

Zur Interpretation des kinetischen Isotopeneffekts bei der Funktionalisierung von C-H-Bindungen durch Übergangsmetallkomplexe**

Eric M. Simmons und John F. Hartwig*

C-H-Funktionalisierung · Energiediagramme ·
Geschwindigkeitsbestimmender Schritt ·
Isotopeneffekte · Reaktionskinetik

Ein detailliertes Verständnis des Mechanismus, nach dem eine chemische Reaktion abläuft, bildet die Voraussetzung zur Steuerung und Verbesserung eines Syntheseprozesses. Nur wenn die Faktoren verstanden sind, die die Geschwindigkeit und Selektivität einer chemischen Reaktion bestimmen, kann der Verlauf einer Reaktion durch gezielten Entwurf des Katalysators, der Reagentien und der Reaktionsbedingungen präzise abgestimmt werden.^[1] Historisch betrachtet entstand das Gebiet der physikalisch-organischen Chemie aus dem Wunsch heraus, die feinen Einzelheiten organischer Reaktionen verstehen zu wollen, und die Prinzipien, die sich aus diesen Arbeiten ergeben haben, waren für die Entwicklung der organischen Synthesechemie entscheidend.^[1]

Eine der leistungsfähigsten und gebräuchlichsten Methoden zur Untersuchung von Reaktionsmechanismen ist die Messung des kinetischen Isotopeneffekts (KIE).^[1–3] Die Methode gehört zur Standardausbildung in der physikalisch-organischen Chemie und sollte jedem Organiker vertraut sein. Bei geeigneter Durchführung können diese Experimente wichtige Informationen darüber liefern, welche Bindungen in den verschiedenen Stufen einer Reaktion gespalten oder neu gebildet werden. In einigen Fällen lassen sich auch Informationen über die Eigenschaften des Übergangszustandes gewinnen, über den die Spaltung einer chemischen Bindungen verläuft.^[4]

In den letzten Jahrzehnten wurden beträchtliche Anstrengungen zur Entwicklung von Synthesemethoden auf der Grundlage der metallvermittelten Funktionalisierung von C-H-Bindungen unternommen.^[5] Da solche Reaktionen definitionsgemäß die Spaltung einer C-H-Bindung beinhalten, können Einzelheiten zum Mechanismus eventuell durch die Messung von KIEs erhalten werden, die sich aus Unter-

schieden in den Geschwindigkeiten der C-H-Spaltung im Vergleich zur C-D-Spaltung ableiten.^[6] Tatsächlich sind solche Untersuchungen besonders für mechanistische Studien der C-H-Bindungsfunktionalisierung geeignet, weil C-H-Bindungen in Abwesenheit eines Reagens oder Katalysators im Allgemeinen nicht ihr H-Atom austauschen (im Unterschied zu N-H- und O-H-Bindungen) und weil C-gebundene Deuteriummarkierungen durch eine Vielfalt von Synthesemethoden eingeführt werden können. Allerdings ist die Interpretation des KIE nicht so einfach wie die Messung eines KIE. Die Art der KIE-Messung muss ebenso wie die Interpretation der KIE-Daten mit Bedacht gewählt werden, um zu vermeiden, dass man mechanistische Schlussfolgerungen zieht, die durch die Messdaten nicht gestützt sind.

Mehrere kürzlich erschienene Veröffentlichungen zu Synthesemethoden mit Beteiligung einer C-H-Bindungsfunktionalisierung umfassen auch KIE-Experimente, die Aufklärung über den Reaktionsmechanismus liefern sollten. Experimente dieser Art werden mittlerweile routinemäßig durchgeführt und sollten helfen, das Gebiet der C-H-Bindungsfunktionalisierung voranzubringen. Allerdings kommen viele jüngste Diskussionen von KIE-Daten auch dann zu dem Schluss, dass die C-H-Bindungsspaltung im „geschwindigkeitsbestimmenden Schritt“^[7] stattfindet, wenn eine solche Schlussfolgerung nicht aus den experimentellen Daten gezogen werden kann.

In Anbetracht dieses Trends geben wir in diesem Essay einen kurzen Überblick über die drei häufigsten Arten von KIE-Experimenten mit deuterierten Substraten. Wir illustrieren den Zusammenhang zwischen Experiment und zu erwartendem KIE im Rahmen verschiedener mechanistischer Szenarien, die bei Synthesen unter Beteiligung einer C-H-Bindungsfunktionalisierung auftreten. Das Ziel dieser Ausführungen ist es, die Zahl an zukünftigen Fällen zu minimieren, in denen die C-H-Bindungsspaltung als der geschwindigkeitsbestimmende Schritt (RDS)^[7] einer Reaktion angegeben wird, ohne dass die experimentellen Daten eine solche Aussage stützen. Es soll gleich zu Beginn darauf hingewiesen werden, dass in diesem Essay keine neuen Informationen oder Konzepte vorgestellt werden. Unsere Absicht ist es vielmehr, die Limitierungen einiger der gebräuchlichsten KIE-Experimente ins Gedächtnis rufen und zu prüfen,

[*] Dr. E. M. Simmons, Prof. J. F. Hartwig
Department of Chemistry, University of California at Berkeley
Berkeley, CA 94720 (USA)
E-Mail: jhartwig@berkeley.edu

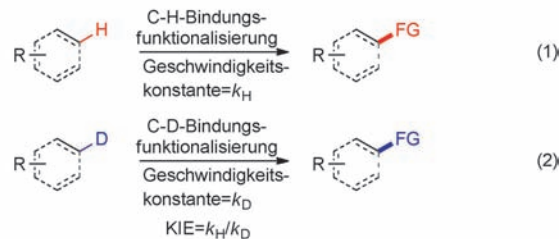
[**] Wir danken der NSF (CHE-0910641, J.F.H.) und den NIH (GM087901, E.M.S.) für die Unterstützung dieser Arbeit, Prof. Robert G. Bergman für seine Anmerkungen zum Manuskript und zwei Gutachtern für wertvolle Kommentare und Vorschläge.

wann ein Ergebnis eine Aussage darüber zulässt, ob der geschwindigkeitsbestimmende Schritt einer Reaktion eine C-H-Bindungsspaltung ist.

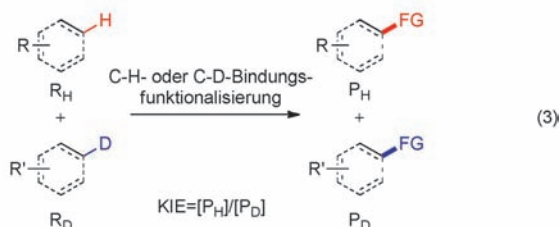
Bevor wir mit der Diskussion des KIE beginnen, möchten wir auf die Unterscheidung zwischen einem „geschwindigkeitsbestimmenden Schritt“^[7] und einem „produktbestimmenden Schritt“^[8] hinweisen. Der produktbestimmende Schritt ist ein irreversibler Schritt, der darüber entscheidet, welches von zwei (oder mehreren) möglichen Produkten bei einer Reaktion mit mehreren konkurrierenden Reaktionsverläufen gebildet wird. Dieser Schritt wird manchmal auch als der „selektivitätsbestimmende Schritt“ bezeichnet. Obwohl der produkt- oder selektivitätsbestimmende Schritt auch der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein kann, muss der produktbestimmende Schritt nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein.^[8]

Bei der ersten Art von KIE-Experiment (im Folgenden Experiment A) werden die beiden Geschwindigkeitskonstanten zweier separater Reaktionen gemessen (durch NMR-Spektroskopie, Gaschromatographie, IR-Spektroskopie usw.) – einmal mit einem Substrat mit einer C-H-Bindung, und einmal mit einem Substrat mit einer analogen C-D-Bindung (Schema 1 A, Gl. (1) und (2)). Das Verhältnis dieser unabhängig bestimmten Geschwindigkeitskonstanten (k_H/k_D) ergibt dann den berichteten KIE. Die Genauigkeit des KIE, der mit diesem Experiment bestimmt wird, hängt von der Genauigkeit ab, mit der die Geschwindigkeitskonstanten k_H und k_D gemessen werden können. Die Messung der Geschwindigkeitskonstanten einer katalytischen Reaktion kann z.B. durch Katalysatorzersetzung und das Vorhandensein einer Induktionsperiode beeinträchtigt werden. Dennoch ist diese Art der Messung des KIE im Allgemeinen die einzige Methode, die schlüssige Informationen darüber liefert, ob die

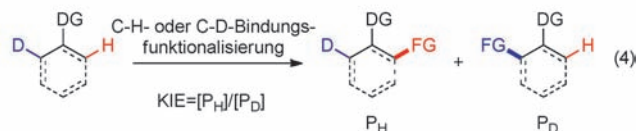
A) Bestimmung des KIE mit zwei parallelen Reaktionen



B) Bestimmung des KIE mit einer intermolekularen Konkurrenzreaktion



C) Bestimmung des KIE mit einer intramolekularen Konkurrenzreaktion



Schema 1. Gängige Experimente zur Messung des kinetischen Deuteriumisotopeneffekts.

C-H-Bindungsspaltung im RDS einer stöchiometrischen Reaktion oder im umsatzbestimmenden Schritt einer katalytischen Reaktion stattfindet.

Die zweite Art von Experiment (Experiment B) umfasst eine intermolekulare Konkurrenzreaktion zwischen zwei Substraten im gleichen Reaktionsgefäß (Schema 1 B, Gl. (3)). Oftmals sind die Substrate, die für diese Art von Experiment geeignet sind, die gleichen wie die für Experiment A. Der wesentliche Unterschied zwischen den Experimenten A und B besteht also darin, dass sich im ersten Fall die Substrate in zwei verschiedenen Reaktionsgefäßen und im zweiten Fall im gleichen Reaktionsgefäß befinden. Beim Experiment B befinden sich beide Substrate im Überschuss im gleichen Reaktionsgefäß und konkurrieren um einen zweiten, limitierenden Reaktionspartner. Der KIE wird in diesem Fall nicht durch Vergleich zweier unabhängig gemessener Geschwindigkeitskonstanten ermittelt (k_H/k_D), sondern aus dem Verhältnis der Reaktionsprodukte resultierend aus einer C-H- und einer C-D-Bindungsspaltung (P_H/P_D), oder aber aus dem Verhältnis der nichtumgesetzten Ausgangsmaterialien. Da beide Substrate im selben Reaktionsgefäß vorliegen, erfordert diese Methode nur eine Messung und stellt sicher, dass die C-H- und C-D-Bindungsfunktionalisierungen unter den exakt gleichen Reaktionsbedingungen stattfinden. Darüber hinaus kann das Verhältnis der Reaktanten und Produkte wesentlich genauer gemessen werden als einzelne Geschwindigkeitskonstanten. Allerdings liefert dieses Experiment nicht die gleichen Informationen wie das Experiment A bezüglich der Frage, ob die C-H-Bindungsspaltung im RDS einer Reaktion stattfindet oder nicht. Das Fehlen eines Iso-



Eric M. Simmons studierte Chemie an der Tufts University (B.S. 2004) und promovierte 2009 bei Richmond Sarpong an der University of California, Berkeley, über die Synthese der Naturstoffe Icetexan und Cortistatin. Im selben Jahr begann er ein Postdoktorat bei Prof. John F. Hartwig an der University of Illinois in Urbana-Champaign, wo er sich mit der Iridium-katalysierten Funktionalisierung der C-H-Bindung befasst.



John Hartwig studierte Chemie an der Princeton University und promovierte bei Bob Bergman und Richard Andersen an der University of California, Berkeley. Nach einem Postdoktorat am MIT bei Stephen Lipard begann er seine unabhängige Laufbahn an der Yale University, wo er 2004 zum Irenée P. DuPont-Professor ernannt wurde. Nach fünf Jahren an der University of Illinois als Kenneth L. Rinehart-Professor (2006 bis 2011) übernahm er in Berkeley die Henry Rapoport-Professur. Seine Forschungen gelten Kreuzkupplungen, C-H-Funktionalisierungen, Hydroaminierungen und asymmetrischen allylischen Substitutionen.

topeneffekts in Experiment B würde zwar belegen, dass die C-H-Bindungsspaltung nicht im RDS stattfindet, *aber die Beobachtung eines primären Isotopeneffekts liefert kein Beweis, dass die C-H-Bindungsspaltung im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt stattfindet.*

Die dritte Art von Experiment (Experiment C) ähnelt konzeptionell Experiment B, umfasst aber eine intramolekulare Konkurrenzreaktion zwischen einer C-H- und einer C-D-Bindungsfunktionalisierung in einem einzigen Substrat (Schema 1C, Gl. (4)). In vielen (aber nicht allen) Fällen enthalten die Substrate eine dirigierende Gruppe zwischen den C-H- und C-D-Bindungen. Genauso wie in Experiment B wird der KIE aus der relativen Menge der Reaktionsprodukte resultierend aus einer C-H- und einer C-D-Bindungsfunktionalisierung berechnet (P_H/P_D). Das Experiment C ist normalerweise einfach auszuführen, liefert präzise Daten und wurde auf geschickte Weise zur Untersuchung der Reaktionsschritte *nach* dem RDS metallkatalysierter C-H-Bindungsspaltungen verwendet.^[9] Das Fehlen eines KIE in Experiment C schließt die Möglichkeit einer C-H-Bindungsspaltung im RDS aus. Das Experiment C bietet also eine einfache Methode, um nachzuweisen, dass eine C-H-Bindungsspaltung nicht geschwindigkeitsbestimmend ist, *allerdings bedeutet die Beobachtung eines KIE in diesem Experiment nicht, dass die C-H-Bindungsspaltung im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt einer Reaktion stattfinden muss.*

Ausgerüstet mit diesem Überblick über die drei gebräuchlichsten Experimente zur Messung von H/D-KIEs betrachten wir nun eine Reihe von gängigen mechanistischen Szenarien für C-H-Bindungsfunktionalisierungen anhand

vereinfachter Energiediagramme (Abbildung 1). Wir werden dann zeigen, ob bei den drei Arten von Experimenten für die verschiedenen mechanistischen Szenarien ein primärer Isotopeneffekt zu erwarten ist. Obwohl die Szenarien in Abbildung 1 die relativen Geschwindigkeiten von verschiedenen Stufen vieler C-H-Bindungsfunktionalisierungen abdecken, ist es im Rahmen dieses Essays nicht machbar, eine Analyse jedes möglichen Satzes von relativen Geschwindigkeiten zu präsentieren. Stattdessen wollen wir anhand charakteristischer Fälle einige der grundlegenden Prinzipien herausarbeiten, nach denen Schlussfolgerungen aus Isotopeneffekten abgeleitet werden können. Diese Prinzipien sollten auch die Analyse von Situationen ermöglichen, die nicht unter die hier behandelten Szenarien fallen.

Auf der Energieachse der Diagramme in Abbildung 1 ist die Gibbs-Energie (ΔG ; auch freie Enthalpie) aufgetragen. Bei der Verwendung solcher Diagramme zur Deutung relativer Geschwindigkeiten einer Reaktion ist zu beachten, dass oftmals unterschiedliche Energieeinheiten verwendet werden und dass sich die relativen Energien der Reaktionskomponenten im Verlauf einer Reaktion ändern. Berechnete Energiediagramme beziehen sich typischerweise auf den Standardzustand (1M, 1 atm usw.), und folglich sind die thermodynamischen Parameter, die aus solchen Studien erhalten werden, die „Standardenthalpie“ ΔH° oder die „freie Standardenthalpie“ ΔG° . Natürlich sind die Energien der Intermediate und Übergangszustände, die in solchen Rechnungen bestimmt werden, selten mit den unter den experimentellen Reaktionsbedingungen ermittelten Werten direkt vergleichbar.

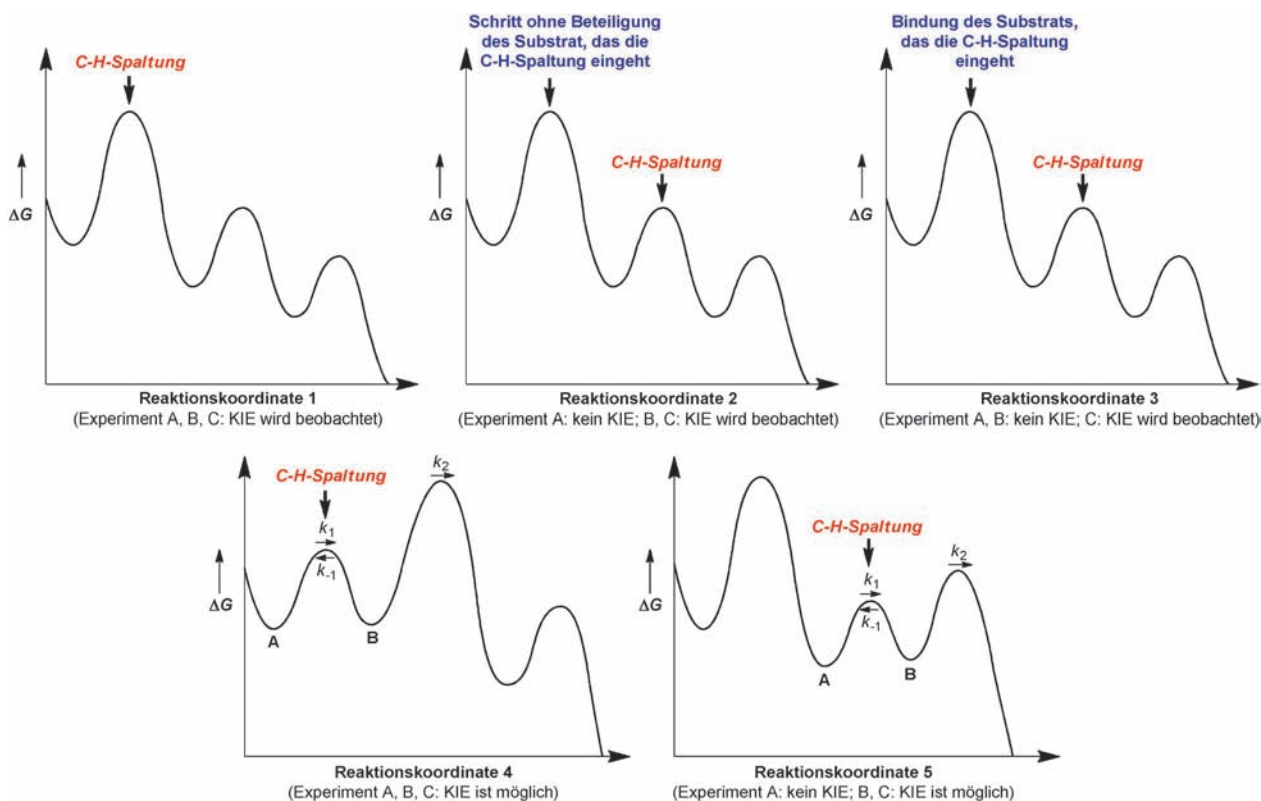


Abbildung 1. Repräsentative mechanistische Szenarien und erwartete KIEs für die Experimente A–C aus Schema 1.

Um den RDS einer chemischen Reaktion im Labor-experiment zu ermitteln, muss die freie Enthalpie jedes Intermediats bei der Temperatur und entweder dem Druck oder der Konzentration entsprechend den Reaktionsbedingungen berücksichtigt werden (in diesem Fall ist der Enthalpiewert ΔH und der Wert der freien Enthalpie ΔG). Außerdem ist zu bedenken, dass die Konzentration der Reaktanten und Intermediate in verschiedenen Experimenten oft sehr unterschiedlich ist und sich sogar im Verlauf einer Reaktion aufgrund des Verbrauchs der Reaktanten ändert. Somit kann der RDS für ein und dieselbe Reaktion je nach Reaktionsbedingungen verschieden sein und sich auch während der Reaktion ändern, *ohne dass sich die Elementarschritte, über die die Reaktion abläuft, oder die Geschwindigkeitskonstanten der einzelnen Schritte ändern.*^[1]

Mit Kenntnis dieses Verhaltens von Reaktionsdiagrammen wollen wir nun analysieren, welche Schlussfolgerungen aus den verschiedenen Messungen von KIEs gezogen werden können. Im ersten und zweifellos einfachsten mechanistischen Szenario, dargestellt als Reaktionskoordinate 1 in Abbildung 1, ist die C-H-Bindungsspaltung irreversibel und bildet den RDS des Gesamtprozesses. In diesem Fall würde man sicher erwarten, in jeder der drei beschriebenen Arten von Experimenten einen KIE zu beobachten.

Im zweiten Szenario, dargestellt als Reaktionskoordinate 2 in Abbildung 1, ist die C-H-Bindungsspaltung irreversibel, jedoch findet dieser Schritt nach einem RDS statt, an dem *nicht* das Substrat beteiligt ist, das letztlich die C-H-Bindungsspaltung eingeht. Der RDS einer solchen Reaktion könnte die Dissoziation eines Liganden oder eine reduktive Eliminierung aus einem Metallkomplex sein, oder aber die Bildung einer Metall-Oxo-Spezies oder die oxidative Addition einer C-X-Bindung, die nicht Bestandteil des Moleküls mit der C-H-Bindung ist. Da der RDS keine C-H-Bindungsspaltung beinhaltet, bleibt die Gesamtgeschwindigkeit der Reaktion vom Austausch einer C-H- gegen eine C-D-Bindung unbeeinflusst, und in Experiment A würde kein signifikanter KIE gemessen werden. Allerdings ist die nachfolgende C-H-Bindungsspaltung irreversibel und wird daher in anderen Arten von Experimenten einen KIE hervorrufen. Da die Experimente B und C einen Unterschied in der Produktverteilung messen, die aus einem Unterschied in der Geschwindigkeit einer irreversiblen C-H-Bindungsspaltung resultiert, werden diese Experimente ein Produktverhältnis ergeben, das einem primären KIE entspricht, *selbst wenn die C-H-Bindungsspaltung nicht im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion stattfindet.* Mit anderen Worten: Die C-H-Bindungsspaltung findet in diesem Szenario im produktbestimmenden Schritt statt,^[8] aber dieser Schritt ist nicht geschwindigkeitsbestimmend.^[7]

Im dritten Szenario, dargestellt als Reaktionskoordinate 3 in Abbildung 1, ist die C-H-Bindungsspaltung irreversibel und findet nach dem RDS statt. Allerdings beinhaltet der RDS nun eine Reaktion des Substrats, das die zu funktionalisierende C-H-Bindung enthält, und die anfängliche, irreversible Reaktion dieses Substrats erfolgt ohne C-H-Bindungsspaltung. In einem solchen Szenario könnte der RDS die Bildung eines π -Komplexes mit dem aromatischen Ring eines Substrats sein, das einer anschließenden Funktionali-

sierung der aromatischen C-H-Bindung unterliegt, oder die oxidative Addition einer C-X-Bindung, die Bestandteil des Substrats mit der zu funktionalisierenden C-H-Bindung ist. In diesem Fall wird in Experiment A kein signifikanter KIE gemessen, weil der RDS keine C-H-Bindungsspaltung beinhaltet. In ähnlicher Weise wird auch in Experiment B kein primärer KIE beobachtet, weil die irreversible Bindung des Substrats, das die C-H-Bindung enthält, keine C-H-Bindungsspaltung einschließt. Mit anderen Worten: Der Schritt der Substratbindung ist der produktbestimmende Schritt in Experiment B, weil dieser Schritt darüber entscheidet, ob letztlich eine C-H- oder C-D-Bindung die Funktionalisierung eingeht, und dieser Schritt nicht (oder nur geringfügig) von einem H/D-Austausch abhängt. Dagegen wird man in Experiment C einen KIE beobachten, weil nach dem Substratbindungsschritt zwei unterschiedliche Wasserstoffisotope im selben Molekül in gleicher Umgebung vorhanden sind. Die nachfolgende, irreversible C-H-Bindungsspaltung ist nun der produktbestimmende Schritt im Experiment C, und die Funktionalisierung der C-H- oder C-D-Bindung wird mit unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten erfolgen.

Im vierten Szenario, dargestellt als Reaktionskoordinate 4 in Abbildung 1, ist die C-H-Bindungsspaltung reversibel und findet vor dem RDS des Gesamtprozesses statt. Weil die C-H-Bindungsspaltung reversibel ist, wird man in keinem der drei Experimente einen großen primären KIE beobachten. Dennoch kann in jedem der Experimente ein gewisser Isotopeneffekt beobachtbar sein, falls die Gleichgewichtskonzentration der Spezies, die im RDS reagiert, signifikant vom Austausch einer C-H- gegen eine C-D-Bindung beeinflusst wird. Dieses Szenario lässt sich am besten einschätzen, indem man das Geschwindigkeitsgesetz für eine solche Reaktion betrachtet:

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[B] = \frac{k_1 k_2 [A]}{k_{-1} + k_2} \quad (1)$$

Der Einfachheit halber berücksichtigen wir nur das Intermediat B, das den irreversiblen Schritt des Reaktionsmechanismus eingeht. Der RDS in diesem Szenario ist Schritt 2, und die Geschwindigkeit dieses Schrittes ist $k_2[B]$. Allerdings hängt die Konzentration des Intermediats B von den Geschwindigkeitskonstanten der Hin- und Rückreaktion (k_1 und k_{-1}) ab. Für beide Teilschritte wird erwartet, dass sie von einem H/D-Austausch beeinflusst werden, da die Spaltung bzw. Bildung einer C-H-Bindung beteiligt ist. Infolgedessen kann die beobachtete Geschwindigkeit einer Reaktion, die durch dieses Szenario repräsentiert wird, einen KIE zeigen, weil das Geschwindigkeitsgesetz der Gesamtreaktion zwei Geschwindigkeitskonstanten enthält, die wahrscheinlich von einem H/D-Austausch beeinflusst werden. Ist die Geschwindigkeit der Rückreaktion (k_{-1}) sehr viel größer als die Geschwindigkeit der Hinreaktion (k_2) – so wie es unter den Bedingungen der Reaktionskoordinate 4 erwartet wird –, so resultiert der KIE aus dem Gleichgewichtsisotopeneffekt des ersten Reaktionsschrittes. (Ist hingegen k_{-1} deutlich kleiner als k_2 , so ist das Szenario der Reaktionskoordinate 1 in Abbildung 1 anzuwenden, und der gemessene KIE resultiert aus dem KIE des ersten Reaktionsschrittes, wie bereits disku-

tiert.) Wenn k_2 und k_{-1} ähnlich sind, so entspricht der beobachtete KIE direkt weder dem Gleichgewichtsisotopeneffekt des ersten Reaktionsschrittes noch dem KIE des k_1 -Schrittes, sondern wird einen Wert dazwischen annehmen.

Im fünften Szenario, dargestellt als Reaktionskoordinate 5 in Abbildung 1, ist die C-H-Bindungsspaltung reversibel, läuft aber nach dem RDS des Gesamtprozesses ab. In diesem Fall wird in keinem der drei Experimente ein großer primärer KIE beobachtet werden, weil der Schritt der C-H-Bindungsspaltung reversibel ist. Des Weiteren wird in Experiment A, das nur relative Geschwindigkeiten misst, kein Isotopeneffekt beobachtet, weil der Schritt der C-H-Bindungsspaltung erst nach dem RDS erfolgt. Allerdings könnte in den Experimenten B und C, die Produktverteilungen messen, ein kleiner Isotopeneffekt beobachtet werden, weil der Austausch einer C-H- gegen eine C-D-Bindung die Gleichgewichtskonzentration der Spezies verändern kann, die im produkt- oder selektivitätsbestimmenden Schritt (jedoch nicht im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt) reagiert (wie es für die Reaktionskoordinate 4 in Abbildung 1 beschrieben ist).

Die obigen Analysen können auf katalytische Reaktionen angewendet werden, aber man muss sich dabei der Unterschiede zwischen katalytischen und stöchiometrischen Reaktionen bewusst sein. Katalytische Reaktionen verlaufen unter stationären Bedingungen, unter denen die Reaktionsgeschwindigkeiten (nicht die Geschwindigkeitskonstanten) der einzelnen Reaktionsschritte gleich sind. Auf dieser Grundlage wurde argumentiert,^[10] dass es keinen einzelnen Schritt gibt, der „geschwindigkeitsbestimmend“ wäre, obwohl die IUPAC-Definition des „geschwindigkeitskontrollierenden Schrittes“^[7] die Verwendung dieses Begriffs in einem solchen Kontext nicht ausschließt. Jedenfalls wird der Übergangszustand mit der größten Gesamtänderung der freien Enthalpie oftmals als „umsatzlimitierender“ oder „umsatzbestimmender“^[10] Übergangszustand (TDTS; turnover-determining transition state) bezeichnet, und der mikroskopische Schritt, der mit dem TDTS verbunden ist, wird oft der „umsatzlimitierende Schritt“ genannt.^[11] Gleichmaßen wird dasjenige Intermediat, das in der höchsten Konzentration vorliegt, als Ruhezustand oder „umsatzlimitierendes Intermediat“^[10] des Katalysezyklus gesehen. Es ist auch wichtig anzumerken, dass der Startpunkt jedes Katalysezyklus energetisch niedriger liegt als der des vorangehenden Zyklus, und zwar um einen Betrag gleich der Änderung der freien Reaktionsenthalpie (ΔG_R).^[10] Da sich die Konzentrationen der Reaktanten und Produkte mit der Zeit ändern, kann mit fortschreitender Reaktion schließlich auch der umsatzbestimmende Schritt wechseln. Diese zusätzlichen Komplexitäten müssen bei der Analyse katalytischer Reaktionen berücksichtigt werden. Diese Merkmale einer katalytischen Reaktion erlauben es aber nicht, aus der Beobachtung eines primären KIE, der in einem Experiment B oder C ermittelt wurde, auf eine C-H-Bindungsspaltung im umsatzbestimmenden Schritt eines Katalysezyklus zu schließen.

Um dies zu verdeutlichen, betrachten wir den vereinfachten Katalysezyklus in Abbildung 2. Die einzelnen Reaktionsschritte entsprechen denjenigen in der Reaktionskoordinate 2, wobei der zweite Reaktionsschritt die C-H-Bindungsspaltung ist. Im Szenario von Abbildung 2 ist Schritt 1

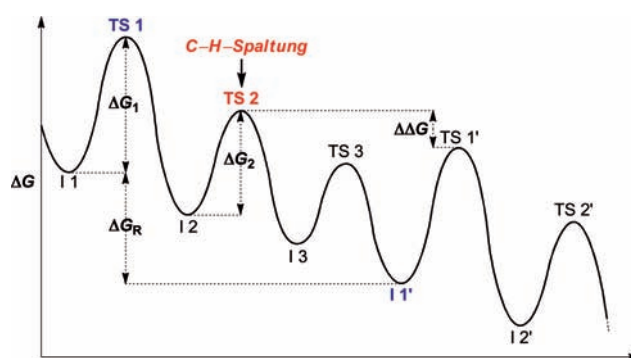
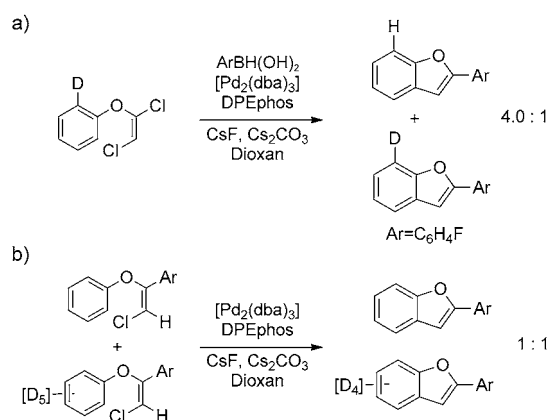


Abbildung 2. Katalysezyklus mit einer schnellen irreversiblen C-H-Bindungsspaltung. I = Intermediat, TS = Übergangszustand.

umsatzbestimmend, weil der zugehörige Übergangszustand (TS1) die größte Änderung der freien Energie (ΔG_1) erfordert. Der Ruhezustand des Zyklus ist das Intermediat, das diesem Schritt vorausgeht (I1), weil es die energetisch niedrigste Spezies vor dem TDTS ist.

Da die Energiebarriere für Schritt 1 deutlich größer ist als die für Schritt 2 ($\Delta G_1 \gg \Delta G_2$), der die C-H-Bindungsspaltung beschreibt, hat die Geschwindigkeitskonstante von Schritt 2 nur einen geringen Einfluss auf die Gesamtreaktionsgeschwindigkeit.^[10] In diesem Fall würde man in Experiment A keinen signifikanten KIE beobachten, weil diejenige Geschwindigkeitskonstante, die vom Vorhandensein von H oder D abhängt, nur geringfügig zur Gesamtreaktionsgeschwindigkeit beiträgt. Damit würde man aus Experiment A richtigerweise folgern, dass die C-H-Bindungsspaltung nicht im TDTS (d.h. TS1) stattfindet. Allerdings ist die C-H-Bindungsspaltung irreversibel (die Energiebarriere für die Rückbildung von I2 aus I1' ist größer als die Energiebarriere für die Umwandlung von I1' zu I2'), und aus diesem Grund werden die Experimente B und C einen KIE-Wert von der Größe eines primären KIE ergeben, *auch wenn die C-H-Bindungsspaltung nur geringfügig zur Gesamtreaktionsgeschwindigkeit beiträgt.*

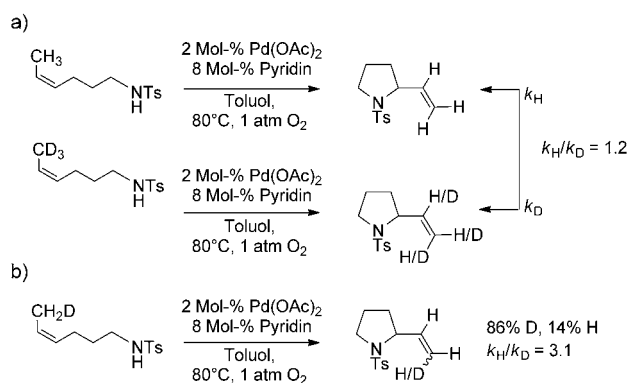
Es wurden tausende von kinetischen Isotopeneffekten gemessen,^[3] und hunderte von KIE-Werten wurden während mechanistischer Studien von Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen ermittelt.^[6] Dieser Essay soll in erster Linie das Bewusstsein dafür schärfen, welche Faktoren bei der Planung eines Experiments zur Messung eines KIE zu berücksichtigen sind und welche Vorsichtsmaßnahmen man bei der Interpretation der Daten treffen muss – eine umfassende Bestandsaufnahme von Beispielen und Anwendungen von KIE-Messungen liegt deshalb außerhalb des Rahmens dieses Essays. Ein Übersichtsartikel über KIE-Messungen in Reaktionen metallorganischer Hydride und C-H-Bindungsaktivierungen ist vor einigen Jahren veröffentlicht worden.^[6b,12] Um aber zumindest die wesentlichen Punkte zu illustrieren, die in diesem Essay angesprochen wurden, haben wir vier Ergebnisse aus kürzlich veröffentlichten Beiträgen ausgewählt, die die Unterschiede in den KIE-Werten zeigen, die aus verschiedenartigen Experimenten zu katalytischen Reaktionen erhalten werden können.



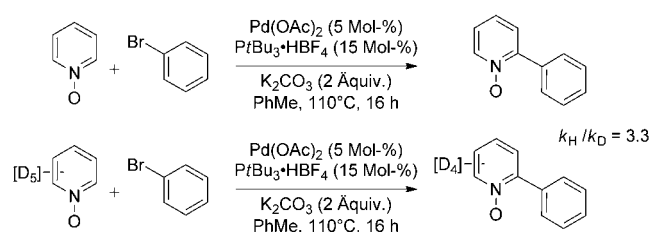
Schema 2. Vergleich der KIE-Werte aus intramolekularen und intermolekularen Konkurrenzexperimenten nach Geary und Hultin.^[13]

Das erste Beispiel ist eine intramolekulare direkte Arylierung eines Arens mit einem Vinylchlorid unter Bildung eines Benzofurans.^[13] Wie Schema 2a zeigt, liefert die Reaktion eines Substrats, das ein Deuteriumatom in der *ortho*-Position enthält, einen k_H/k_D -Wert von 4.0. Viele Autoren haben aus ähnlichen intramolekularen Konkurrenzexperimenten gefolgert, dass die C-H-Bindungsspaltung im geschwindigkeits- oder umsatzbestimmenden Schritt stattfindet. Lässt man allerdings eine Mischung der beiden in Schema 2b gezeigten Substrate (von denen das eine vollständig am Ring deuteriert ist) in der aktiven *ortho*-Position reagieren, so erhält man einen k_H/k_D -Wert von 1. Dieses Experiment zeigt, dass die C-H-Bindungsspaltung nicht im umsatzbestimmenden Reaktionsschritt erfolgen kann. Stattdessen findet die C-H-Bindungsspaltung nach der irreversiblen oxidativen Addition der C-Cl-Bindung statt.

Ein zweites Beispiel ist eine palladiumkatalysierte allylische Aminierung.^[14] Wie Schema 3a zeigt, liefert ein intramolekulares Konkurrenzexperiment einen geringen, vielleicht sekundären Isotopeneffekt, während das partiell markierte Substrat in Schema 3b einen größeren, primären Isotopeneffekt ergibt. Die Daten belegen, dass die C-H-Bindungsspaltung (durch Eliminierung des β -ständigen Wasserstoffs) kein Bestandteil des umsatzbestimmenden Schrittes sein kann.



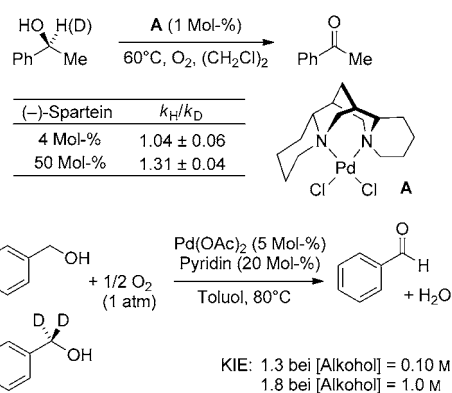
Schema 3. Vergleich der KIE-Werte aus intramolekularen und intermolekularen Konkurrenzexperimenten nach Stahl et al.^[14]



Schema 4. Messung des KIE durch zwei parallele Reaktionen nach Fagnou et al.^[15]

Ein drittes Beispiel^[15] verrät uns, welche Art von Experiment wir durchführen müssen, um festzustellen ob die C-H-Bindungsspaltung der umsatzbestimmende Schritt in einer direkten Arylierungsreaktion ist. In der in Schema 4 dargestellten Reaktion von Brombenzol mit Pyridin-*N*-oxid sind mehrere Schritte auszumachen, die geschwindigkeitsbestimmend sein könnten: eine oxidative Addition, eine C-H-Bindungsspaltung oder eine reduktive Eliminierung. Hätten die Autoren den Isotopeneffekt anhand einer intermolekularen Konkurrenzreaktion zwischen Pyridin-*N*-oxid und $[D_5]$ Pyridin-*N*-oxid oder anhand einer intramolekularen Konkurrenzreaktion mit 2-Deuteropyridin-*N*-oxid gemessen, so hätte das Ergebnis zwar aufgedeckt, ob im Verlauf der Reaktion eine C-H-Bindungsspaltung auftritt, aber nicht, ob diese C-H-Bindungsspaltung im umsatzbestimmenden Schritt erfolgt. (Ein Vergleich der Isotopeneffekte aus diesen beiden Experimenten wurde genutzt, um zwischen der irreversiblen C-H-Bindungsspaltung und der irreversiblen Bindung eines Arens im Schritt der C-H-Funktionalisierung einer katalytischen Carboaminierung zu unterscheiden.)^[9b] Stattdessen also ermittelten die Autoren die Geschwindigkeitskonstanten in zwei separaten Reaktionen, einmal mit Pyridin-*N*-oxid und einmal mit $[D_5]$ Pyridin-*N*-oxid. Der KIE von 3.3, der aus diesem Vergleich erhalten wurde, zeigte dann, dass die C-H-Bindungsspaltung im umsatzbestimmenden Schritt stattfand.

Andere Beispiele zeigen, welche Tücken lauern können, wenn Schlussfolgerungen aus einem kinetischen Isotopeneffekt gezogen werden, der unter einem einzelnen Satz von Bedingungen gemessen wurde. Zum Beispiel zeigte der KIE für die Oxidation von protonierten/deuterierten Benzylalko-



Schema 5. Messung des KIE bei unterschiedlichen Konzentrationen der Reaktanten nach a) Sigman et al.^[16] und b) Steinhoff und Stahl.^[17]

holen (Schema 5), dass das Auftreten oder Fehlen eines messbaren KIE und die Größe des gemessenen KIE von der Konzentration der Spartein-Base^[16] oder der Konzentration des Alkohols abhängen kann.^[17] Es muss also das richtige Experiment gewählt werden, und dieses Experiment sollte entweder unter verschiedenen Reaktionsbedingungen durchgeführt werden, oder unter den Bedingungen des Systems, über das man sich mechanistische Informationen zu gewinnen erhofft.

Zusammenfassend haben wir in diesem Essay die Limitierungen einiger der gebräuchlichsten Experimente zur Messung kinetischer Isotopeneffekte bei C-H-Bindungsfunktionalisierungen in Erinnerung gerufen. Insbesondere haben wir gezeigt, dass dasjenige KIE-Experiment, aus dem geschlossen werden darf, dass die C-H-Bindungsspaltung im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt einer Reaktion auftritt, darin besteht, die Geschwindigkeiten oder Geschwindigkeitskonstanten zweier unabhängiger Reaktionen mit zwei Substraten zu messen, von denen das eine eine C-H-Bindung und das andere eine C-D-Bindung enthält. Wir hoffen, dass diese Diskussion bei der Auswahl der richtigen Experimente hilft, wenn ermittelt werden soll, ob eine C-H-Bindungsspaltung im „geschwindigkeitsbestimmenden“^[7] oder „umsatzbestimmenden“^[10] Schritt einer metallkatalysierten C-H-Bindungsfunktionalisierung stattfindet.

Eingegangen am 18. Oktober 2011

Online veröffentlicht am 5. März 2012

Übersetzt von Dr. Harald Schwarz, Leipzig

- [1] E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, **2006**.
- [2] a) K. B. Wiberg, *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 713–743; b) C. J. Collins in *Adv. Phys. Org. Chem.*, Bd. 2 (Hrsg.: V. Gold), Academic Press, New York, **1964**, S. 1–91; c) R. P. Bell, *Chem. Soc. Rev.* **1974**, *3*, 513–544; d) T. Giagou, M. P. Meyer, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10616–10628; e) J. P. Klinman, *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, *23*, 606–612.
- [3] Eine Suchabfrage im ISI Scifinder lieferte mehr als 3000 Veröffentlichungen mit dem Begriff „kinetic isotope effect“ im Abstract.
- [4] a) F. H. Westheimer, *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 265–273; b) H. Kwart, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 401–408.
- [5] a) *C–H Bond Activation*, Bd. 292 (Hrsg.: J.-Q. Yu, Z. Shi), Springer, Berlin, **2010**; b) I. A. I. Mkhaliid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890–931; c) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169; d) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624–655; e) O. Daugulis, H. Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074–1086; f) A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439–2463; g) B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, T. A. Mobley, T. H. Peterson, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154–162.
- [6] a) M. Gómez-Gallego, M. A. Sierra, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4857–4963; b) W. D. Jones, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 140–146.
- [7] Das IUPAC Gold Book fasst die Begriffe „geschwindigkeitsbestimmender Schritt“ („rate-determining step“) „geschwindigkeitslimitierender Schritt“ („rate-limiting step“) und „geschwindigkeitskontrollierender Schritt“ („rate-controlling step“) als synonym auf (<http://old.iupac.org/goldbook/R05140.pdf>). Letztgenannter Begriff ist folgendermaßen definiert: „Ein geschwindigkeitskontrollierender Schritt in einer Reaktion, die sich aus einer Abfolge von Reaktionen zusammensetzt, ist eine Elementarreaktion, deren Geschwindigkeitskonstante einen starken Einfluss – stärker als derjenige irgendeiner anderen Geschwindigkeitskonstante – auf die Gesamtgeschwindigkeit ausübt.“
- [8] Das IUPAC Gold Book definiert den „produktbestimmenden Schritt“ wie folgt (<http://old.iupac.org/goldbook/P04862.pdf>): „Derjenige Schritt einer stufenweisen Reaktion, in dem die Produktverteilung festgelegt wird. Der produktbestimmende Schritt kann identisch mit dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt auf der Reaktionskoordinate sein oder nach diesem auftreten.“
- [9] Zwei Beispiele: a) S. N. Brown, A. W. Myers, J. R. Fulton, J. M. Mayer, *Organometallics* **1998**, *17*, 3364–3374; ein aktuelles Beispiel: b) P. A. Sibbald, C. F. Rosewall, R. D. Swartz, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15945–15951.
- [10] S. Kozuch, S. Shaik, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 101–110.
- [11] Zu einer Definition des „umsatzlimitierenden Schritts“: B. Bosnich, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 667–674.
- [12] R. M. Bullock in *Transition Metal Hydrides* (Hrsg.: A. Dedieu), VCH, New York, **1992**, S. 263–307.
- [13] L. M. Geary, P. G. Hultin, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5563–5573.
- [14] X. Ye, G. Liu, B. V. Popp, S. S. Stahl, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1031–1044.
- [15] H. Y. Sun, S. I. Gorelsky, D. R. Stuart, L.-C. Campeau, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8180–8189.
- [16] J. A. Mueller, D. R. Jensen, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8202–8203.
- [17] B. A. Steinhoff, S. S. Stahl, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4179–4181.