwischen 1920 und 1940 hauptsächlich durch Ingold und die englische Schule eingeführte Ideen zur Walden-Umkehr (Übersicht in Lit. [32]). Welche Einsicht hätte es Walden ermöglicht, die Le-Bel-Fischer-Hypothese als Grundlage für die weitere Aufklärung des Inversionsmechanismus zu akzeptieren? Meiner Meinung nach wäre es nichts anderes als die Erkenntnis gewesen, dass zwischen kinetischen und thermo-



dynamischen Faktoren zu unterscheiden ist. Walden geriet mit seiner Argumentation in eine Sackgasse, weil er nicht verstand, wie man über das Gleichgewicht „hinausschießen“ könnte. Es ist gut möglich, dass hier der Einfluss seines Lehrers Ostwald noch nachwirkte, den dieses Problem ebenfalls verwirrt hatte. Beide erkannten offensichtlich nicht, dass die Substitutionsreaktionen *kinetisch kontrolliert* sind. Ist das Produktverhältnis durch das Verhältnis der konkurrierenden Geschwindigkeiten bestimmt, so wird gar kein Gleichgewicht erreicht. Darauf hatte vor allem Holleman im Bezug auf aromatische Substitutionen hingewiesen (Abschnitt 5). Walden aber konnte die konzeptionelle Verbindung zwischen dieser und seiner eigenen Arbeit nicht erkennen.

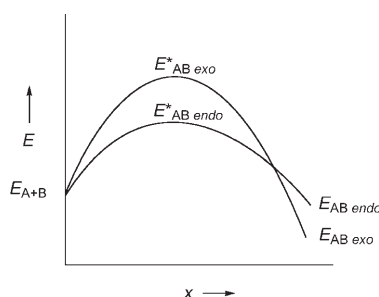
## 8. Das Lehren der Selektivität

Für die Zeit bis 1940 gibt es vereinzelte Belege (vor allem in einigen Artikeln über Allylumlagerungen) dafür, dass Autoren ein Bewusstsein für das Problem der kinetischen vs. thermodynamischen Kontrolle der Selektivität entwickelt hatten.<sup>[26,38,8,27–30]</sup> Bis zum Erscheinen eines Artikels von Woodward und Baer im Jahr 1944 über die Diels-Alder-Reaktion<sup>[39]</sup> gab es aber kaum einen Versuch, die allgemeinen Prinzipien präzise darzulegen. Diese Autoren hatten beobachtet, dass die Addition von Pentamethylenfulven (**3**) an Maleinsäureanhydrid (**4**) sowohl das *endo*-Addukt **5** als auch das *exo*-Addukt **6** ergibt (Schema 2). Bei niedriger Temperatur wird mehr *endo*-Addukt **5** gebildet, während sich der Anteil des *exo*-Produktes an der Produktzusammensetzung mit steigender Temperatur erhöht. Außerdem zersetzt sich selbst in kalter Lösung das *endo*-Addukt, nicht aber das *exo*-Addukt, in die Ausgangsverbindungen. Wegen der gelben Farbe des Fulvens ist diese Reaktion leicht zu verfolgen. Diese Fakten versuchten die Autoren mit einem Vorschlag zu erklären, wonach die Geschwindigkeit der Bildung des *endo*-Produktes bei niedriger Temperatur höher ist als die für das *exo*-Produkt. Dabei ist das *exo*-Produkt aber stabiler, sodass es sich im Gleichgewichtszustand ansammelt. Woodward



**Schema 2.** Addition von Pentamethylenfulven (**3**) an Maleinsäureanhydrid (**4**) zum *endo*-Addukt **5** und zum *exo*-Addukt **6**.

und Baer fassten all dies in dem in Abbildung 1 wiedergegebenen Energiediagramm sehr anschaulich zusammen.



**Abbildung 1.** Im Diagramm ist die Energie *E* gegen die Reaktionskoordinate *x* für die Reaktion von Pentamethylenfulven (A) und Maleinsäureanhydrid (B) aufgetragen. Übernommen aus Lit. [39] mit Genehmigung der American Chemical Society.

In Deutschland waren Alder und Trimborn während des Krieges, möglicherweise schon im Jahr 1943, zu ähnlichen Beobachtungen und Interpretationen gelangt, hatten aber zunächst keine Kenntnis vom Woodward-Baer-Artikel. Schließlich wurde Alder von einem Gutachter auf diese Veröffentlichung aufmerksam gemacht,<sup>[40]</sup> und Alder und Trimborn publizierten die Ergebnisse der Dissertation Trimborns letztlich im Jahr 1950.<sup>[41]</sup> In dieser Arbeit gelangten sie hinsichtlich aller maßgeblichen experimentellen und interpretativen Details zu einer Übereinstimmung mit dem Bericht von Woodward und Baer.

Offensichtlich werfen diese Vorgänge die Frage auf, durch wen nun die Temperaturabhängigkeit der Diels-Alder-Reaktionen von Fulvenen zuerst entdeckt wurde. Von größerem Interesse für uns ist aber das Energiediagramm in Abbildung 1, eine der ersten Darstellungen des Problems der kinetischen vs. thermodynamischen Kontrolle der chemischen Selektivität, wenn nicht überhaupt die erste Darstellung dieser Art.

Obwohl das Woodward-Baer-Diagramm bereits vier Jahre vor einer Arbeit von Catchpole, Hughes und Ingold<sup>[42]</sup> über Allylumlagerungen veröffentlicht worden war, war es den letztgenannten Autoren anscheinend nicht bekannt, sodass sie ein im Wesentlichen gleichwertiges Diagramm für die Selektivität in solchen Umlagerungen präsentierten. Mehrere Autoren hatten also die grundlegenden Konzepte der Selektivität gemeistert, erstaunlicherweise tauchte die eigentliche Nennung – soweit sich das feststellen lässt – erst 1948 in der Arbeit von Ingold auf.<sup>[42]</sup> Damals ging es Ingold wohl darum, die grundlegenden Ideen anschaulich zu vermitteln. Die Zusammenfassung seines Artikels enthält die Aussage, dass „die Unterschiede zwischen kinetischer und thermodynamischer Kontrolle der Umlagerung hervorgehoben“ werden. Sogar noch später hat Howard Zimmerman<sup>[43]</sup> die Energiebeziehungen, die den stereochemischen Verlauf der Ketonisierung von Enolen bestimmen, mit einer Graphik illustriert, die mit dieser im Wesentlichen übereinstimmt – wiederum ohne Erwähnung der bereits zuvor veröffentlichten Diagramme.

Ich glaube, dass diese gleiche Darstellung auch deshalb immer wieder auftauchte, weil verschiedene Autoren die Notwendigkeit erkannt hatten, Chemiker mit den Grundlagen der kinetisch-thermodynamischen Prinzipien vertraut zu machen. Das zeigt auch, wie gering entwickelt ihnen damals das allgemeine Verständnis für diese Prinzipien erschienen sein muss.

## 9. Warum so langsam?

Dieser langwierige Lernprozess könnte zum Teil auch soziologisch begründet sein. Die Trennung zwischen

organischer und physikalischer Chemie war im 19. Jahrhundert weit verbreitet, insbesondere in Deutschland, wo chemische Forschung traditionell in Form eigener Institute für jede Disziplin organisiert war. Eine Schwierigkeit eher praktischer Natur bestand darin, dass es bis 1950 schwierig war, genaue Produktverhältnisse aus der Analyse von Produktgemischen zu ermitteln. Für sorgfältig ausgewählte Fälle konnte diese Aufgabe zwar schließlich gelöst werden (siehe Abschnitt 5), aber bis zur Entwicklung fortgeschrittener chromatographischer Methoden, der Kernmagnetresonanz und anderer leistungsfähiger Werkzeuge gab es dafür keine allgemein anwendbaren analytischen Methoden. Eine weitere Anregung zum Nachdenken über kinetische und thermodynamische Aspekte war die nach 1950 einsetzende Blüte in der organischen Mehrstufensynthese, einer Disziplin, die bei jedem Schritt die Kontrolle der Selektivität erfordert. In der jüngeren Literatur zur Synthese gibt es zahlreiche Beispiele für erfolgreiche regio-spezifische Anwendungen. Besondere Erwähnung verdient auch, dass mittlerweile – als Reaktion auf die Forderung des Gesetzgebers nach enantiomerenreiner Synthese von chiralen Wirkstoffen – eine Vielzahl enantiospezifischer Synthesen entwickelt worden ist. Diese Forderung ist aber nur dann erfüllbar, wenn die Bedingungen so gewählt werden, dass die thermodynamische Falle der Racemisierung umgangen wird.

Online veröffentlicht am 21. Juni 2006  
Übersetzt von Dr. Thomas Gelbrich,  
Southampton

- [1] J. R. Partington, *A History of Chemistry*, Vol. 4, Macmillan, New York, **1964**, S. 569.
- [2] S. Weininger in *Tools and Modes of Representation in the Laboratory Sciences. Boston Studies in the Philosophy of Science* (Hrsg.: U. Klein), Kluwer, Dordrecht, **2001**, S. 237.
- [3] J. H. van't Hoff, *Studies in Chemical Kinetics*, Williams and Norgate, London,

**1896**. Revidierte und erweiterte Fassung der ursprünglichen französischen Ausgabe von 1883 *Etudes de Dynamique Chimique* von E. Cohen, übersetzt von T. Ewan.

- [4] J. H. van't Hoff, *Lectures in Theoretical and Physical Chemistry. Part I. Chemical Dynamics*, Edward Arnold, London, **1899**. Aus einem von van't Hoff an der Universität Berlin gegebenen Vorlesungszyklus.
- [5] J. H. van't Hoff, *Physical Chemistry in the Service of the Sciences*, University of Chicago, **1903**. An der University of Chicago vom 20. bis 24. Juni 1901 gegebene Vorlesungen zur Feier ihres zehnjährigen Bestehens. Übersetzt von A. Smith.
- [6] S. Arrhenius, *Theories of Chemistry, Being Lectures Delivered at the University of California*, in Berkeley, Longmans, Green, London, **1907**.
- [7] W. Ostwald, *Klassiker der exakten Wissenschaften*, Akademische Verlagsgesellschaft Geest & Portig, Leipzig, **1889**. Eine Reihe von Artikeln, darunter bedeutende Entwicklungen der physikalischen Chemie.
- [8] C. K. Ingold, A. Lapworth, E. Rothstein, D. Ward, *J. Chem. Soc.* **1931**, 1959.
- [9] W. Hückel, *Theoretische Grundlagen der Organischen Chemie*, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, **1935**.
- [10] W. Hückel, *Theoretical Principles of Organic Chemistry*, Elsevier, New York, **1955–1958**. Übersetzung der 7. Auflage durch F. H. Rathmann.
- [11] L. P. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York, **1940**.
- [12] A. A. Frost, R. G. Pearson, *Kinetics and Mechanism: A Study of Homogeneous Chemical Reactions*, Wiley, New York, **1953**.
- [13] A. F. Holleman, *Die direkte Einführung von Substituenten in den Benzolkern*, Veit, Leipzig, **1910**.
- [14] A. F. Holleman, *Chem. Rev.* **1924**, 1, 187. Dieser Artikel beruhte auf einer von Holleman anlässlich der Einweihung des Sterling Chemistry Laboratory der Yale Universität gegebenen Vorlesung.
- [15] J. P. Wibaut, *Chem. Weekbl.* **1929**, 26, 441.
- [16] A. Lapworth, *J. Chem. Soc.* **1904**, 85, 30.
- [17] A. F. Holleman, P. Caland, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 2519. Mit Beiträgen von J. P. Wibaut und T. van der Linden.
- [18] G. A. Olah, *Friedel-Crafts Chemistry*, Wiley, New York, **1973**, S. 70–72.
- [19] C. C. Price, *Organic Reactions*, Vol. III, Wiley, New York, **1946**, S. 8–10.
- [20] R. M. Roberts, A. A. Khalaf, *Friedel-Crafts Alkylation Chemistry: A Century of Discovery*, Marcel Dekker, New York, **1984**, S. 674–700.
- [21] D. A. McCaulay, A. P. Lien, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 6246.
- [22] J. F. Norris, D. Rubenstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 1163.
- [23] J. F. Norris, G. T. Vaala, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 2131.
- [24] C. M. Suter, A. W. Weston in *Organic Reactions*, Vol. III, Wiley, New York, **1946**, S. 141.
- [25] K. S. Pitzer, D. W. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 813.
- [26] H. Burton, C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1928**, 904.
- [27] R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1927**, 129, 2579.
- [28] J. D. Roberts, S. Winstein, W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 2157.
- [29] S. Winstein, W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 104.
- [30] W. G. Young, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 2013.
- [31] P. Walden, *J. Chim. Phys.* **1911**, 9, 160.
- [32] J. A. Berson, *Chemical Creativity: Ideas from the Work of Woodward, Hückel, Meerwein, and Others*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, Kap. 5.
- [33] P. Walden, *Optische Umkehrerscheinungen (Waldensche Umkehrung)*, Vieweg & Sohn, Braunschweig, **1919**, S. 138–139.
- [34] W. A. Noyes, R. S. Potter, *J. Am. Chem. Soc.* **1912**, 34, 1071.
- [35] W. Ostwald, *Leitlinien der Chemie*, **1906**, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, S. 152. Wie von Walden zitiert.
- [36] J. A. Le Bel, *J. Chim. Phys.* **1911**, 9, 325.
- [37] E. Fischer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1911**, 381, 126.
- [38] W. E. Hugh, G. A. R. Kon, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1927**, 129, 2585.
- [39] R. B. Woodward, H. Baer, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 645.
- [40] K. Alder, R. Rühmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1950**, 566, 1.
- [41] K. Alder, W. Trimborn, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1950**, 566, 58.
- [42] A. G. Catchpole, E. D. Hughes, C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1948**, 8.
- [43] H. E. Zimmerman, *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 549.