

Das Auslösen und Steuern chemischer Reaktionen durch Ultraschall**

Giancarlo Cravotto* und Pedro Cintas*

Stichwörter:

Isomere · Mechanochemie · Polymere · Ultraschall · Woodward-Hoffmann-Regeln

Fragen Sie einen beliebigen präparativ arbeitenden Sonochemiker nach der Möglichkeit, mithilfe von Ultraschall bei einer chemischen Reaktion Ergebnisse zu erzielen, die von den unter den üblichen Bedingungen zu erwartenden abweichen, wird die Antwort vermutlich immer die gleiche sein: vielleicht. Dies könnte überraschen, hat sich die Sonochemie in den letzten zwei Jahrzehnten doch als ein wertvolles und einzigartiges Hilfsmittel unter anderem für die Herstellung von Nanomaterialien,^[1] für die Bildung von Polymeren^[2] wie auch ihren kontrollierten Abbau,^[3] für nachhaltige Verfahren^[4] und in jüngster Zeit für die Förderung der supramolekularen Aggregation^[5] erwiesen.

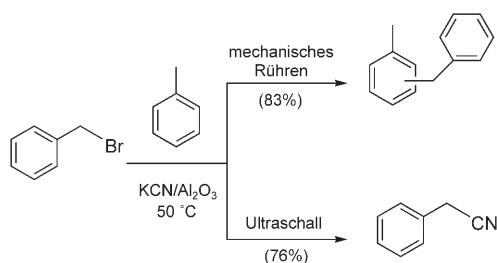
Diese bemerkenswerten Effekte sind mit dem als akustische Kavitation bezeichneten physikalischen Phänomen vernünftig zu erklären, d.h. mit der Bildung, dem Wachstum und dem Zerfall von mikrometergroßen Blasen, wenn sich eine Druckwelle ausreichen-

der Intensität durch eine Flüssigkeit fortpflanzt. Ein derartiger Zerfall ist tatsächlich ein quasi-adiabatischer Vorgang, der innerhalb von Nanosekunden zu hohen Temperaturen und Drücken führt und der durch extreme Abkühlungsgeschwindigkeiten ($> 10^{10} \text{ K s}^{-1}$) gekennzeichnet ist. Die akustische Kavitation geht zudem mit der Emission von Licht (Sonolumineszenz) und mit mechanischen Effekten einher.

Jedoch werden die bei der Ultraschallbehandlung von makromolekularen Einheiten und Nanopartikeln beobachteten Vorteile auf der diskreten molekularen Ebene häufig zur Achillesferse. Richtig ist zweifelsohne, dass die Kavitation eine ausreichende kinetische Energie zur Spaltung chemischer Bindungen erzeugt; anders als Licht, Wärme oder elektromagnetische Strahlung ist Ultraschall aber eine nicht gequantele Energie, und die Kavitation ist ein komplexes, nichtlineares Phänomen. Obwohl eine Reihe empirischer Regeln vorgeschlagen wurde, um die Reaktivität in einem akustischen Feld zu erklären, sollten diese mit Vorsicht angewendet werden.^[6]

In einigen Fällen allerdings kann der Einsatz von Ultraschall die Produktverteilung völlig verändern oder sogar die Bildung neuer Stoffe bewirken. Das erste Beispiel dafür, dass Ultraschall auf einen Reaktionsweg führte, der von dem unter thermischen Bedingungen abwich, beschrieben Ando et al. vor mehr als zwei Jahrzehnten.^[7] Mit Kaliumcyanid auf einem Aluminiumoxidträger als Katalysator ergab Benzylbromid in einer Toluol-Suspension durch Röhren bei 50 °C die regioisomeren

Diphenylmethane, während die Ultraschallbehandlung (45 kHz) der gleichen Reagentien unter identischen Bedingungen Benzylcyanid erzeugte (Schema 1). Somit verschob Ultraschall den



Schema 1. Das ursprüngliche sonochemische „Schalten“ eines Reaktionsverlaufs.

Mechanismus von einer aromatischen elektrophilen Substitution (Friedel-Crafts-Reaktion) vollständig zu einer aliphatischen nucleophilen Substitution.

Die Ursache für dieses Umschalten ist noch nicht völlig verstanden; frühe Untersuchungen mit Katalysatorgiften deuteten darauf hin, dass der Ultraschall die Struktur der katalytisch aktiven Zentren verändert und dadurch die aromatische Substitution hemmt. Benzylcyanid kann jedoch auch durch Ein-Elektronentransfer gebildet werden, da Ultraschall häufig eine radikalische Komponente fördert, wenn gleichzeitig kompetitive polare und Elektronen-transfer-Mechanismen auftreten.^[6] Seitdem wurden weitere Beispiele für das sonochemische Schalten veröffentlicht und analysiert,^[8] obwohl es nicht immer gelang, die Funktion des Ultraschalls eindeutig als wirklich chemische oder als rein physikalische Aktivierung zu bestimmen.

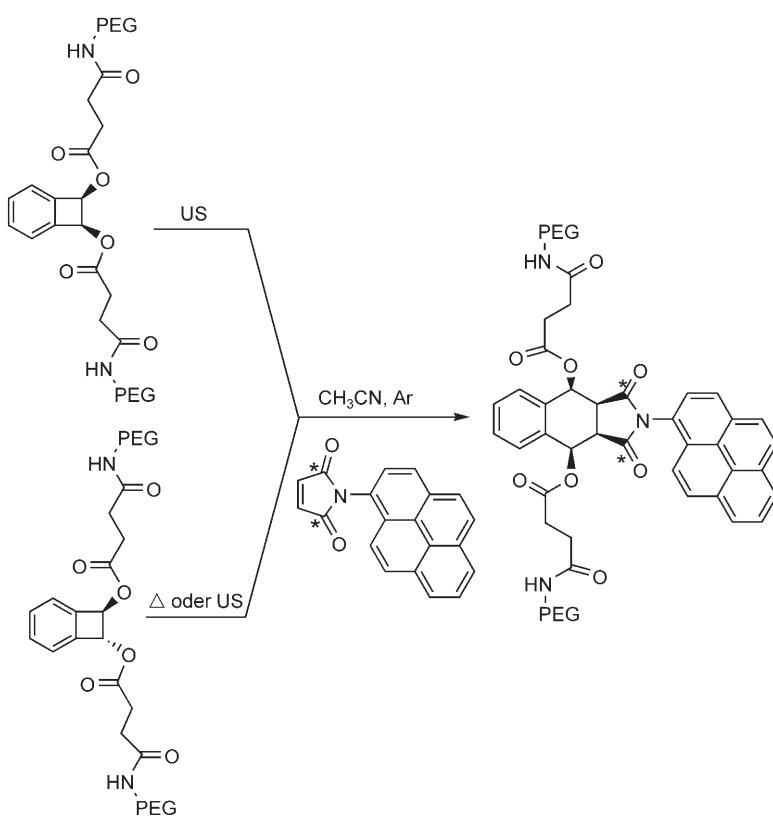
[*] Prof. Dr. G. Cravotto
Dipartimento di Scienza e Tecnologia
del Farmaco
Università di Torino
Via Giuria 9, 10125 Torino (Italien)
Fax: (+ 39) 011-670-7687
E-Mail: giancarlo.cravotto@unito.it
Prof. Dr. P. Cintas
Departamento de Química Orgánica
e Inorgánica
Facultad de Ciencias-UEX
06071 Badajoz (Spanien)
Fax: (+ 34) 924-271-149
E-Mail: pecintas@unex.es

[**] Die Autoren danken MIUR-FIRB, dem spanischen Ministerium für Erziehung und Wissenschaft (Stipendium CTQ2005-07676) und der COST-Aktion D32/006/04 der Europäischen Union für finanzielle Unterstützung.

Die mechanischen Stöße, die aus dem Kavitationszerfall resultieren, könnten Beispiele für die physikalische Aktivierung sein, die somit chemische Auswirkungen haben kann. In einer hervorragenden Arbeit lösten Moore et al. eine elektrocyclische Ringöffnung aus, indem sie Bindungen mit Ultraschall aufbrachen.^[9] Die Autoren berechneten zunächst die Wirkung einer Deformation von *cis*- und *trans*-1,2-Dimethoxybenzocyclobuten durch das Auseinanderziehen der Methoxygruppen in entgegengesetzte Richtungen, was den Vierring öffnen würde. Obwohl spannungsinduzierte Bindungsspaltungen in der organischen Chemie eingesetzt wurden,^[10] wurden sie nur bei Polymeren präparativ genutzt.

Entsprechend folgerten Moore et al., dass ein kleines Benzocyclobut en gegenüber einer mechanischen Aktivierung ziemlich inert sein sollte, diese Aktivierung aber durch das Anbringen zweier funktionalisierter Polymerketten an jeder Seite der Cyclobuten-Einheit so verstärkt werden könnte, dass eine Bindungsspaltung eintritt.^[9] Anders gesagt, könnten die Polymere eine ultraschallinduzierte Spannung auf eine Zielbindung lenken. Aufgrund dieser Überlegungen wurden *cis*- und *trans*-Benzocyclobut enmoleküle mit endständigen Carboxygruppen an ein amino-funktionalisiertes Polyethylenglycol gekuppelt und die erhaltenen funktionalisierten Polymere mit Ultraschall behandelt (Sondensystem mit gepulstem Ultraschall: 20 kHz, 8.7 W cm⁻², 6–9 °C, CH₃CN-Lösungen). Diese an sich präparativ nützliche Transformation hat allerdings keine besondere Bedeutung, da das gleiche Benzocyclobutenderivat auch durch Wärme oder Licht über eine gut bekannte elektrocyclische Ringspaltung fragmentiert werden kann. Die experimentelle Überprüfung des Syntheseansatzes ergab jedoch überraschende und völlig unerwartete Ergebnisse: Das *cis*- und das *trans*-Isomer lieferten das gleiche isomere Dien ((*E,E*)-*ortho*-Chinodimethid-Dien), wie die Abfangprodukte belegen (Schema 2).

Das widerspricht einem Grundsatz der theoretischen Chemie: dem Prinzip von der Erhaltung der Orbitalsymmetrie.^[11] Ein *trans*-Isomer sollte mit einer konrotatorischen Drehung das *E,E*-



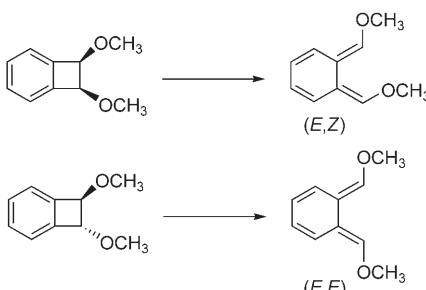
Schema 2. Ungewöhnliche, durch Ultraschall induzierte Cyclobuten-Fragmentierung (die Sterne kennzeichnen die ¹³C-markierten Positionen). PEG: Polyethylenglycol, US: Ultraschall.

Dien erzeugen, während das *cis*-Cyclobuten ausschließlich das *E,Z*-Dien ergibt, beides in Einklang mit den Atombewegungen für thermisch erlaubte Reaktionswege (Schema 3). Dagegen ist die photochemisch erlaubte Cyclobuten-(1,3-Dien)-Umlagerung in beide Richtungen nach den Woodward-Hoffmann-Regeln disrotatorisch.

Die Aktivierung durch Ultraschall ruft offenbar eine disrotatorische Bewegung am *cis*- und eine konrotatorische Öffnung am *trans*-Isomer hervor, die zur selben (*E,E*)-*o*-Chinodimethid-Zwischenstufe führen. Allerdings war es

mit den üblichen analytischen Methoden schwierig zu beweisen, dass die Bindungsspaltung am kleinen Benzocyclobuten-Fragment aufgetreten war, da die größeren Polymerketten mit typischen M_w -Werten von 40 kDa die winzigen Signale der reaktiven Stelle überdecken. Die Autoren trafen daher eine glückliche Wahl, als sie entschieden, die Reaktionen in Gegenwart des dienophilen Abfangreagens *N*-(1-Pyrenyl)-maleimid durchzuführen, das zudem an den Carbonylpositionen mit ¹³C-Atomen markiert war (siehe Schema 2). Dank der Pyren-Markierung konnte die Reaktion durch Gelpermeationschromatographie mit UV-Detektion verfolgt werden, und dank der Anreicherung mit ¹³C war eine Detektion durch NMR-Spektroskopie möglich. Beide Stereoisomere des Benzocyclobutens lieferten das gleiche einzelne Signal, was bedeutet, dass das Maleimid ungeachtet des verwendeten Stereoisomers das gleiche Produkt abfängt.

Wie induziert Ultraschall diesen anderen, formal verbotenen Reaktionsweg? In ihren Schlussbemerkungen schlagen Moore et al. vor, dass mecha-



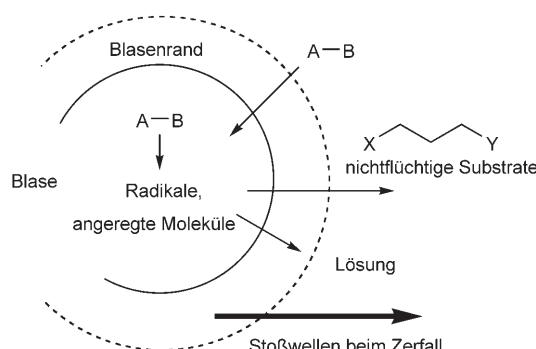
Schema 3. Thermisch erlaubte konrotatorische elektrocyclische Ringöffnungen.

nische Kräfte in der Lage sind, die Form der Potentialenergiefläche zu verändern und damit den Reaktionsverlauf in Richtung auf Produkte zu beeinflussen, die unter anderen physikalischen Einflüssen benachteiligt sind.^[9a]

Die Verwandtschaft zwischen Sono- und Tribochemie (der Untersuchung chemischer Transformationen als Folge mechanischer Spannungen) ist nicht neu; allerdings ist die Situation komplex, und die meisten Untersuchungen konzentrierten sich auf Feststoffe.^[12] Druckwellen, die durch den Zerfall von Mikroblasen erzeugt werden, induzieren sowohl an der Blasengrenzfläche als auch im Innern des Mediums Scherkräfte, die genauso stark sind wie die durch andere mechanische Stöße ausgelösten. Ein Zerfall nahe einem Feststoff bewirkt ferner, dass Mikrojets auf dessen Oberfläche treffen. Obwohl Stöße letztlich Wärme erzeugen, können physikochemische Transformationen auf molekularer Ebene stattfinden, wenn die mechanische Energie schneller übertragen als die Wärme entwickelt wird. Andere Erklärungen gehen davon aus, dass tribochemische Effekte auf eine Energiehäufung an Gitterfehlern zurückzuführen sind, die sich entweder durch Freisetzung von Wärme, die Entfernung von Atomen oder Elektronen, die Bildung angeregter Spezies oder durch Bindungsspaltungen auflösen kann.

Die Sonochemie in Lösung lässt sich häufig mithilfe der Hot-Spot-Theorie erklären: Gelöste Stoffe mit genügender Flüchtigkeit können in die Blase verdampfen, wo sie unter Bildung radikalischer oder angeregter Spezies pyrolytisch gespalten werden. Diese können nachfolgende Reaktionen mit weniger flüchtigen Substraten am Rand der Blase oder im Innern der Lösung hervorrufen, selbst wenn man die starken Druckwellen außer Acht lässt, die nach dem Zerfall entstehen (Schema 4).^[13]

Bei einigen Cycloadditionen, bei denen das Dien zu seinem Radikalkation oxidiert werden könnte, wurde ein positiver sonochemischer Effekt beobachtet.^[14] Im vorliegenden Fall sollten



Schema 4. Die Kavitationsblase als chemischer Mikroreaktor.

die Reaktionen allerdings angesichts der geringen Flüchtigkeit der Substrate nicht in der Mikroreaktorblase ablaufen, und eine rein thermische Deutung dürfte unzureichend sein. Dagegen scheint die mechanochemische Hypothese plausibel. Tatsächlich zeigten Moore et al. durch ihre ¹³C-NMR-spektroskopischen Untersuchungen, dass das Diels-Alder-Addukt im ungespaltenen Polymer vorhanden ist, und machen somit deutlich, dass die Aktivierung ohne eine Fragmentierung stattfindet. Das muss jedoch nicht das letzte Wort sein; da die Regeln der Orbitalsymmetrie nur für konzertierte Reaktionen gelten, könnte dieser faszinierende Befund auch mit Reaktionswegen vereinbar sein, die die Woodward-Hoffmann-Regeln nicht verletzen.

Offenbar haben Moore et al. durch die Beantwortung einer wichtigen Frage eine Vielzahl weiterer Fragen aufgeworfen. Diese Modelluntersuchung sollte indes weitere Arbeiten mit dem Ziel anregen, die enge Verbindung zwischen Ultraschall und Mechanochemie sichtbar zu machen.

Online veröffentlicht am 19. Juni 2007

danken, *Ultrason. Sonochem.* **2007**, *14*, 418–430.

- [2] P. Kruus, *Advances in Sonochemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: T. J. Mason), JAI Press, London, **1991**, S. 1–21.

- [3] G. J. Price in *Advances in Sonochemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: T. J. Mason), JAI Press, London, **1990**, S. 231–287.

- [4] T. J. Mason, P. Cintas in *Handbook of Green Chemistry* (Hrsg.: J. Clark, D. Macquarrie), Blackwell, Oxford, **2002**, S. 372–396.

- [5] J. M. J. Paulusse, R. P. Sijbesma, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2392–2396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2334–2337.

- [6] a) J.-L. Luche, C. Einhorn, J. Einhorn, J. V. Sinisterra-Gago, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4125–4128; b) M. Chanon, J.-L. Luche, *Synthetic Organic Sonochemistry* (Hrsg.: J.-L. Luche), Plenum, New York, **1998**, S. 377–392.

- [7] T. Ando, S. Sumi, T. Kawate, J. Ichihara, T. Hanafusa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 439–440.

- [8] G. Cravotto, P. Cintas, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 180–196.

- [9] a) C. R. Hickenboth, J. S. Moore, S. R. White, N. R. Sottos, J. Baudry, S. R. Wilson, *Nature* **2007**, *446*, 423–427; b) für eine kurze Erläuterung siehe: B. M. Rosen, V. Percec, *Nature* **2007**, *446*, 381–382.

- [10] M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2921–2948.

- [11] a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Academic Press, New York, **1970**; b) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 797–869; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781–853.

- [12] a) V. V. Boldyrev, *J. Chim. Phys.* **1986**, *83*, 821–829; b) V. V. Boldyrev, *Ultrason. Sonochem.* **1995**, *2*, S143–S145; c) K. Starchev, S. Stoilov, *Phys. Rev. B* **1993**, *47*, 11725–11729; d) K. S. Suslick, *Proc. Int. Conf. Mechanochem.* **1993**, *1*, 43–48; e) P. Yu. Butyagin, *Russ. Chem. Rev.* **1994**, *63*, 965–976.

- [13] T. J. Mason, D. Peters, *Practical Sonochemistry. Power Ultrasound: Uses and Applications*, Ellis Horwood, Chichester, **2002**, Kap. 1.

- [14] H. Fillion, J.-L. Luche, *Synthetic Organic Sonochemistry* (Hrsg.: J.-L. Luche), Plenum, New York, **1998**, Kap. 3, S. 97–106.