

Elektrospray-Massenspektrometrie: ein umgekehrtes Periskop zur Erforschung von Reaktionsmechanismen in Lösung

Claudio Iacobucci, Samantha Reale und Francesco De Angelis*

Analysemethoden · Homogene Katalyse ·
Massenspektrometrie · Mehrkomponentenreaktionen ·
Reaktionsmechanismen

So wie man in einem U-Boot Objekte oberhalb der Wasseroberfläche mit einem Periskop erfassen kann, so kann man die Elektrospray-Massenspektrometrie (ESI-MS) als eine Art umgekehrtes Periskop auffassen, um an der Gas/Flüssig-Schnittstelle gelöste Verbindungen auf ihre chemische Zusammensetzung hin zu analysieren. Ziel ist es, Zwischenstufen in chemischen Umsetzungen, die sich anderweitig der Charakterisierung entziehen und für den Ablauf der Reaktion entscheidend sind, zu identifizieren und strukturell zu charakterisieren. Anhand von ausgewählten aktuellen Publikationen werden in diesem Kurzaufsatz die ESI-MS-Techniken erläutert, die derzeit zur Erforschung von Zwischenstufen in homogenen chemischen Reaktionen in Lösung eingesetzt werden.

1. Einleitung

Chen und Mitarbeiter haben vor etwa 20 Jahren in dieser Zeitschrift die Elektrospray-Massenspektrometrie (ESI-MS) als eine Schlüsseltechnologie vorgestellt, um in homogen katalysierten Reaktionen chemische Einheiten und metallorganische komplexe Zwischenstufen, die sonst schwer zu erfassen sind, zu identifizieren und zu charakterisieren.^[1a] Etwas später veröffentlichte die gleiche Gruppe eine Arbeit, in der mittels geladener Substratderivate in einer katalytischen Reaktion Zwischenstufen und aktive Spezies durch ESI-MS nachgewiesen wurden.^[1b] Seither wurde und wird zunehmend die ESI-MS in einer ganzen Reihe von maßgeblichen Arbeiten als Instrument beschrieben, um grundlegende Reaktionsabläufe wichtiger chemischer Umsetzungen detailliert zu untersuchen.^[2–4] Das Ionsisations-Elektrosprayverfahren (ESI) dient hierbei als Schnittstelle zwischen der Reaktion in Lösung und der Gasphase, indem es Ionen und ionisierbare Spezies aus der Lösung in die Gasphase überführt. Dort werden sie dann untersucht.

Die ESI-MS entfaltet hierbei ein zweifaches Potenzial:

- 1) Die Zusammensetzung der Reaktionsmischung kann zeitlich verfolgt werden, indem Ionen oder ionisierbare Zwischenverbindungen aus der Lösung „herausgefischt“ werden. Unter besonders guten Bedingungen kann man kurzlebige, aber entscheidende Zwischenstufen, die nur in geringer Konzentration vorkommen, aus der Reaktionslösung in die Gasphase überführen. Dort sind sie immun gegenüber bimolekularen Reaktionen und deshalb leichter zu beobachten.
- 2) Die Reaktivität von ionischen oder ionisierbaren Zwischenstufen kann in der Gasphase durch Strukturstudien erforscht werden.

Im Prinzip lassen sich alle Reaktionen in Lösung durch ESI-MS untersuchen, einschließlich komplexer Reaktionen mit mehreren Reaktionspartnern,^[5] metallorganischer Umsetzungen,^[6] Polymerisationen und anorganischer Reaktionen. Selbst Reaktionsmischungen, die sauerstoff- und feuchtigkeitsempfindlich sind, lassen sich ohne Einfluss auf die chemische Reaktion *in situ* analysieren.^[7] Darüber hinaus kann die Technik auch auf nichtionisierbare Spezies erweitert werden. An solche Verbindungen bringt man ionische „Tags“ an und zieht sie somit aus der Lösung für die weitere Untersuchung heraus.^[8] Das Potenzial der Technik kann auch durch Kombinationen mit MS, Ionenmobilitäts- und Ionenspektroskopie^[9] sowie theoretischen Studien erweitert werden.^[10,11]

In diesem Kurzaufsatz werden wir die wichtigsten aktuellen Forschungsarbeiten vorstellen, die durch Auffangen von Zwischenprodukten mit ESI-MS neue Erkenntnisse zum

[*] Dr. C. Iacobucci, Dr. S. Reale, Prof. F. De Angelis
Dipartimento di Scienze Fisiche e Chimiche Università dell'Aquila
Via Vetoio, Coppito, 67100 L'Aquila (Italien)
E-Mail: francesco.deangelis@univaq.it

Mechanismus organischer Reaktion erbrachten. Beschrieben werden die verschiedenen Methoden, ihre jeweiligen Möglichkeiten und ihr weiteres Potenzial in Kombination mit den oben genannten Techniken.

2. Kein Grund zur Skepsis

Historisch gilt die ESI-MS für mechanistische Untersuchungen als weniger zuverlässig als Standardanalysen in der kondensierten Phase. Dass man der ESI-MS weniger zutraut, hat drei Gründe: 1) Die massenspektrometrische Analyse läuft in der Gasphase ab; 2) nur geladene Spezies können untersucht werden; 3) auch wenn die ESI als schonende Ionisierung gilt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ursprungszusammensetzung einer komplexen Reaktionsmischung verändert wird.^[7,11] Tatsächlich läuft die Ionisierung innerhalb von Mikrotröpfchen ab, die am ESI-Sprühkopf durch das Anlegen von Hochspannung erzeugt werden. Diese Tröpfchen werden im Niederdruck beschleunigt und im heißen Stickstoffstrom vernebelt, um das Lösungsmittel auszutreiben. Der Gesamtprozess ist nahezu adiabatisch. Erst am Ende, kurz vor dem Übergang zum Hochvakuum, kann man den Lösungsmittelpunkt als vollständig ansehen, und die Gasphase enthält nur noch die reinen Ionen. Also müssen im Prinzip für ein Monitoring die geladenen und ionisierbaren molekularen Spezies aus der Lösung während des Reaktionsablaufs herausgefischt werden. Unter den geladenen Spezies, die in die Gasphase überführt werden, befinden sich auch die Reaktionsintermediate.^[2a,12] Während der Verdampfung ändert sich jedoch durch die Konzentrierung der Lösung der pH-Wert, was möglicherweise Auswirkungen auf die reaktiven Spezies der ursprünglichen Probe hat.^[4,13a] Diese Bedenken sind absolut berechtigt und müssen sehr sorgfältig in die Auswertung mechanistischer ESI-MS-Studien einbezogen werden. Tatsächlich steht aber auch außer Frage, dass die ESI-MS-Daten die chemische Zusammensetzung in Lösung dennoch korrekt wiedergeben können.^[2a,7,11,12] Erst kürzlich wurden sehr elegante Verfahren entwickelt, mit denen man zeigen kann, inwieweit die Zwischenprodukte in der Lösung mit den Ionen, die in die Gasphase für die Massenspektrometrie transferiert wurden, übereinstimmen.^[7]

2.1. Entwicklung einer effizienten Echtzeitüberwachung

In der Regel wird für die Bestimmung der Zusammensetzung der Reaktionsmischung während einer Reaktion eine Offline-ESI-MS-Technik eingesetzt. An verschiedenen Zeitpunkten der Reaktion werden aus der Lösung Proben genommen. Jede Probe wird sofort verdünnt, direkt in die ESI injiziert und analysiert. Diese klassische Methode kann aber keine absolut korrekten Daten erbringen, denn die Reaktionszeit kann man insbesondere wegen der Verdünnung nicht ganz exakt bestimmen. Darüber hinaus kann man infolge der Totzeit bei der Probenentnahme und Weiterverarbeitung nicht ganz am Anfang der Reaktion beginnen, also genau beim Zusammengießen und Mischen aller Reaktionspartner.



Samantha Reale graduierte 1996 mit einem Master in Biologie an der Universität L'Aquila und promovierte 2002 in Chemie an der Universität Rom „Tor Vergata“ bei F. De Angelis. Für ihre weitere Forschung an der Universität L'Aquila bei F. De Angelis untersucht sie derzeit den Mechanismus von organischen Reaktionen mit ESI-MS- und Ionenspektroskopie.



Claudio Iacobucci erhielt 2010 den Bachelor an der Universität L'Aquila bei I. Daidone. Nach seinem Master in Chemie an gleicher Stelle 2012 promoviert er derzeit bei F. De Angelis. Seine Forschung gilt mechanistischen Untersuchungen organischer Reaktionen mit ESI-MS und Ionenspektroskopie.



Francesco De Angelis graduierte 1974 mit Master an der Universität Rom „La Sapienza“. 1981 forschte er für ein Jahr bei D. H. Williams als Gastwissenschaftler an der Cambridge University. Er begann seine Forschungskarriere an der Universität Rom und wechselte dann an die Fakultät der Universität L'Aquila als Professor für organische Chemie. Seine Forschungsinteressen sind organische Reaktionen, Naturstoffe und Massenspektrometrie organischer Verbindungen.

Bessere Ergebnisse bringen Online-Analysen mit einem Mikroreaktor, der direkt an eine Elektrospray-Anlage gekoppelt ist.^[3] Dadurch und mit ähnlichen Verfahren^[14] wird die Totzeit bis zur Analyse so stark verkürzt, dass man die Analysezeitpunkte während der Reaktion exakt bestimmen kann.

Den Durchbruch mit hochaufgelösten zeitabhängigen Spektren erzielten McIndoe und Mitarbeiter.^[15] Für ihr kontinuierliches Monitoring der Reaktionsmischung integrierten sie in eine ESI-MS ein einfaches, druckbetriebenes Infusionssystem (PSI). Ein kleiner Überdruck in einem konventionellen Schlenk-Kolben überführt die Reaktionsmischung durch eine kurze PEEK-Kapillare kontinuierlich zum ESI-Sprühkopf (Abbildung 1). Den Überdruck kann ein Inertgas erzeugen, welches zusätzlich auch die luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Spezies schützt (als Druckquelle kann auch ein Gasballon dienen).^[7,13] Zudem ist die Analyse der Reaktionsmischung bei allen Temperaturen möglich, wenn sie nur unterhalb des Siedepunkts des Lösungsmittels liegen. Insbesondere die metallorganische Chemie profitierte von einem solchen direkten Sampling. Ebenfalls war es möglich, die Zu- und Abnahme der jeweiligen Zwischenstufen in Echtzeit zu analysieren und somit sehr rasch genaue kinetische Daten von katalysierten Reaktionen zu gewinnen.^[16]

Mit einem ähnlichen Echtzeitanalysesystem erzielten Cooks und Mitarbeiter herausragende Ergebnisse zu drei

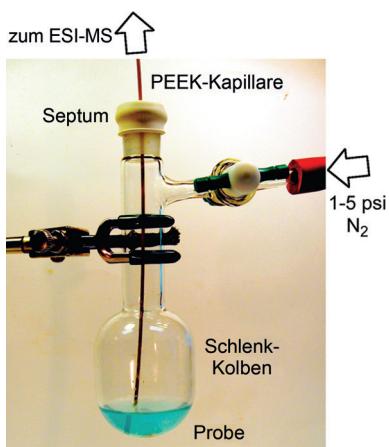


Abbildung 1. Direkte Druckinfusion der Probe in ESI-MS aus einem Schlenk-Kolben.^[15]

wichtigen Reaktionen.^[13a] In einer Pd/C-katalysierten Hydrogenolyse beobachteten sie kurzlebige (ca. 5 s) Zwischenstufen und identifizierten für eine reduktive Aminierung und eine Negishi-Kreuzkupplung jeweils verschiedene Zwischenstufen.

2.2. Isotopenmarkierung

Isotopenmarkierungen, insbesondere als Wasserstoff-Deuterium-Austausch, sind ein unverzichtbares Werkzeug bei der Erforschung von aktiven Proteinstrukturen und den Wechselwirkungen zwischen Proteinen sowie zwischen Protein und Ligand. Auch Reaktionsmechanismen in Gasphasenreaktionen können erforscht werden (was jedoch nicht Thema dieses Kurzaufsatzen ist). Soweit wir wissen, wurde die Isotopenmarkierung für mechanistische Studien in Lösung lediglich zweimal angewendet (siehe unten). Beide Studien halten wir für herausragend konzipiert; sie sind unserer Meinung bahnbrechend für zukünftige Anwendungen.

Der ESI-Sprühvorgang kann Artefakte produzieren. Es können sich unerwünschte, in der Reaktionslösung noch nicht vorhandene Addukte bilden.^[7] Um die Zwischenprodukte in Lösung von den Spezies zu unterscheiden, die sich erst während des ESI-Prozesses bilden, wird ein Äquivalent eines

isotopenmarkierten, voraussichtlich an der Intermediatbildung beteiligten Reaktionspartners in die Reaktionsmischung gegeben. Gleich nach der Zugabe detektiert man zunächst nur ein unmarkiertes Zwischenprodukt, aber nach Einstellung des Gleichgewichts liegt eine 1:1-Mischung von markierten und unmarkierten Spezies vor. Durch das zeitlich unterschiedliche Auftreten von markierten und unmarkierten Intermediaten kann man auf die tatsächlich vorhandenen Zwischenprodukte in der Lösung schließen. Mit einem ähnlichen eleganten Ansatz untersuchten Roithová und Mitarbeiter die Intermediate bei der goldkatalysierten Oxidation von Alkinen^[17] und der goldkatalysierten Addition von Methanol an Alkine.^[18] In beiden Fällen gaben sie einen deuterierten Reaktionspartner, $[D_5]Pyridin-N\text{-oxid}$ oder CD_3OD , in die zu untersuchende Reaktionsmischung. Diese war zuvor schon gerührt und wies entsprechend die MS-Signale der interessierenden Intermediate auf. Indem sich diese MS-Peaks an die der deuterierten Verbindungen anschließen, wurden die gefundenen Zwischenprodukte als diejenigen Spezies nachgewiesen, die wirklich aus der Lösung herausgefischt worden waren. Isotopenstudien dieser Art können auch Erkenntnisse über die Halbwertszeit eines Zwischenprodukts in der Lösung bei bestimmten Reaktionstemperaturen liefern.^[18]

2.3. IRMPD-Spektroskopie

Genau genommen handelt es sich bei der MS-Strukturcharakterisierung in der Gasphase – konventionell als Tandem-MS mit kollisionsinduzierter Dissoziation (CID) ausgeführt – um einen indirekt spekulativen Prozess, bei dem die Zusammensetzung der produzierten Ionen gemessen wird.^[12b, 19] Obwohl die auf diese Weise implizierte Struktur in der Regel als chemisch plausibel anerkannt ist, ist es nicht immer möglich, anhand des betrachteten Ions vollständig auf die zugrundeliegende Verbindung mit atomarer Genauigkeit zu schließen. Dies gilt insbesondere für metallorganische Spezies sowie für energiereiche Reaktionsintermediate. Heutzutage bietet sich die Infrarot-Multiphoton-Dissoziations(IRMPD)-Massenspektrometrie an, um an die strukturellen Informationen zu gelangen, die für mechanistische Untersuchungen unabdingbar sind (Abbildung 2).^[9]

Zwei europäische Einrichtungen, FELIX^[20] in den Niederlanden und die französische CLIO,^[21] haben jeweils Mas-

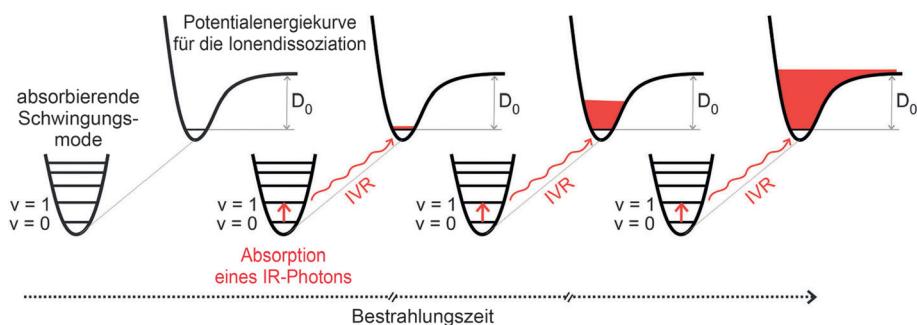


Abbildung 2. Infrarot-Multiphoton-Dissoziationspektroskopie: Abfolge von Anregungs- und Relaxationszyklen (IVR = interne Schwingungsrückverteilung).^[9]

senspektrometer mit Freie-Elektronen-Lasern (FEL) als Infrarotlichtquellen entwickelt, die die Strukturinformationen durch Fouriertransformation-Ionenzyklotronresonanz (FTICR) gewinnen. In diesen höchst innovativen Instrumenten wird der FEL-Infrarotstrahl durch ein Fenster auf die zu untersuchenden Ionen gerichtet. Die Ionen wurden zuvor in der ICR-Zelle des Massenspektrometers eingefangen.

Mit den wellenlängenabhängigen IRMPD-Experimenten erhält man Schwingungsspektren von Ionen, z.B. von möglichen Reaktionsintermediaten in der Gasphase. Diese Art der Infrarotspektroskopie findet immer größere Anwendung und wird mit quantenmechanischen Rechnungen kombiniert, um die Strukturen von Ionen in der Gasphase mit zuvor unerreichter Genauigkeit zu charakterisieren.^[22] Untersuchungsobjekte sind insbesondere solche Spezies aus einer Reaktionsmischung, die sich anderen Analysemethoden entziehen.^[9]

Die IRMPD-Spektroskopie hat der MS eine neue Dimension hinzugefügt. Isomere Verbindungen können nun mit weit besserer Selektivität identifiziert werden. Inwiefern mechanistische Studien von dieser Technik profitieren, insbesondere bei mehreren möglichen metallorganischen Isomeren entlang einer Reaktionsroute oder bei intramolekularen Umlagerungen, ist Thema eines jüngeren Übersichtsartikels.^[9] Führend auf dem Gebiet ist die Gruppe um Roothová. Unlängst charakterisierte sie in einer IRMPD-Studie zur rutheniumkatalysierten C-C-Kupplung von Phenylacetylen und Pyridin mehrere Komplexe als Reaktionszwischenstufen.^[23] Demnach isomerisiert Phenylacetylen, dessen Dreifachbindung an Ruthenium kordiniert ist, zu Vinyliden. Dass zwei isobare Zwischenstufen nebeneinander vorkommen (d.h. das zuvor nicht nachgewiesene π -Addukt und Vinyliden als Produkt), folgerten die Autoren aus dem IR-Spektrum des entsprechenden Ions $[\text{RuCp}(\text{PPh}_3)(\text{Py})(\text{PhCCH})]^+$, in dem beide diagnostischen $=\text{C}-\text{C}$ - und $\text{C}\equiv\text{C}$ -Streckschwingungsbanden enthalten waren (Abbildung 3). Offenbar lassen sich die mittels ESI-MS nachgewiesenen Ionen in der Regel durch CID und IRMPD-Spektroskopie vollständig charakterisieren. Man kann herausfinden, ob eine bestimmte, theoretisch vorhergesagte Spezies tatsächlich eine Zwischenstufe der Reaktion ist. Allerdings sind diese Einrichtungen, die FEL-Infrarotquellen und FTICR-Massenspektrometer kombiniert haben, nicht ohne Weiteres zugänglich. Aus eigener Erfahrung können wir jedoch sagen, dass beide europäische Einrichtungen Projekte von anderen Forschungsgruppen annehmen und dass die Ergebnisse den Aufwand absolut wert sind.

2.4. Bestimmung der intrinsischen Enantioselektivität

Aufbauend auf den grundlegenden Arbeiten der Gruppen von Horeau,^[24] Finn^[25] sowie Chen und Hinderling,^[1, 26, 27] arbeitet die Gruppe von Pfaltz seit ungefähr zehn Jahren an ESI-MS-Screenings, um chirale Katalysatoren für die verschiedensten enantioselektiven Reaktionen zu identifizieren.^[28] Massemarkierte quasienantiomere Substrate werden eingesetzt, mit denen das Enantiomerenverhältnis von Zwischenprodukten bei der Katalyse bestimmt werden kann,

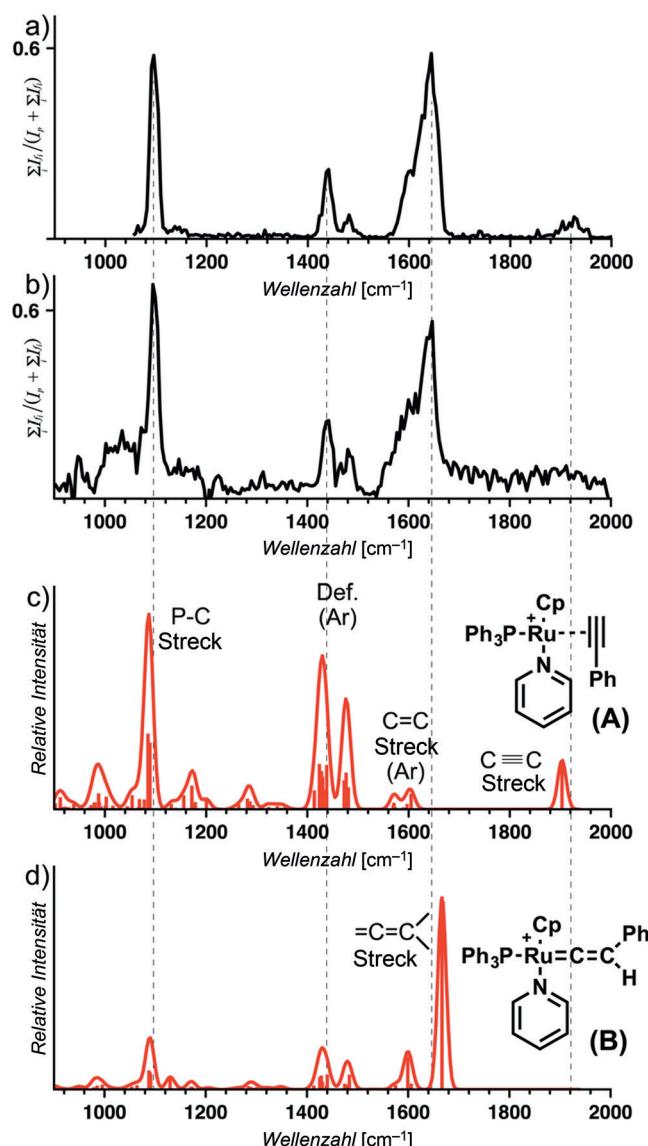


Abbildung 3. IRMPD-Spektren von masseselektierten Komplexen $[\text{RuCp}(\text{PPh}_3)(\text{Py})(\text{PhCCH})]^+$ aus einer Reaktionsmischung unter a) harischen und b) schonenden Ionisierungsbedingungen. Theoretische Spektren der Isomere A (c) und B (d) von $[\text{RuCp}(\text{PPh}_3)(\text{Py})(\text{PhCCH})]^+$.^[23]

sofern deren zugehörige Signale im ESI-MS-Spektrum sichtbar sind (Abbildung 4).^[31b] Pfaltz und Mitarbeiter konnten zeigen, dass das Peakverhältnis der transienten quasienantiomeren Zwischenstufen im ESI-MS-Spektrum den Enantiomerenüberschuss der Gesamtreaktion widerspiegelt. Diese transienten Zwischenstufen bilden sich direkt vor dem Reaktionsschritt, der die Enantioselektivität festlegt. Mit dieser Technik könnte man also Informationen über die intrinsische Enantioselektivität eines Katalysators gewinnen.^[29] Umgekehrt kann man auch für eine gegebene Reaktion den Reaktionsmechanismus herausfinden, indem man mit einem massemarkierten quasienantiomeren Reaktionspartner chirale Zwischenprodukte durch ESI-MS voneinander differenziert. Stimmt das Mengenverhältnis dieser Zwischenprodukte mit dem experimentell bestimmten Enantiomeren-

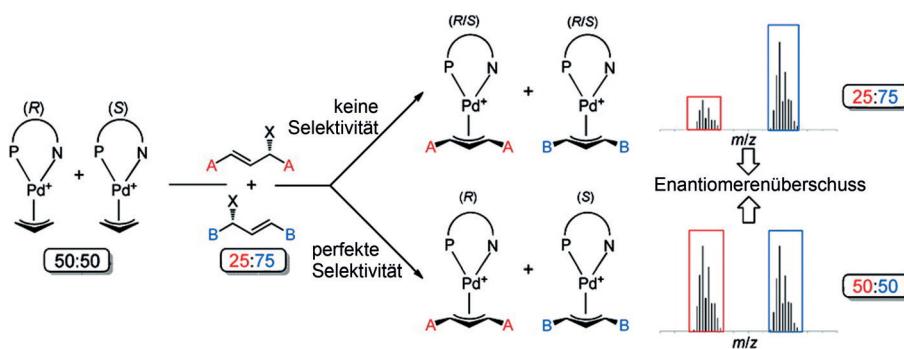


Abbildung 4. Prinzip der MS-Methode nach Pfaltz zum Screening chiraler Katalysatoren auf ihre Enantioselektivität.^[31b]

überschuss des chiralen Produkts überein, kann man davon ausgehen, dass die durch ESI-MS nachgewiesenen Spezies reale Zwischenprodukte sind, die am enantioselektivitätsbestimmenden Schritt beteiligt sind. Bestärkt wurde diese Schlussfolgerung durch die Anwendung der Pfaltz-Screeningmethode auch auf die Rückreaktion, deren Enantioselektivität ebenfalls durch ESI-MS bestimmt wurde.^[30] Tatsächlich teilen sich die Vorwärts- und die Rückreaktion nach dem Prinzip der mikroskopischen Reversibilität den gleichen Übergangszustand. Demnach ist es möglich, die quasienantiomeren Endprodukte mit dem gleichen chiralen Katalysator zu behandeln, mit dem sie hergestellt wurden, und somit die Reaktionsprodukte der Rückreaktion nachzuweisen. Wegen der hohen Empfindlichkeit der ESI-MS-Methode können die Zwischenprodukte in der Rückreaktion selbst dann noch nachgewiesen werden, wenn sie in nur geringer Konzentration vorkommen. Auch für die Rückreaktion, so wurde gezeigt, spiegelt die Enantioselektivität des Katalysators sich im Signalverhältnis der Intermediate im ESI-MS-Spektrum wider. Die Pfaltz-Methode wurde erfolgreich auf die allylische Substitution,^[31] die metall- und organokatalytische Diels-Alder-Reaktion^[32] und auf die Michael-Addition angewendet.^[33] Um das gesamte Anwendungsspektrum der Methode zu demonstrieren, müssen jedoch noch mehr Studien unternommen werden.

3. Mehrkomponentenreaktionen

In diesem Abschnitt erläutern wir die neuesten mechanistischen Studien zu Mehrkomponentenreaktionen (MCRs) durch ESI-MS. Der Vollständigkeit halber schließt diese Betrachtung auch organokatalytische Reaktionen mit ein, die den MCRs oft sehr ähnlich sind. MCRs sind Eintopfreaktionen, bei denen mindestens drei Substrate ein komplexes Ensemble bilden und in der Regel biologische Aktivität und Atomökonomie vereinen. Eine Katalyse mit Metallen ist meist nicht notwendig, auch wenn manche MCRs durch Übergangsmetalle katalysiert werden. An organokatalytischen Reaktionen sind ebenfalls drei oder mehr organische Substrate beteiligt, von denen jedoch eines nur katalytisch wirksam ist und nicht im Endprodukt auftaucht.

MCRs und organokatalytische Reaktionen lassen sich aus zwei Gründen so erfolgreich mit ESI-MS erforschen: Erstens sind die beteiligten Reagenzien wie Amine, Carbonsäuren,

Phenole, Isocyanide und Carbonylverbindungen in der Regel polar und werden daher leicht in der ESI ionisiert. Auch die erwarteten Zwischenprodukte sind im Allgemeinen ionisch (z.B. das Nitriliumion in der Ugi-Reaktion), sodass die Ionisierungseffizienz hoch ist.^[34] Und zweitens ist die Selektivität der ESI-MS außerordentlich gut und der mögliche Konzentrationsbereich sehr groß, sodass sich die Technik für mechanistische Studien an komplexen mehrstufigen Reaktionen wie MCRs und organokatalytischen Reaktionen anbietet. Da die neueste Instrumentierung einen sehr großen dynamischen Bereich abdeckt, kann man nun die Reaktionspartner und die Reaktionsprodukte, die normalerweise in hoher Konzentration vorliegen, gleichzeitig mit den Zwischenprodukten analysieren, die nur in sehr geringen Konzentrationen vorkommen.

Eberlin und Mitarbeiter haben erstmals 2004 ESI-MS auf die Organokatalyse angewendet. Sie untersuchten die Morita-Baylis-Hillman(MBH)-Reaktion, die durch 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) katalysiert wird und mehrstufig nach einem relativ komplizierten Katalyzyzyklus abläuft.^[35] Neben diesen MBH-Studien, in denen erstmals entscheidende Zwischenstufen abgefangen und charakterisiert wurden, befasste sich eine Reihe von weiteren ESI-MS-Untersuchungen mit noch offenen mechanistischen Fragen bei der MBH-Umsetzung. Hierzu verwendeten Neto und Mitarbeiter in einer neueren Studie ein geladenes Imidazolium-Acrysäurederivat als Reaktionspartner.^[36] Während die Autoren ursprünglich den Nachweis von Intermediaten durch ESI-MS verbessern wollten, charakterisierten sie transiente zwitterionische Spezies und nichtkovalente Addukte. Insbesondere identifizierten sie bei Reaktionen, die durch Thioharnstoff beschleunigt wurden, die dafür verantwortlichen Thioharnstoff-Derivate (Abbildung 5). Demnach leiten zwei Wasserstoffbrücken von Thioharnstoff mit dem Arylsäurederivat die nichtkovalente Organokatalyse ein.

Besonders interessant am MCR-Mechanismus ist die Möglichkeit von mehreren plausiblen Reaktionswegen. So können die Reaktionspartner auf verschiedenen Routen zu einem Endprodukt konvergieren. Ein besonders gutes Beispiel für eine solche Komplexität ist eine neuere Arbeit über die Hantzsch-1,4-Dihydropyridinsynthese (Abbildung 6).^[37] In dieser MCR werden Ammoniak, ein Aldehyd und zwei Äquivalente eines 1,3-Dicarbonyls zu 1,4-Dihydro-2,3,5,6-substituierten Pyridinen verknüpft. Hierfür gibt es sechs verschiedene plausible Reaktionswege.

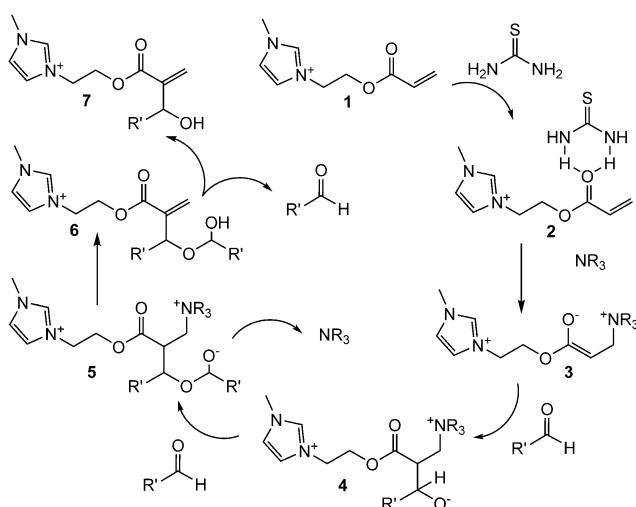


Abbildung 5. Reaktionsschema der Morita-Baylis-Hillman-Reaktion. Die Zwischenstufen 2, 3, 4 und 5 wurden durch ESI-MS identifiziert.^[36]

Eberlin, Garden und Mitarbeiter markierten entweder einen oder beide entscheidenden Reaktionspartner mit einem quartären Ammonium und beobachteten dann die zeitliche Veränderung in der Reaktionsmischung. Auch wenn die Zwischenstufen der Hantzsch-Reaktion ausreichend polar sind, so ist ihre Lösungskonzentration oft zu gering, um sie durch ESI-MS, bei der zusätzlich eine Unterdrückung durch die Ionen in der Matrix eine Rolle spielt, nachzuweisen zu können. Bei der Studie von Eberlin, Garden und Mitarbeitern konnte dieser Matrixeffekt durch die Markierung mit einer Ladung stark verringert werden, sodass eine Reihe von sonst nicht zu erfassenden Reaktionszwischenstufen entlang der möglichen Reaktionswege nachgewiesen werden konnte.

Cooks und Mitarbeiter untersuchten in einer neueren Arbeit, ob die Hantzsch-Reaktion durch ESI selbst beschleunigt werden könnte.^[38] Mittels ESI-MS entdeckten sie in der Reaktionsmischung mehrere der erwarteten Zwischenstufen. In Nanoelektrospray-Experimenten quantifizierten sie die Zwischenstufen offline durch UV- und NMR-Analysen und konnten somit zeigen, dass die Reaktion in den Sprühtröpfchen schneller abließ.

Tatsächlich weiß man, dass viele Reaktionen schneller ablaufen, wenn sie nur ein begrenztes Reaktionsvolumen zur Verfügung haben, was in den geladenen Elektrospray-Tröpfchen der Fall ist.^[4] Man beachte dann, dass sich die MS in solchen Fällen von einem rein analytischen Instrument zu einem präparativen verlagert. Die auf diese Art synthetisierten Produkte können gesammelt und separat charakterisiert werden.

Dies ist möglich, weil man den Sprühstrahl so einstellen kann, dass die Reaktionspartner in der Sprühlösung verstärkt zusammentreffen.^[4,38] Darüber hinaus können säurekatalysierte Reaktionen in den Elektrospray-Mikrotröpfchen mit ihrem begrenzten Raum leichter ablaufen.

Nicht nur die Hantzsch- und MBH-Reaktion, sondern auch viele andere organische Umsetzungen, die über Iminium- oder Enamin-Zwischenstufen ablaufen, wurden von verschiedenen Forschungsgruppen in den letzten Jahren ausführlich untersucht. Roithová und Mitarbeiter konzentrierten sich auf die organokatalytische Reaktionskaskade zwischen einem α,β -ungesättigten Aldehyd und einem Malonsäurederivat zur enantioselektiven Synthese von Cyclopentanringen.^[39] Ein chirales sekundäres Amin kann als Organokatalysator eingesetzt werden, um die Reaktionsmischung mithilfe von ESI-MS überwachen zu können. ESI-MS kann nämlich die Iminiumaddukte effizient erfassen, die sich zuerst durch Kondensation des Amins mit den Reaktions-

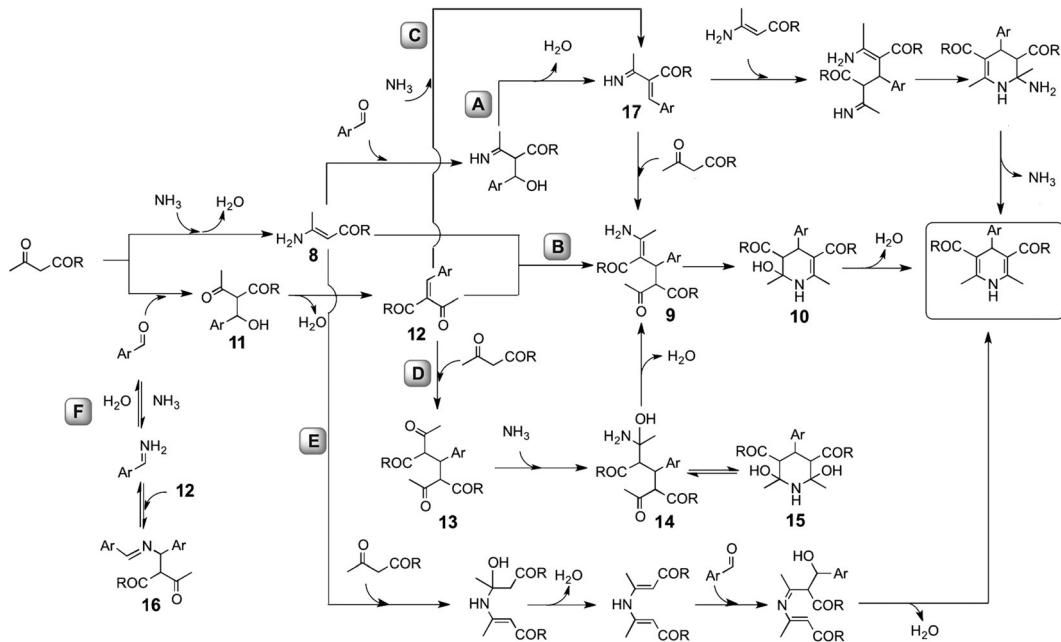


Abbildung 6. Mögliche Reaktionswege (A–F) für den Reaktionsmechanismus der Hantzsch-Reaktion. Die Zwischenstufen 21, 9, 10, 11, 12, 13, 7, 8, 5 und 14 wurden durch ESI-MS identifiziert. Nach den Daten sind B, C und D die vorherrschenden Routen.^[37]

partnern und dann mit dem Produkt bilden. Dadurch kann man die verschiedenen Reaktionszwischenstufen charakterisieren. Durch Tandem-MS-Experimenten hat man dann Einblick in den entscheidenden Ringschlusschritt gewonnen. Vor dem intramolekularen Ereignis bildete sich nur eine sehr kleine Menge an protonierter Zwischenstufe für den Ringschluss, die in der Gasphase isoliert und durch CID für die Charakterisierung aktiviert werden konnte. Mit diesen Nachweisen wurde die Hypothese gestützt, dass im Wesentlichen geeignete neutrale Enamin-Intermediate den Ringschluss eingehen.^[39]

Coelho und Mitarbeiter erforschten die Synthese von verschiedenen Pyrazolonen aus Morita-Baylis-Hillmann-Addukten.^[40] Die Hydrazonium-Zwischenstufen wurden durch ESI-MS abgefangen und der Gesamtreaktionsmechanismus der Pyrazolonbildung durch die Kombination ESI-MS/MS untersucht. Darüber hinaus wurde ein transientes aliphatisches Iminiumion für die Hochtemperaturmethylierung von sekundären Aminen nach Eschweiler-Clarke dokumentiert.^[41] Um hier die geforderten hohen Reaktionstemperaturen zu reproduzieren und dann den Reaktionsmechanismus massenspektrometrisch untersuchen zu können, wurde die Ionisierung mit einer PATI-Anordnung (Papierunterstützte thermische Ionisierung) durchgeführt. Diese Ionisierungstechnik, die unter normalen Umgebungsbedingungen abläuft, ist für massenspektrometrische Studien des Reaktionsmechanismus tatsächlich überaus nützlich. Die Reaktionsmischung wird auf eine geheizte Metallsonde aufgebracht, die als Reaktionsgefäß dient. Ein dreieckiges Stück Filterpapier hilft dabei, die heiße Reaktionslösung zu ionisieren. Mit einem PATI-Aufbau wurden auch Zwischenprodukte von Reaktionen bei Raumtemperatur, wie etwa der Dioxogenierung von verschiedenen Alkenen, identifiziert.^[41]

In einer herausragenden Arbeit haben Wennemers, Pfaltz und Mitarbeiter die organokatalytische konjugierende Addition von Aldehyden an Nitroolefine durch ESI-MS untersucht und dadurch neu aufgerollt.^[33b] Für diese Analyse verwendeten sie eine Serie von H-D-Pro-Pro-Xaa-Tripeptiden, die als effiziente chirale Organokatalysatoren für solche Additionsreaktionen gelten. Nachdem sie mit ESI-MS verschiedene Enamin-Zwischenstufen identifiziert und charakterisiert hatten, schlügen sie einen Reaktionsmechanismus vor, der den Ablauf über ein Enol ausschloss. Anschließend stellten sie von einem α -substituierten Aldehyd markierte Quasienantiomere her, die sie dann mit dem chiralen Tripeptid-Katalysator reagieren ließen. Nach dem Prinzip der Mikroreversibilität läuft in diesem Fall die Rückwärtsreaktion ab, für die die Forscher durch ESI-MS die gleichen transienten Spezies nachwiesen wie zuvor in der Vorwärts-Additionsreaktion. Allerdings stimmte die relative Menge der quasienantiomeren Enamine in der Rückreaktion nicht mit dem Enantiomerenüberschuss der Vorwärtsreaktion überein. Dies deutet stark darauf hin, dass nicht die C-C-Bindungsbildung der enantioselektivitätsbestimmende Schritt in dieser Reaktion ist. Vielmehr muss die letzte Protonierung, nachdem das Enamin an das Olefin addiert hat, der Schritt sein, der den Umsatz bestimmt. Dazu passt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit durch Säurezugabe erhöht wird, und diese ebenfalls die Enantioselektivität der Reaktion beeinflusst.^[33b]

Derzeit gilt als ebenfalls gesichert, dass sich bei der Ugi-Mehrkomponentenreaktion als erstes Zwischenprodukt *in situ* ein Iminiumion bildet. In ihrer ursprünglichen Formulierung werden bei dieser Reaktion (U-4CR) ein Aldehyd, ein Amin, ein Isocyanid und eine Carbonsäure in peptidmetische Produkte umgesetzt. Hierfür wurden zwei konvergente Reaktionswege vorgeschlagen, die jeweils von der *in situ* gebildeten Schiff-Base ausgehen (Abbildung 7). Zwei

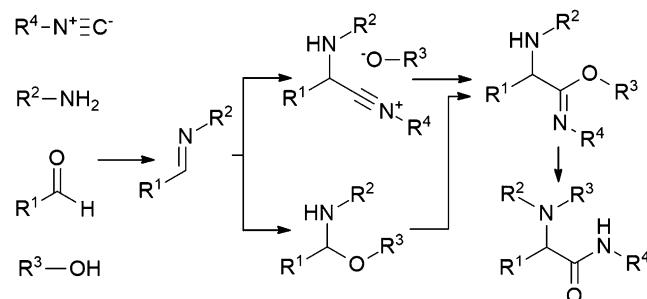


Abbildung 7. Mögliche Reaktionswege für den Reaktionsmechanismus der Ugi- und Ugi-Smiles-Mehrkomponentenreaktion ($R^3 = \text{Acyl}$ für die Ugi-Reaktion, $R^3 = \text{aromatische Reste}$ für die Ugi-Smiles-Reaktion).^[2d]

massenspektrometrische Studien haben sich mit dieser Fragestellung befasst, eine von De Angelis und Mitarbeitern,^[2d] die andere von Eberlin und Mitarbeitern.^[2f] Beide Studien belegen eindeutig ein Nitriliumion als Zwischenstufe (Abbildung 8), das sich beim Abfangen des Iminiumions mit

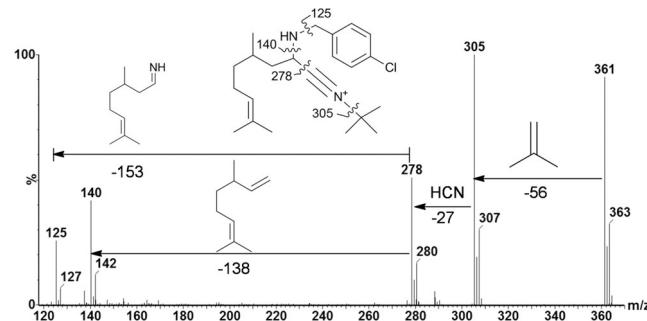


Abbildung 8. ESI(+)-MS/MS der Nitriliumion-Zwischenstufe bei $m/z = 361-363$.^[2d]

Isocyanid bildete. Während De Angelis und Mitarbeiter für die Studie gängige Neutralreagenzien verwendeten,^[2d] setzten Eberlin und Mitarbeiter ein geladenes Amin auf Basis eines Imidazoliumions ein.^[2f] Das gesuchte Nitriliumion markiert genau einen der beiden möglichen alternativen Reaktionswege (Abbildung 7). Auf dem anderen Reaktionsweg wird das Iminiumion von einem Carboxylation zu einem neutralen Halbaminal umgesetzt. Das Hemiaminal konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, weder durch Ladungsmarkierung, noch durch veränderte Reaktionsbedingungen, die diese Bildung fördern sollten.^[2d,f] Daher wurde, in Übereinstimmung mit Rechnungen, der zweite Reaktionsweg verworfen.^[42] Auf ähnliche Weise wurde mit ESI-MS die Smiles-Variante der Ugi-Reaktion untersucht und auch ein Mecha-

nismus über ein Nitriliumion gefunden (Abbildung 5)^[2d] In der Studie zum U-4CR-Mechanismus ohne Ladungsmarkierung wurde argumentiert, dass eine „Ionenangel“ nicht die beste Lösung sein kann, da sich durch die Ladung Thermo- dynamik und Reaktionskinetik verändern, was sich auf die Bildung der Zwischenstufe auswirken müsste.

Die Organokatalyse hat sich daneben auch zu einem leistungsstarken Instrument für die effiziente metallfreie enantioselektive Synthese etabliert. Entsprechend groß ist das Interesse, diejenigen organischen Spezies zu charakterisieren, die während des Katalysezyklus die Chiralität induzieren. Engeser und Mitarbeiter haben unlängst ein ladungsmarkiertes 4-Hydroxy-L-Prolin synthetisiert, um durch ESI-MS die inverse asymmetrische Aldolreaktion zwischen Aldehyden und Diethylketomalonat zu studieren.^[43] Das geladene L-Prolin-Addukt, das sich auf dem Reaktionsweg bildete, ließ sich durch ESI-MS viel besser für die Charakterisierung abfangen als mit anderen Methoden. Dies ermöglichte ein einfaches Monitoring der Reaktion, ohne die Gesamtreaktivität des katalysierten Systems zu beeinträchtigen. Die durch MS charakterisierten Zwischenprodukte stimmten mit dem List-Houk-Mechanismus überein, der ein Enamin als Zwischenprodukt vorsieht.^[43]

Eine neuere ESI-MS-Studie befasste sich mit der Tiacycliden-katalysierten Benzoinkondensation, wobei in das Thiazoliumderivat durch ein Sulfonation Ladung eingebracht wurde. Die Zwischenprodukte dieser Organokatalyse wurden aus der Reaktionsmischung herausgefischt und durch MS/MS charakterisiert. Die Strukturzuordnung wurde durch Rechnungen bestätigt. Diese Daten belegen die große Bedeutung von negativ geladenen Verbindungen, die bei den Afsangreaktionen durch N-heterocyclische Carbene als Katalysator und Hilfsstoffe dienen.^[44]

ESI-MS wurde erfolgreich bei organischen phosphankatalysierten Umsetzungen eingesetzt. Die Rolle der Phosphane im Reaktionsweg sollte erkundet werden. Vermutet wurde, dass den *in situ* erzeugten Organophosphonium-Zwischenstufen die entscheidende Bedeutung zukommt. Tatsächlich bieten sich solche geladenen Spezies für ESI-MS-Studien an. McIndoe und Mitarbeiter untersuchten im Jahr 2014 die organophosphankatalysierte konjugierende Addition eines Alkohols an einen Butinoatester.^[45] Mit ihrer PSI-ESI-MS-Technik gelang ihnen ein bemerkenswertes Online-Monitoring der Reaktionsmischung.^[15] Wie in der Studie gezeigt, bilden sich dynamisch die verschiedenen Organophosphonium-Zwischenstufen, einschließlich transienter Spezies, die zu oligomeren Nebenprodukten weiterreagieren. Nicht nur diese, sondern verschiedene ähnliche Reaktionen mit ähnlichen Reaktionswegen könnte man anhand der Organophosphoniumionen untersuchen.^[15]

4. Homogene Metallkatalyse

ESI-MS scheint eine ideale Methode zu sein, um den Mechanismus von homogenen metallkatalysierten Reaktionen zu untersuchen. Durch ESI-MS kann man unterschiedliche Metallkomplexe, die sich nur in Spuren in komplexen Lösungen befinden, beobachten, ohne deren Koordinations-

sphäre zu stören. Deshalb gilt die ESI-MS als erste Wahl unter den spektrometrischen Techniken.^[6] Dass die zu untersuchende Spezies eine Ladung tragen muss, ist für die ESI-MS-Studien von Metallkomplexen nicht von Nachteil. Entweder haben diese Metallkomplexe bereits eine Ladung oder sie werden während der Versprühung durch Protonierung ionisiert. Es gibt auch Fälle, bei denen die kationischen und anionischen Teile eines Komplexes in der Gasphase dissoziieren, sodass man die positiv geladene Metallioneneinheit untersuchen kann. In bestimmten Fällen kann man auch einen Liganden mit Ladung versehen, um nullwertige Metallkomplexe zu erforschen. Im Prinzip sind also sämtliche Metallionenkomplexe für die ESI-MS-Untersuchung geeignet. In diesem Abschnitt beschreiben wir die neuesten ESI-MS-Studien an metallorganischen Reaktionen in Lösung.

Hierbei überraschen die vielen Studien zu palladiumkatalysierten Reaktionen nicht. Palladium gehört zu den am besten geeigneten Metallen für metallkatalysierte Reaktionen, aber es ist teuer. Durch Verfahrensoptimierung kann man die Palladiummenge pro Reaktion um einige Größenordnungen drücken. Aber auch die Auswahlprozedur für den besten Palladiumkatalysator einer gegebenen Umsetzung ist teuer und zeitaufwändig. Hingegen ließe sich die Auswahl des idealen Palladiumkatalysators und die benötigte Menge für eine bestimmte Umsetzung effizienter gestalten, wenn man nur den Reaktionsmechanismus im Detail kennen würde.

Nachdem die palladiumkatalysierte Negishi-Kreuzkuppelung im Jahr 2010 erstmalig mit ESI-MS untersucht wurde,^[46a] befassten sich Cooks und Mitarbeiter unlängst noch einmal mit dieser Reaktion. Sie wählten dazu ein Online-Monitoring durch induktive ESI-MS.^[13a] Ihre Technik unterschied sich vom PSI-ESI-MS-Verfahren von McIndoe, bei dem das Elektrospray durch Spannungspulse generiert wird (siehe Abschnitt 2), und ermöglicht die zeitliche Beobachtung der Zusammensetzung der lufempfindlichen Negishi-Reaktionsmischung (Abbildung 9).

Cooks und Mitarbeiter beobachteten Organozinkaddukte, die zur klassischen Betrachtung der Negishi-Reaktion gar nicht passten. Nach ihren Beobachtungen verlässt das Zinkreagenz während des gesamten Katalysezyklus die Komplexe nicht (Abbildung 10). Unlängst hat eine ESI-MS-Studie von Koszinowski und Mitarbeitern unter Kombination verschiedener Methoden diese Beobachtung untermauert.^[46b]

Durch induktive ESI-MS ist es interessanterweise auch möglich, heterogene Reaktionen zu überwachen. In der Pd/C-katalysierten Hydrierung eines Aldehyds wurde z.B. anhand von ausgewählten Ionenchronogrammen und zeitaufgelösten Massenspektren das zeitabhängige Auftreten von drei verschiedenen Zwischenprodukten (eines davon war kurzlebig mit ca. 5 s Lebensdauer) gemessen.^[13a]

Palladiumkomplexe können verhältnismäßig leicht für die Untersuchung mit ESI-MS abgefangen werden. So wurde jüngst die palladiumkatalysierte Synthese von Arylketonen unter Desulfinierung durch ESI-MS erforscht.^[46] Die Ausgangsverbindungen für die Reaktion waren Acetonitril und ein Natriumarylsulfinat. Durch Analyse der Reaktionsmischung wurden fünf kationische Teile von palladiumhaltigen Intermediaten beobachtet und charakterisiert. Die Befunde bestätigten die Bildung einer Pd-Aryl-Bindung^[47] durch

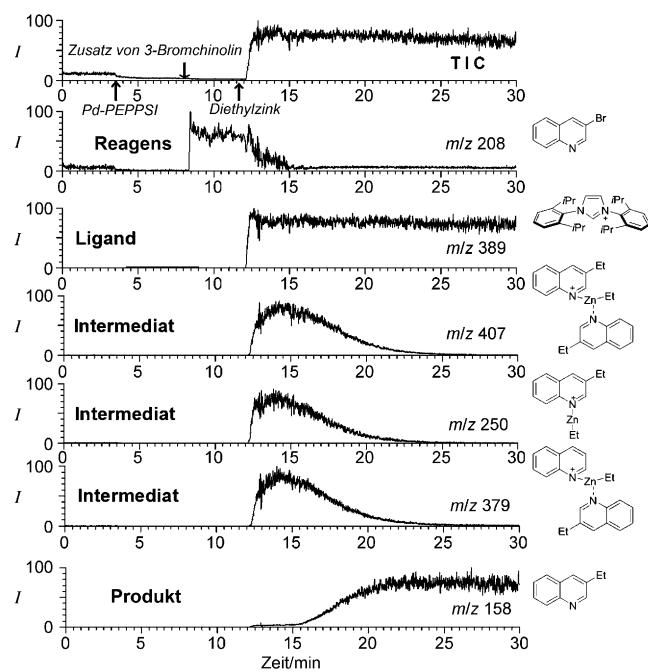
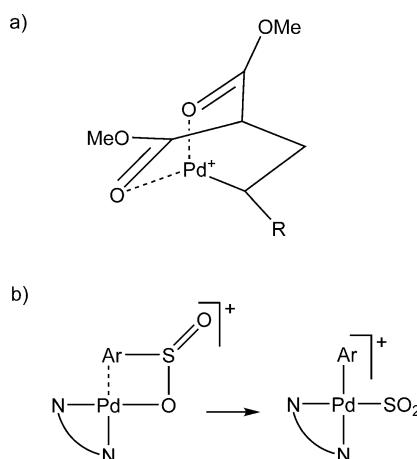


Abbildung 9. Chronogramm aller Ionen und selektive Chronogramme der Ionen des 3-Bromchinolins (m/z 208), des Pd-Liganden (m/z 389), der Zwischenstufen (m/z 407, 250, 379) und des Ethylchinolins als Produkt (m/z 158). I = Relative Häufigkeit.^[13a]

Verlust von SO_2 , das in der Koordinationssphäre von Palladium durch CH_3CN ausgetauscht wurde. Der nächste Schritt war die entscheidende Carbopalladierung von Acetonitril.

Bemerkenswert ist, dass dieser Katalyseschritt, formal eine Isomerisierung, in Form der Produkte im Tandem-Mas-

senspektrum, d.h. der Ionen, die spezifisch für die beiden Isomere sind, angezeigt wird.^[46] Auf ähnliche Weise wurde durch ESI-MS in einer neueren Studie zur Heck-Arylierung von allylierten Malonaten eine C-C-Bindungsbildung beobachtet. Zu dieser Bindung kommt es, wenn sich die Arylgruppe zwischen das terminale Kohlenstoffatom des palladiumkoordinierten allylierten Malonats und Palladium schiebt.^[48] In dieser Studie zu Palladium(II)-Zwischenstufen durch ESI-MS wurde interessanterweise ebenfalls eine mögliche Chelatisierung von Palladium durch beide Carbonylgruppen des Reaktionspartners vorgeschlagen. Schema 1 zeigt einige der wichtigsten Palladium-Zwischenstufen, die, wie oben erläutert, durch ESI-MS nachgewiesen und charakterisiert wurden.



Schema 1. Wichtige Palladium-Zwischenstufen, identifiziert durch ESI-MS. Aus Lit. [48] (a) und Lit. [46c] (b).

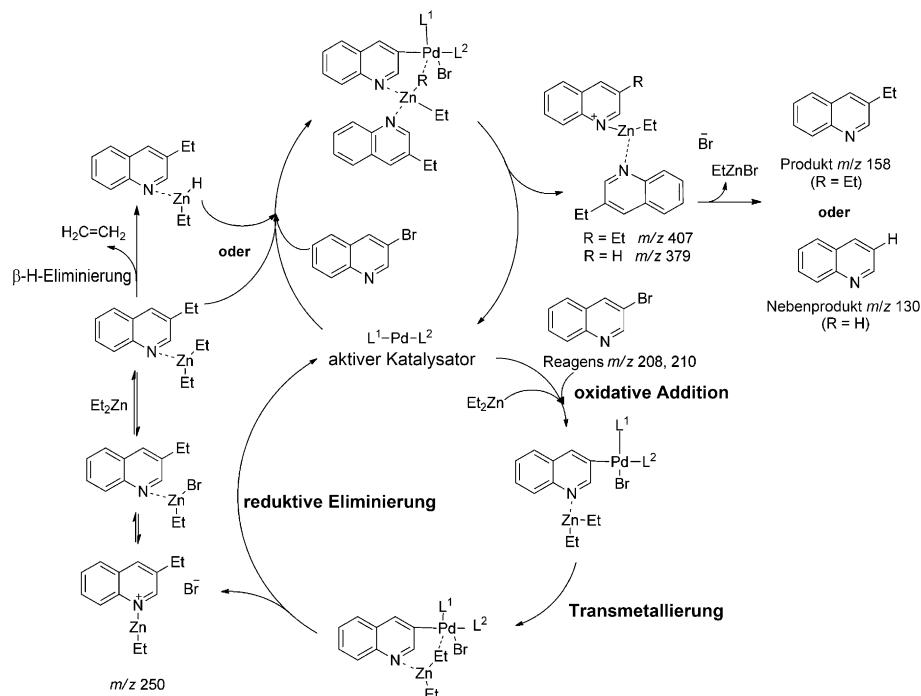


Abbildung 10. Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus der palladiumkatalysierten Negishi-Kreuzkupplung von 3-Bromchinolin mit Diethylzink.^[13a]

Besonders für enantioselektive Synthesen sind Kenntnisse über die Palladiumkoordination manchmal entscheidend. Um mehr Einblicke in die Palladiumkoordination zu erhalten, wurden daher massemarkierte Quasienantiomere eines allylierten Malonats hergestellt und für das Screening von chiralen Palladiumkatalysatoren verwendet, deren intrinsische Enantioselektivität festgestellt werden sollte.^[31] Unter bestimmten Reaktionsbedingungen eliminieren bereits Spuren dieses speziellen Substrats das Acetylacetonat und bilden massemarkierte quasienantiomere Zwischenverbindungen. Diese Palladium(II)-Intermediate, die durch ESI-MS leicht nachgewiesen werden können, waren die gleichen wie jene, die für die palladiumkatalysierte allylische Substitution nachgewiesen wurden. Hochinteressant ist, dass ihr relativer Anteil in den Massenspektren den Enantiomerenüberschuss des Produkts der allylischen Substitution exakt widerspiegelt. Die Bildung der transienten Spezies je nach der Chiralität des Katalysators entspricht dem Prinzip der Mikroreversibilität. Für die palladiumkatalysierte allylische Substitution wurde also klar gezeigt, dass die Palladium-Intermediate, die sich in der Lösung befinden, durch ESI-MS beobachtet werden können.^[28–30]

Neto und Mitarbeiter untersuchten für ihre Studien zur Palladiumkatalyse den Mechanismus der phosphanfreien neutralen Heck-Reaktion.^[49] Hierfür synthetisierten sie einen geladenen Imidazoliumliganden, um einen ladungsmarkierten Palladiumkatalysator zu erhalten und den Mechanismus nachzuverfolgen zu können. Mit dem Komplex wiesen sie für die Reaktion von Styrol und 4-Iodanisol eine Reihe von Zwischenverbindungen nach.

Eine weitere Gruppe von hochinteressanten Reaktionen ist die Rhodiumkatalyse. Zwei solche Reaktionen untersuchten McIndoe, Weller und Mitarbeiter jüngst mit ihrer PSI-ESI-MS-Technik.^[16,50] Durch Online-ESI-MS-Monitoring verfolgten sie die Hydroborierung von *tert*-Butylethen (TBE) mit Aminboranen, die durch $[\text{Rh}(\text{Xantphos})]^+$ katalysiert wird.^[50] Sehr früh in der Reaktion konnten sie mehrere Rhodium-Intermediate abfangen, die an der B-H-Aktivierung durch das Metall beteiligt waren. Diese Signale verschwanden aber sehr rasch wieder, was erklärt, dass sie NMR-spektroskopisch nicht zu entdecken waren. Übereinstimmend mit anderen experimentellen Daten wiesen die PSI-ESI-MS-Ergebnisse darauf hin, dass die Freisetzung des Hydroborierungsprodukts der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in dieser Reaktion ist. In einer neuen Veröffentlichung von 2015 beschreiben McIndoe und Mitarbeiter den Reaktionsmechanismus der selektiven rhodiumkatalysierten Teilhydrierung von Alkinen, den sie mit ihrer PSI-ESI-MS-Technik beobachten konnten.^[16] Hier erfolgte die Ladungsmarkierung erstmals durch eine Kombination von unterstöchiometrischen Mengen eines geladenen Phosphanliganden mit einem geladenen ungesättigten Substrat. Dieser Markierungsansatz ermöglichte die zeitliche Verfolgung sowohl der Rhodiumaddukte als auch der Substrate und der Reaktionsprodukte (Abbildung 11). Durch ihre hohe Punktdichte erhält man durch PSI-ESI-MS-Online-Monitoring sehr hochwertige Kinetikdaten. Die Temperaturabhängigkeit der Kinetik bestätigt, dass die Reaktion in Lösung abläuft und nicht durch ESI beeinflusst wird.^[16]

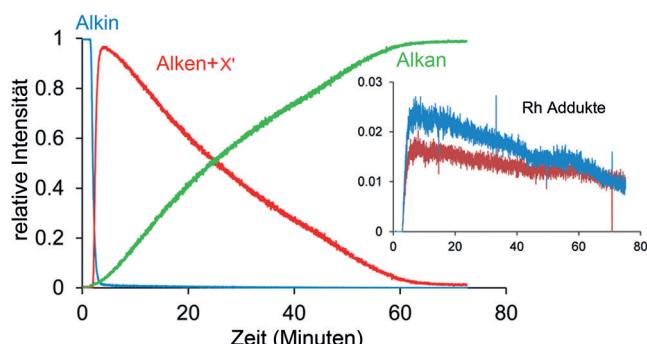


Abbildung 11. PSI-ESI-MS-Chronogramm für die Hydrierung des markierten Alkins unter 3 psi H_2 . Einschub: Auftragung der relativen Intensität gegen die Zeit, um das Verhalten von Rh-Addukten darzustellen.

Neue ESI-MS-Analysen von nickelkatalysierten Umsetzungen brachten jüngst bemerkenswerte Ergebnisse. Durch ein umfangreiches Spektrum an Verfahren, einschließlich ^{19}F -NMR-Spektroskopie (an einem F-substituierten Arylderivat) sowie EPR- und Röntgenspektroskopie, erforschten Scheley und Fu den Mechanismus der enantioselektiven nickelkatalysierten Negishi-Arylierung von Propargylbromiden.^[51] Sehr überzeugend schlossen sie aus den Ergebnissen auf einen Radikalkettenmechanismus, bei dem Nickel die Oxidationsstufen I, II und III durchläuft. Hierbei charakterisierten sie mit ESI-MS den vorherrschenden Aryl/Nickel-Endzustand, der durch andere spektroskopische Analysen bestätigt wurde.

Eine andere Studie untersuchte den Mechanismus der ersten nickelkatalysierten Hydroselenerierung von terminalen Alkinen durch Offline-ESI-MS.^[52] Die Analyse der methanolischen Reaktionsmischung brachte mehrere mögliche Nickel-Zwischenprodukte, die protonierte Ionen bildeten. Besonders eines dieser Ionen durchlief eine Protodemetalierung zum Dien als Endprodukt während der CID in der Gasphase. Dieses Dien wurde als Beweis für die Reaktivität der Zwischenstufe gesehen.

Eremin und Ananikov untersuchten $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ auf die Bildung von Superatomen aus Ni_xO_y in der Lösung hin.^[53] In dieser Spezies kombinieren mehrere Atome zu einer besonderen Kernstruktur mit neuen elektronischen und chemischen Eigenschaften. Diese Kernstruktur kann man als eigenständige Einheit auffassen, mit interessanten chemischen Eigenschaften für die metallorganische Chemie. Unter den verschiedenen Nickelclustern, die durch ESI-MS aus der oben genannten Lösung herausgefischt und identifiziert wurden, enthielt nur der zweikernige ionische $[\text{Ni}_2(\text{acac})_3]^+$ -Cluster den superatomaren Ni_2O_2 -Kern. Tandem-MS-Experimente an diesem Ion belegten die außerordentliche Reaktivität von Ni_2O_2 , welches C-C-, C-H- und C-O-Bindungen spalten kann.^[53]

Unter den Übergangsmetallen findet Eisen sehr viel Aufmerksamkeit, weil es als nachhaltiges Element möglicherweise andere teure Metalle in der Redoxkatalyse substituieren kann. Eisenhaltige Zwischenprodukte können durch ESI-MS leicht untersucht werden, und es gibt keine Beschränkungen bezüglich des Oxidationszustandes.^[6] Che und Mitarbeiter identifizierten für die Oxidation von Alkanen, die durch Nichthäm-Eisenkomplexen katalysiert wird,

Eisen(III)- und Eisen(IV)-Intermediate durch ESI-MS.^[22g] Insbesondere der Eisen(IV)-Komplex, der die Fe=O-Einheit enthält, wurde als katalytisch effektiv identifiziert. Ein weiterer kationischer Komplex mit dem Eisen(IV)-Ion wurde als mögliche Zwischenstufe bei der Nitren/Imid-Insertion und der weiteren Übertragung mit Arylamiden abgefangen.^[54]

In einer neuen Arbeit untersuchte unsere Gruppe die kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) durch Offline-ESI-MS/MS).^[2e] Mit dem komplizierten Mechanismus hatten sich zuvor schon mehrere theoretische und experimentelle Arbeiten befasst und einen zweikernigen Kupferkomplex als Zwischenstufe vorgeschlagen. Wir analysierten zwei verschiedene CuAAC-Reaktionsmischungen, eine mit den klassischen neutralen Reaktionspartnern und die andere mit einem Imidazoliumalkin. Beide Mischungen ermöglichen zum ersten Mal das Abfangen und die Charakterisierung der entscheidenden Biskupfer-Zwischenstufen (Abbildung 12). Man beachte, dass man hier mit neutralen

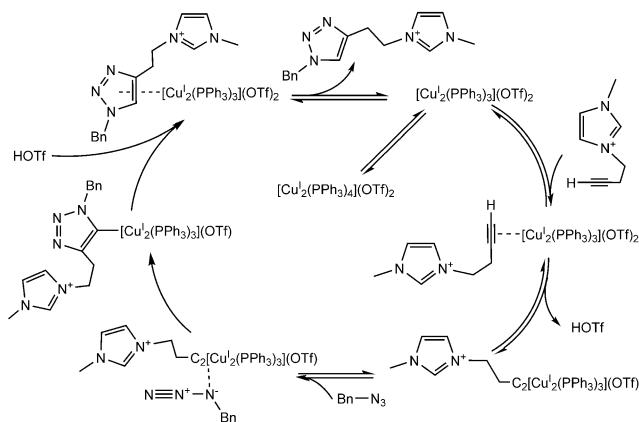


Abbildung 12. Katalysezyklus für die Reaktion von CuAAC mit dem geladenen Imidazolium-Alkin.^[2e] Die vermuteten Bis(kupfer)-Zwischenstufen in diesem Katalysezyklus wurden durch ESI-MS/MS identifiziert und charakterisiert.

Reaktionspartnern einerseits und ionenmarkierten Substraten andererseits zu komplementären Informationen über die Zwischenstufe kommt. Unlängst wurden Bis(kupfer)acetylid- und Bis(kupfer)triazol-Zwischenstufen in der CuAAC-Reaktion in der kondensierten Phase isoliert und charakterisiert. Sie wurden ebenfalls als Zwischenstufen im CuAAC-Katalyzyklus vorgeschlagen.^[55]

Neue Untersuchungen betreffen ebenfalls homogene ruthenium- und goldkatalysierte Reaktionen. Roithová und Mitarbeiter rollten den Mechanismus der rutheniumkatalysierten C-C-Verknüpfung von Phenylacetylen und Pyridin neu auf.^[23] Sie charakterisierten eine vorher nicht bekannte entscheidende Zwischenstufe, in der das Alkin mit dem Metallkation durch eine π -Bindung koordiniert ist. Durch energieauflösende Tandem-MS kombiniert mit Ionen- und Molekülreaktionen in der Gasphase ermittelten sie für diese Wechselwirkung eine außerordentlich hohe Energie. Zusätzlich wurden sämtliche abgefangenen Zwischenstufen durch IRMPD-Spektroskopie eindeutig charakterisiert. Sie

stimmten mit dem für die Reaktion vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus überein.

Roithová et al. studierten ebenfalls Gold(I)- α -Oxocarbone, die in der Oxidation von Alkinen als Zwischenprodukte vermutet wurden, aber bislang nicht nachgewiesen werden konnten.^[17] Bei der Analyse einer Reaktionsmischung aus Alkin, Pyridin-*N*-oxid und einem Gold(I)-Katalysator in Dichlormethan entdeckten sie mehrere Gold(I)-Zwischenstufen. Zunächst, so fanden sie heraus, bildet sich ein β -Gold(I)-Vinyloxyppyridiniumion, das sich anschließend entweder in eine α -Oxocarbenvverbindung (ein synthetisches Surrogat der α -Oxocarbene) oder in ein Gold(I)/Pyridin-Addukt umlagert. Die Umlagerung der Goldkomplexe in Lösung beobachteten sie durch zeitabhängige CID-Tandem-MS-Experimente. Die Struktur der isobaren Ionen ordneten sie anhand von Ergebnissen der IRMPD-Spektroskopie und DFT-Rechnungen zu. Isotopenmarkierungsexperimente untermauerten dann, dass die abgefangenen Intermediate in der Reaktionsmischung tatsächlich vorkommen. Zusammengenommen lassen sich anhand der oben genannten Daten definitiv sämtliche ESI-Artefakte ausschließen.

Wir meinen, dass diese umfassende MS-Studie von Roothová und Mitarbeitern,^[17] zusammen mit den herausragenden Online-Experimenten der Gruppen von McIndoe^[16] und Cooks,^[13a] den beeindruckendsten und verlässlichsten Beitrag zur Analyse von Reaktionsmechanismen durch ESI-MS darstellt.

5. Polymerwachstum

Vor mehr als 15 Jahren haben die ersten ESI-MS-Arbeiten zur Polymerisation von Alkenen den Grundstein für die weitere Spezialisierung dieser Analysetechnik auf den Mechanismus von organischen Reaktionen gelegt. Als neue Idee führten Chen und Mitarbeiter in ihrer bahnbrechenden Arbeit zur ringöffnenden Metathesepolymerisation (ROMP)^[1,56] die Ladungsmarkierung ein, um auch neutrale Zwischenprodukte durch ESI effektiv zu erfassen.^[26] Später haben Santos und Metzger in ihren Studien zur Ziegler-Natta- und Brookhart-Polymerisation das kontinuierliche Online-Monitoring vorgestellt, das die Möglichkeiten der ESI-MS erheblich erweiterte und zu einem besseren Verständnis des Polymerisationsmechanismus führte.^[57]

Neue Online-Monitoring-Techniken und die Nachverfolgbarkeit der besonderen Abläufe bei der Nanopartikelbildung und beim Aufbau von Nichtkohlenstoff-Polymeren haben das Interesse an ESI-MS-Anwendungen für Polymere rasant steigen lassen. Ein aktuelles Beispiel für die großen Möglichkeiten der ESI-MS bei der Untersuchung des Polymerisationsmechanismus stammt von Machado und Mitarbeitern.^[58] Sie untersuchten die Polymerisation von Styrol, die von eisenhaltigen ionischen Flüssigkeiten katalysiert wird. Die ESI-Probenannahme und die Charakterisierung der Styrolchloroniumionen durch MS erfolgte mit BMI·Fe₂Cl₇ als Katalysator (BMI = 1-*n*-Butyl-3-methylimidazolium). Diese Spezies waren gemäß der Ergebnisse die für die Polymerisation entscheidende Zwischenstufe. Darüber hinaus bestätigte die Analyse der BMI-Chloroniumionen-Cluster, dass die io-

nische Flüssigkeit, wie vermutet, die Chloroniumionen-Zwischenstufe stabilisiert und somit die Polymerisationsreaktion positiv beeinflusst.^[58]

Junkers und Mitarbeiter beschrieben einen flexiblen Aufbau bestehend aus einem Online-Mikroreaktor, der mit ESI-MS verknüpft war, um eine Polymerisationsreaktion in Echtzeit beobachten zu können.^[59] Mit diesem Instrument sollte eine reversible Addition-Fragmentierung-Kettentransfer(RAFT)-Polymerisation beobachtet werden. Auch die Insertion von Einzelmonomeren (SUMI) ließ sich mit dieser Methode beschreiben. Mit diesen Informationen konnten sehr rasch die Reaktionsbedingungen optimiert werden.

Das Potenzial der ESI-MS als Monitoring-Instrument für Reaktionen wurde auch auf anorganische Reaktionsmechanismen erweitert. Durch ESI-MS wurde 2014 der ungewöhnliche Aufbau von thiolierten Gold-Nanoclustern (NCs) beobachtet,^[60] derenstaunliche Eigenschaften in ihrem Wachstumsmechanismus begründet sind. In der zeitaufgelösten ESI-MS-Studie von Jiang, Xie und Mitarbeitern wurden die Gold(I)-Vorstufe und die Gold-NC-Zwischenstufen identifiziert und im Zeitverlauf beobachtet (Abbildung 13).

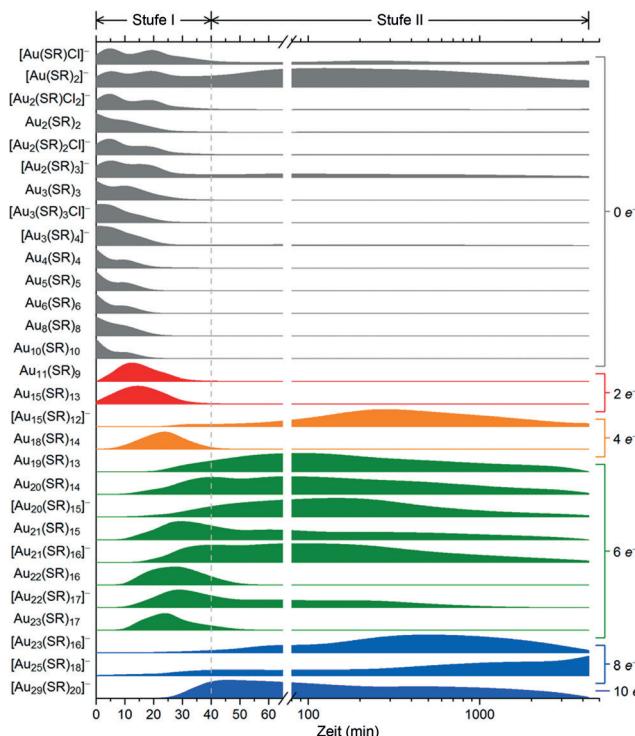


Abbildung 13. Normalisierte ESI-MS-Profiles zur spektralen Intensität des Komplexes und der NC-Spezies während der Synthese.^[60]

Die Ergebnisse ließen auf einen zunächst kinetisch kontrollierten Reduktions-Wachstums-Mechanismus mit anschließender thermodynamischer Umwandlung von Clustern in $[\text{Au}_{25}(\text{SR})_{18}]^-$ schließen.^[60]

Die Forschung an B-N(Bor-Stickstoff)-Materialien, die isoelektronisch zu Polyolefinen und weißem Graphen sind, erlebt derzeit ein starkes Wachstum. In einer jüngeren Arbeit haben Weller, Macgregor und Mitarbeiter die iridiumkataly-

sierte Dehydropolymerisation von Amin-Boranen mechanistisch untersucht.^[61] Sie gingen von sterisch gehinderten Aminen zu Ammoniak über und charakterisierten somit durch ESI-MS die Iridium-Zwischenstufen. Abgefangen wurden hierbei das Dehydrierungsaddukt von $\text{H}_3\text{B}\cdot\text{NMe}_2\text{H}$, das sich bei der katalytischen Dehydrierung von $\text{H}_3\text{B}\cdot\text{NMeH}_2$ als Erstes bildet, sowie mehrere Iridium-gebundene $\text{BH}_3\cdot\text{NH}_3$ -Oligomere. Dieser experimentelle Nachweis untermauert die theoretische Voraussage, dass B-N-Verknüpfungen mit sterisch aufwändigen Aminen nicht leicht durchzuführen sind.

6. Schlussfolgerungen und Perspektiven

Die ESI-MS-Analysetechnik erlebt aktuell beeindruckende Fortschritte. Durch Verbesserungen in der Empfindlichkeit und Selektivität sowie durch die mögliche Integration von Zusatztechniken wie die Ionisation unter ambienten Bedingungen, MS/MS und IRMPD hat sich die ESI-MS als Technik zum Studium von Reaktionsmechanismen in Lösung etabliert und ergänzt in diesem Sinne klassische Verfahren. Für diese mechanistischen Studien beginnt sich unter den vielen Ionisierungsverfahren die Desorptions-Elektrospray-Methode in Verknüpfung mit MS (DESI-MS) durchzusetzen.^[4] Obwohl nicht mehr eigentlich Zielsetzung dieses Kurzaufsatzen, wollen wir hierfür noch ein paar Beispiele aufführen. Mit DESI-MS wurde eine asymmetrische palladiumkatalysierte konjugierende Addition von Arylboronsäuren an Enone mechanistisch untersucht. Es wurden Zwischenprodukte im Katalysezyklus identifiziert und daraus auf verschiedene Substratreaktivitäten gefolgt.^[62] In Studien zum Polymerwachstum wurde DESI-MS für ein Echtzeit-Monitoring der homogen katalysierten Polymerisation von Ethylen eingesetzt.^[63] Der Fortschritt der Reaktion wurde zeitlich verfolgt, und die katalytisch aktiven Spezies wurden durch Tandem-MS identifiziert.

Die Bedeutung der ESI-MS-Weiterentwicklung für die Untersuchung von organischen Reaktionsmechanismen kann nicht überschätzt werden. Über den Charme hinaus, den der Ansatz allein schon bietet, können ganz praktisch, nämlich durch die detaillierte Kenntnis der Reaktionsmechanismen, neue Routen realisiert und somit die Effektivität und Effizienz von Reaktionen gesteigert werden. Zwar sind für den MS-Nachweis ionisierbare Zwischenstufen Bedingung, aber durch die Ladungsmarkierung der Reaktionspartner konnte die Bandbreite an nachzuweisenden Zwischenstufen auch auf transiente nicht-ionisierbare Spezies erweitert werden. Dass die ESI-MS zur Beobachtung von Reaktionen immer häufiger eingesetzt wird, liegt vor allem an den jüngsten Studien, in denen die aus der Gasphase abgefangenen Reaktionszwischenstufen mit den entsprechenden Verbindungen in der Lösung direkt und indirekt korreliert werden konnten.

Die MS hat zweifelsohne in den letzten beiden Dekaden, vor allem infolge der Entwicklung von schonenden Ionisierungstechniken, überragende Erfolge erzielt. Profitiert von diesen Entwicklungen haben Forschungsbereiche wie die Naturstoffchemie, die Chemie der nichtkovalenten Wechselwirkungen, die Arzneimittelforschung, neue Bereiche wie die

Proteomik und Metabolomik sowie die Biochemie und die Biomedizin im Allgemeinen. Für die Forschung an Reaktionsmechanismen in Lösung beginnt sich die ESI-MS erst jetzt durchzusetzen. Jenseits dieser Grundskepsis, dass Reaktionszwischenstufen nicht so ohne Weiteres aus der Lösung in die Gasphase transferiert werden können, wollten wir in diesem Kurzaufsatz das große Potenzial der ESI-MS aufzeigen, nämlich das Abfangen von transienten kurzlebigen und sehr niedrig konzentrierten Zwischenprodukten. Durch ihre definitive Integrierbarkeit mit CID- und MSⁿ-Techniken sowie der IRMPD-Spektroskopie als Methode zum Vergleich experimenteller mit berechneten IR-Spektren eignet sich die ESI-MS auch für strukturelle Untersuchungen. Durch Strukturvergleich lassen sich verschiedene Isomere und selbst Protomere untersuchen, die sowohl in der Lösung als auch in der Gasphase existieren. Ebenfalls möglich ist mit ESI-MS eine effiziente Echtzeitüberwachung von sämtlichen an der Gesamtreaktion teilnehmenden Spezies. Dass man durch ESI-MS Mehrkomponentenreaktionen, konvergente Reaktionen mit mehreren Routen sowie homogene metall- und säurekatalysierte Reaktionen nachverfolgen kann, ist ein entscheidender Pluspunkt.

Was die Zukunft der Erforschung von Reaktionsmechanismen mit ESI-MS bringt, hängt von zwei Faktoren ab. Einerseits sollten Chemiker die Leistungsfähigkeit dieser Technik noch besser kennen- und schätzen lernen, um ein noch größeres Vertrauen in sie zu gewinnen. Andererseits ist auf instrumenteller Seite davon auszugehen, dass sich Empfindlichkeit, Datenverarbeitung und die Technik der Reaktionsführung direkt im ESI-Probenkopf noch weiter verbessern. Solche weiterentwickelten Instrumente können dann noch deutlich mehr organische Reaktionen für die Erforschung zugänglich machen. Manche Reaktionsmechanismen wird man dann zum ersten Mal untersuchen können, oder aber man bestätigt sogenannte „konsolidierte“ Mechanismen. Das Interesse zusätzlich steigern wird darüber hinaus die immer einfachere Integration von Zusatztechniken wie der Ionenmobilitätsspektrometrie und IRMPD, durch die man Informationen zur Konformation wichtiger Zwischenstufen gewinnt, deren Energie man dann weiter berechnen kann.

Letztlich stellt jeder Fortschritt bei der Synthese wichtiger Moleküle, der durch mechanistische ESI-MS-Studien angestoßen wurde, einen neuen starken Schub für die weitere Forschung dar.

Danksagung

Wir danken Renato Di Bartolomeo für die Hilfe mit den Abbildung sowie dem Italian MIUR, PRIN 2010-2011 (PRoxiproject) für finanzielle Unterstützung.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2980–2993
Angew. Chem. **2016**, *128*, 3032–3045

[1] a) C. Hinderling, C. Adlhart, P. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2685–2689; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2831–2835; b) C. Adlhart, P. Chen, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2192–2196.

- [2] a) F. Coelho, M. N. Eberlin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5261–5263; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5370–5372; b) C. A. Marquez, F. Fabretti, J. O. Metzger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6915–6917; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7040–7042; c) S. Meyer, R. Koch, J. O. Metzger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4700–4703; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4848–4851; d) C. Iacobucci, S. Reale, J.-F. Gal, F. De Angelis, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7087–7090; e) C. Iacobucci, S. Reale, J.-F. Gal, F. De Angelis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3065–3068; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 3108–3111; f) A. G. Medeiros, W. A. da Silva, G. A. Bataglion, A. D. A. C. Ferreira, H. C. B. de Oliveira, M. N. Eberlin, B. A. D. Neto, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 338–340.
- [3] a) F. M. Nachtigall, M. N. Eberlin in *Reactive Intermediates: MS Investigations in Solution* (Hrsg.: L. S. Santos), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**; b) L. S. Santos, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 235–253; c) W. Zhu, Y. Yuan, P. Zhou, L. Zeng, H. Wang, L. Tang, B. Guo, B. Chen, *Molecules* **2012**, *17*, 11507–11537; d) L. S. Santos, L. Knaack, J. O. Metzger, *Int. J. Mass Spectrom.* **2005**, *246*, 84–104.
- [4] R. D. Espy, M. Wleklinski, X. Yan, R. G. Cooks, *TrAC Trends Anal. Chem.* **2014**, *57*, 135–146.
- [5] H. G. O. Alvim, E. N. da Silva Jr., B. A. D. Neto, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 54282–54299.
- [6] K. L. Vikse, Z. Ahmadi, J. S. McIndoe, *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *279*, 96–114.
- [7] L. P. E. Yunker, R. L. Stoddard, J. S. McIndoe, *J. Mass Spectrom.* **2014**, *49*, 1–8.
- [8] J. Limberger, B. C. Leal, A. L. Monteiro, J. Dupont, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 77–94.
- [9] J. Roithová, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 547–559.
- [10] G.-J. Cheng, X. Zhang, L. W. Chung, L. Xu, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1706–1725.
- [11] D. Schröder, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1521–1532.
- [12] a) D. Agrawal, D. Schröder, *Organometallics* **2011**, *30*, 32–35; b) D. Schröder, M. Buděšínský, J. Roithová, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15897–15905.
- [13] a) X. Yan, E. Sokol, X. Li, G. Li, S. Xu, R. G. Cooks, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5931–5935; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 6041–6045; b) A. V. Hesketh, S. Nowicki, K. Baxter, R. L. Stoddard, J. S. McIndoe, *Organometallics* **2015**, *34*, 3816–3819.
- [14] < E. Dunach, P. Tremel, C. Iacobucci, L. Massi, S. Olivero, J.-F. Gal, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 7453–7458.
- [15] K. L. Vikse, M. P. Woods, J. S. McIndoe, *Organometallics* **2010**, *29*, 6615–6618.
- [16] J. Luo, R. Theron, L. J. Sewell, T. N. Hooper, A. S. Weller, A. G. Oliver, J. S. McIndoe, *Organometallics* **2015**, *34*, 3021–3028.
- [17] J. Schulz, L. Jašková, A. Škriba, J. Roithová, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11513–11523.
- [18] J. Roithová, S. Janková, L. Jašková, J. Váňa, S. Hybelbauerová, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8378–8382; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8503–8507.
- [19] Z. Tian, S. R. Kass, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10842–10843.
- [20] <http://www.ru.nl/felix/>.
- [21] http://clio.lcp.u-psud.fr/clio_eng/clio_eng.htm.
- [22] a) J. Schmidt, M. M. Meyer, I. Spector, S. R. Kass, *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 7625–7632; b) J. D. Steill, J. Oomens, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13570–13571; c) Z. Tian, S. R. Kass, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1321–1323; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1347–1349; d) R. S. Galaverna, G. A. Bataglion, G. Heerdt, G. F. de Sa, R. Daroda, V. S. Cunha, N. H. Morgan, M. N. Eberlin, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2189–2196; e) J. A. Silveira, K. L. Fort, D. Kim, K. A. Servage, N. A. Pierson, D. E. Clemmer, D. H. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 19147–19153; f) C.-W. Tse, T. W.-S. Chow, Z. Guo, H. K. Lee, J.-S. Huang, C.-M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 798–803; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 817–822.

- [23] A. Škríba, J. Schulz, J. Roithová, *Organometallics* **2014**, *33*, 6868–6878.
- [24] A. Horeau, A. Nouaille, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2707–2710.
- [25] J. Guo, J. Wu, G. Siuzdak, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1755–1758; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1868–1871.
- [26] P. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2832–2847; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2938–2954.
- [27] C. Hinderling, P. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2253–2256; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2393–2396.
- [28] C. Markert, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2498–2500; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2552–2554.
- [29] C. A. Müller, C. Markert, A. M. Teichert, A. Pfaltz, *Chem. Commun.* **2009**, 1607–1618.
- [30] C. A. Müller, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3363–3366; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3411–3414.
- [31] a) C. Markert, P. Rösel, A. Pfaltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3234–3235; b) C. Ebner, C. A. Müller, C. Markert, A. Pfaltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4710–4713.
- [32] A. Teichert, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3360–3362; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3408–3410.
- [33] a) I. Fleischer, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 95–99; b) F. Bächle, J. Duschmalé, C. Ebner, A. Pfaltz, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12619–12623; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12851–12855; c) F. Bächle, I. Fleischer, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2247–2254.
- [34] H. G. O. Alvim, E. N. da Silva Júnior, B. A. D. Neto, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 54282–54299.
- [35] L. S. Santos, C. H. Pavam, W. P. Almeida, F. Coelho, M. N. Eberlin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4330–4333; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4430–4433.
- [36] T. S. Rodrigues, V. H. C. Silva, P. M. Lalli, H. C. B. de Oliveira, W. A. da Silva, F. Coelho, M. N. Eberlin, B. A. D. Neto, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5239–5248.
- [37] V. G. Santos, M. N. Godoi, T. Regiani, F. H. S. Gama, M. B. Coelho, R. O. M. A. de Souza, M. N. Eberlin, S. J. Garden, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12808–12816.
- [38] R. M. Bain, C. J. Pulliam, R. G. Cooks, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 397–401.
- [39] A. Tsybizova, M. Remeš, J. Veselý, S. Hybelbauerová, J. Roithová, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1563–1570.
- [40] R. C. Barcelos, L. A. Zeoly, M. T. Rodrigues, Jr., B. R. V. Ferreira, M. N. Eberlin, F. Coelho, *Monatsh. Chem.* **2015**, *146*, 1557–1570.
- [41] J. Pei, Y. Kang, G. Huang, *Analyst* **2014**, *139*, 5354–5357.
- [42] N. Chéron, R. Ramozzi, L. El Kaïm, L. Grimaud, P. Fleurat-Lessard, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1361–1366.
- [43] J. A. Willms, R. Beel, M. L. Schmidt, C. Mundt, M. Engeser, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2027–2037.
- [44] H. Zeng, K. Wang, Y. Tian, Y. Niu, L. Greene, Z. Hu, J. K. Lee, *Int. J. Mass Spectrom.* **2015**, *378*, 169–174.
- [45] R. L. Stoddard, J. Luo, N. van der Wal, N. F. O'Rourke, J. E. Wulff, J. S. McIndoe, *New J. Chem.* **2014**, *38*, 5382–5390.
- [46] a) M. A. Schade, J. E. Fleckenstein, P. Knochel, K. Koszinowski, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6848–6857; b) K. Böck, J. E. Feil, K. Karaghiosoff, K. Koszinowski, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5548–5560; c) B. Skillinghaug, C. Sköld, J. Rydfjord, F. Svensson, M. Behrends, J. Sävmarker, P. J. R. Sjöberg, M. Larhed, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 12018–12032.
- [47] Man beachte, dass kürzlich ähnliche Palladium(II)-Aryl-Zwischenstufen in Lösung durch oxidative Addition von Ar-I an Palladium(0) erzeugt und durch ESI-MS abgefangen wurden: L. Fiebig, N. Schlörer, H.-G. Schmalz, M. Schäfer, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4906–4910.
- [48] C. C. Oliveira, M. V. Marques, M. N. Godoi, T. Regiani, V. G. Santos, E. A. F. dos Santos, M. N. Eberlin, M. M. Sá, C. R. D. Correia, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5180–5183.
- [49] M. R. dos Santos, R. Coriolano, M. N. Godoi, A. L. Monteiro, H. C. B. de Oliveira, M. N. Eberlin, B. A. D. Neto, *New J. Chem.* **2014**, *38*, 2958–2963.
- [50] H. C. Johnson, R. Torry-Harris, L. Ortega, R. Theron, J. S. McIndoe, A. S. Weller, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 3486–3494.
- [51] N. D. Schley, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16588–16593.
- [52] N. V. Orlov, I. V. Chistyakov, L. L. Khemchyan, V. P. Ananikov, I. P. Beletskaya, Z. A. Starikova, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 12111–12121.
- [53] D. B. Eremin, V. P. Ananikov, *Organometallics* **2014**, *33*, 6352–6357.
- [54] Y. Liu, G.-Q. Chen, C.-W. Tse, X. Guan, Z.-J. Xu, J.-S. Huang, C.-M. Che, *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 100–105.
- [55] L. Jin, D. R. Tolentino, M. Melaimi, G. Bertrand, *Sci. Adv.* **2015**, *1*, e1500304.
- [56] Neuere ESI-MS-Studie zu Ru-Katalysatoren der Olefin-Metathese: H. Y. Wang, W.-L. Yim, Y.-L. Guo, J. O. Metzger, *Organometallics* **2012**, *31*, 1627–1634.
- [57] a) L. S. Santos, J. O. Metzger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 977–981; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 991–995; b) L. S. Santos, J. O. Metzger, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2008**, *22*, 898–904.
- [58] T. S. Rodrigues, F. Machado, P. M. Lalli, M. N. Eberlin, B. A. D. Neto, *Catal. Commun.* **2015**, *63*, 66–73.
- [59] J. J. Haven, J. Vandenberghe, T. Junkers, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4611–4614.
- [60] Z. Luo, V. Nachammai, B. Zhang, N. Yan, D. T. Leong, D. Jiang, J. Xie, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10577–10580.
- [61] A. Kumar, H. C. Johnson, T. N. Hooper, A. S. Weller, A. G. Algarra, S. A. Macgregor, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2546–2553.
- [62] C. L. Boeser, J. C. Holder, B. L. H. Taylor, K. N. Houk, B. M. Stoltz, R. N. Zare, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1917–1922.
- [63] J. Jiang, H. Zhang, M. Li, M. T. Dulay, A. J. Ingram, N. Li, H. You, R. N. Zare, *Anal. Chem.* **2015**, *87*, 8057–8062.

Eingegangen am 30. Juli 2015,
veränderte Fassung am 18. September 2015
Online veröffentlicht am 22. Januar 2016
Übersetzt von Dr. Roswitha Harrer, Otterberg