Christian Markert

Screening chiraler Katalysatoren durch massenspektrometrische Erfassung katalytischer Intermediate



Cuvillier Verlag Göttingen

Screening chiraler Katalysatoren durch massenspektrometrische Erfassung katalytischer Intermediate

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Christian Markert

aus Freiburg i. Br., Deutschland

Basel 2005



Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <u>http://dnb.ddb.de</u> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2006 Zugl.: Basel, Univ., Diss., 2005 ISBN 3-86537-841-2

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag von

Prof. Dr. Andreas Pfaltz Prof. Dr. Wolf-Dietrich Woggon

Basel, den 05.07.2005

Prof. Dr. Hans-Jakob Wirz Dekan

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2006 Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen Telefon: 0551-54724-0 Telefax: 0551-54724-21 www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen. 1. Auflage, 2006 Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 3-86537-841-2

Für Silvia

"So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig, man muss sie für fertig erklären, wenn man nach Zeit und Umständen das möglichste getan hat."

J. W. Goethe, Italienische Reise, 1786

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Andreas Pfaltz in der Zeit von Januar 2002 bis Juli 2005 im Departement Chemie der Universität Basel angefertigt.

Auszüge dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

C. Markert, A. Pfaltz, Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 2497-2500.

Dank

Meinem geschätzten Doktorvater Prof. Dr. Andreas Pfaltz danke ich ganz herzlich dafür, dass er mich in seine Arbeitsgruppe aufnahm und mir die Möglichkeit gab, dieses hervorragend konzipierte Thema zu bearbeiten. Besonders bedanken möchte ich mich dabei für das entgegengebrachte Vertrauen, die stete Unterstützung und Beratung, sowie für das von ihm geschaffene ausgezeichnete Arbeitsumfeld.

Allen derzeitigen und ehemaligen Arbeitskreismitgliedern danke ich für die produktive und freundschaftliche Arbeitsatmosphäre. Zu diesem Klima trugen insbesondere meine beiden Laborkollegen Marc Schönleber und Esther Hörmann mit ihrer stets guten Stimmung bei.

Primin Rösel leistete mit einer hervorragenden Diplomarbeit einen wichtigen Beitrag zu dieser Arbeit, wofür ich ihm ganz herzlich danken möchte. Weitere aktive Unterstützung kam von Ralf Schmitt, der sein Wahlpraktikum mit viel Enthusiasmus absolvierte.

Dank gebührt ebenfalls Markus Neuburger für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen. Bei der Verfeinerung der Strukturen wurde er unterstützt von Dr. Silvia Schaffner, Stefan Kaiser und Eva Neumann.

Zweidimensionale NMR-Spektren wurden von Axel Franzke, Valentin Köhler und Dr. Clément Mazet aufgenommen. Dr. Klaus Kulicke danke ich besonders für die Strukturaufklärung komplexerer Moleküle. EI- und FAB-Massenspektren wurden von Dr. Heinz Nadig aufgenommen. Sämtliche Elementaranalysen führte Werner Kirsch durch. Dr. Sigmund Gunzenhauser und Dr. Heinz Nadig danke ich für die Wartung des ESI-MS.

Allen Arbeitskreismitgliedern, die mir Proben ihrer Liganden überließen oder durch sorgsames Archivieren vererbten sei ebenfalls gedankt. Solvias AG, Basel danke ich ebenfalls für zahlreiche Liganden.

Ein großes Dankeschön geht an Axel Franzke, Antje Teichert und Constanze Müller für die sorgfältige Durchsicht des Manuskripts und ihre konstruktiven Verbesserungsvorschläge. Dr. Cara Humphrey möchte ich für die Korrektur zahlreicher englischsprachiger Texte danken.

Für finanzielle Unterstützung danke ich dem Schweizer Nationalfonds und der Universität Basel.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Zusammenfassung

Summary

1	Einleitung		1
	1.1	Aufgabenstellung	1
	1.2	 Elektrospray-Ionisierung 1.2.1 Bedeutung und Entwicklung 1.2.2 Elektrospray-Prozess 1.2.3 ESI-MS zur Detektion von Metallorganylen 1.2.4 ESI-MS-Screening 	3 3 4 6 8
	1.3	Massenmarkierungen	10
	1.4	 Die Palladium-katalysierte Allylische Substitution 1.4.1 Mechanismus 1.4.2 ESI-Massenspektrometrie und Allylintermediate 	<i>11</i> 11 12
	1.5	Kinetische Racematspaltung	13

2	ESI	-MS-Screening enantioselektiver Katalysatoren	15
	2.1	<i>Entwicklung der Methode</i>2.1.1 Vorversuche2.1.2 ESI-MS-Screening enantioselektiver Katalysatoren	<i>15</i> 15 18
	2.2.	 Kontrollexperimente 2.2.1 Allgemeines Screeningprotokoll 2.2.2 Paarweise vertauschte Massenmarkierungen 2.2.3 Screening eines achiralen Liganden 2.2.4 Reproduzierbarkeit der ESI-MS-Integrationen 2.2.5 Vergleich mit präparativen Experimenten 	21 21 22 22 24 25
	2.3	 Screeningresultate 2.3.1 Zusammenfassung der Screeningresultate 2.3.2 Struktur und Selektivität 2.3.3 Enantioselektivität in der Produktbildung 	29 30 36 37
	2.4	 Phosphit-Phosphordiamidit-Liganden 2.4.1 Darstellung und Selektivität 2.4.2 Schrittweise Darstellung der Phosphit-Phosphordiamidit-Liganden 2.4.3 Röntgenstrukturen 	39 39 43 44
	2.5	Substrate und Reagenzien2.5.1Die Substrate2.5.2Der Palladium-Precursor2.5.3Das Nukleophil	47 47 48 48
	2.6	Zusammenfassung und Ausblick	50

II INHALT

3	ESI-MS-Screening von Katalysatormischungen		51
	3.1	Zielsetzung	51
	3.2	Austauschprozesse 3.2.1 Isolierte Allylpalladium-Komplexe 3.2.2 Kinetische Stabilität der Komplexe	52 55 56
	3.3	Reaktionsbedingungen3.3.1 Einfluss der Reaktionszeit3.3.2 Einfluss der Katalysatorbeladung3.3.3 Einfluss der Temperatur	57 58 58 59
	3.4	Screening einer Katalysatormischung	60
	3.5	Zusammenfassung und Ausblick	62

4	ESI	MS als Instrument zur Ligandenentwick
	4.1	Zielsetzung
	4.2	Ligandensynthese
	4.3	Achirale Diolbrücken
	4.4	<i>Chirale Diolbrücken</i>4.4.1 Massenmarkierte Liganden4.4.2 Kontrollexperiment4.4.3 Optimierung des Liganden

Childred Diolor neteri	
4.4.1 Massenmarkierte Liganden	66
4.4.2 Kontrollexperiment	69
4.4.3 Optimierung des Liganden	71
4.4.4 Untersuchung mittels HPLC	73
Zusammenfassung	75
	 4.4.1 Massenmarkierte Liganden 4.4.2 Kontrollexperiment 4.4.3 Optimierung des Liganden 4.4.4 Untersuchung mittels HPLC Zusammenfassung

5	ESI-	MS-Screening racemischer Katalysatoren	77
	5.1	Literatur	77
	5.2	Theorie	78
	5.3	Durchführung	80
	5.4	Genauigkeit des Experiments	81
	5.5	Zusammenfassung und Ausblick	82

6	ESI-MS-Screening von meso-Substraten		83
	6.1	Massenmarkierte pseudo-meso-Substrate	83
	6.2	Enantiomerenreine pseudo-meso-Substrate	87
	6.3	Weitere detektierte Palladiumkomplexe	90
	6.4	Screeningresultate	93
	6.5	Zusammenfassung und Ausblick	96

7	ESI-MS-Screening einer Rückreaktion		97
	7.1	Mikroskopische Reversibilität	97
	7.2	Arylallylether	99
		7.2.1 Kontrolle der massenmarkierten Substrate	101
		7.2.2 Rückreaktion der Regioisomere	102
		7.2.3. Screeningresultate	104
		7.2.4 Darstellung der massenmarkierten Substrate	109
	7.3	Tocopherol-analoge Arylallylether	111
		7.3.1 Kontrolle der massenmarkierten Substrate	113
		7.3.2. Screeningresultate	114
		7.3.3 Darstellung der massenmarkierten Substrate	116
	7.4	Zusammenfassung und Ausblick	117

8	Dimerisierung von Palladiumkatalysatoren 1		119
	8.1	Literatur	119
	8.2	Palladium-Dimere im ESI-MS-Screening	120
	8.3	Palladium-Dimere in einer Katalyse	125
	8.4	ESI-MS-Titration	128
	8.5	UV-Vis-Charakterisierung	131
	8.6	NMR-Charakterisierung	134
	8.7	Röntgenstruktur	139
	8.8	Bildung und Reaktivität	144
	8.9	Mögliche Bildungsmechanismen	147
	8.10	Zusammenfassung	150

9	Dexperimenteller Teil		153
	9.1	Allgemeines 9.1.1 Arbeitstechniken 9.1.2 Chemikalien 9.1.3 Analytik	<i>153</i> 153 153 154
	9.2	Substrate9.2.1Diphenylallyl-Substrate9.2.2Pseudo-meso-Substrate9.2.3Arylallylether-Substrate9.2.4Tocopherol-analoge Substrate	<i>157</i> 157 167 177 193
	9.3	Liganden 9.3.1 Sulfonamide 9.3.2 Phosphorchloride 9.3.3 Liganden 9.3.4 Ligandenmischungen	205 205 211 213 225
	9.4	Komplexe	230
	9.5	Katalysen 9.5.1 Präparative Racematspaltungen 9.5.2 HPLC-Kennkurven	240 240 241
	9.6	 <i>ESI-MS-Screening</i> 9.6.1 Allgemeine Screening-Vorschrift 9.6.2 Variante unter Verwendung von Malonester und BSA 9.6.3 Screening von Mischungen 9.6.4 Screening eines racemischen Liganden 	251 251 252 252 253
	9.7	<i>Weitere ESI-MS-Experimente</i> 9.7.1 Untersuchung der kinetischen Stabilität von Allylpalladium-Komplexen	<i>254</i> 254
	9.8	 Dimerisierung von Allylpalladium-Komplexen 9.8.1 Detektion der Dimere im ESI-MS-Screening 9.8.2 Palladium-Dimere in einer Katalyse 9.8.3 ESI-MS-Titration 9.8.4 Darstellung dimerisierter Komplexe 9.8.5 Untersuchung des Zerfalls eines Dimers 	255 255 256 257 259 265

10 Anhang

Anhang		267
10.1	Racemische Katalysatoren	267
10.2	Röntgenstrukturen	270

11 Literatur

275

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolutiert
Ar	Aromat
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
BSA	N,O-Bis(trimethylsilyl)-
	acetamid
Bz	Benzoyl
С	Konzentration
COD	1,5-Cyclooctadien
COSY	Correlation spectroscopy
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DIPT	Diisopropyltartrat
δ	chemische Verschiebung
DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
dppe	Diphenylphosphinoethan
dppp	Diphenylphosphinopropan
EA	Ethylacetat
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
F	Fraktion
FAB	Fast atom bombardment
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
HMBC	Heteronuclear multiple-bond
	correlation (2D $^{1}H/^{13}C$ NMR)
HMQC	Heteronuclear multiple quantum
	coherence (2D 1 H/ 13 C NMR)

HPLC	Hochleistungsflüssigkeits-
	chromatographie
HV	Hochvakuum
IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante
М	Molarität
MS	Massenspektrometrie
NBA	3-Nitrobenzylalkohol
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
$\widetilde{\mathcal{V}}$	Wellenzahl
o-Tol	2-Methylphenyl
PHOX	Phosphinoxazolin
ppm	parts per million (10^{-6})
rac	racemisch
R_f	Retentionsfaktor
R_t	Retentionszeit
RT	Raumtemperatur
RV	Rotationsverdampfer
S	Selektivität (auch: E oder k_{rel})
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
t	(Reaktions)-Zeit
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBHP	tert-Butylhydroperoxid
TBDMS	tert-Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
t _R	Retentionszeit
UV-Vis	Ultraviolet-visible-spectroscopy
ÜΖ	Übergangszustand
ZS	Zwischenstufe

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation konnte gezeigt werden, dass die positiv geladenen Intermediate der Palladium-katalysierten Allylischen Substitution zuverlässig mittels ESI-MS detektiert und quantifiziert werden können. Da in der ESI-Massenspektrometrie geladene Spezies selektiv erkannt werden, stören hierbei ungeladene Reagenzien nicht, selbst wenn sie, wie unter typischen Katalysebedingungen der Fall, im grossen Überschuss vorliegen. Unter Verwendung massenmarkierter Substrate konnte dies zu einem schnellen massenspektrometrischen Screening der Kinetischen Racematspaltung dieser Reaktion ausgebaut werden.



Die gewählten *pseudo*-enantiomeren Substrate tragen unterschiedliche Massenmarkierungen, wodurch eine Unterscheidung der entstehenden Intermediate **A** und **B** anhand ihrer Massen möglich wird. Dabei spiegelt das detektierte Verhältnis der Intermediate **B**/**A** die intrinsische Selektivität des Katalysators direkt wider ($s = \mathbf{B}/\mathbf{A}$). Das Potential der entwickelten Methode konnte mit dem Auffinden des bislang selektivsten Liganden für diese Reaktion unterstrichen werden (s > 100).

Hierauf aufbauend wurde erstmalig ein Screening der Enantioselektivitäten mehrerer homogen gelöster Katalysatoren in Mischung realisiert. Katalysatoren unterschiedlicher Massen bilden Intermediate, welche mittels ESI-MS auch im Gemisch nebeneinander detektiert und quantifiziert werden können. Die Möglichkeit, Enantioselektivitäten einzelner Liganden aus Mischungen herauszulesen ist insbesondere für die Liganden-

ZUSAMMENFASSUNG

entwicklung und -optimierung attraktiv, wie an einer kurzen Optimierungsstudie illustriert werden konnte. Dazu fügte man in einer Eintopfsynthese sechs Liganden aus drei verschiedenen Bausteinen zusammen und testete die Mischung als filtriertes Rohprodukt. Die Mischung enthielt auch unsymmetrisch zusammengesetzte Liganden mit unterschiedlichen Resten ($R^1 \neq R^2$), wie sie in Reinform nur mit deutlichem Mehraufwand zugänglich sind.



Im Screening konnte für einen der neuen Liganden eine Selektivität von s > 30 bestimmt werden, die sich auch in konventionellen Einzelexperimenten bestätigten ließ.

Meso-Verbindungen, die über zwei prochirale Abgangsgruppen verfügen können durch selektive Substitution vollständig in enantiomerenreine Produkte umgewandelt werden. Als Beispiel für diese Substratklasse wurde eine cyclische *pseudo-meso*-Verbindung mit massenmarkierten Abgangsgruppen dargestellt und erfolgreich im ESI-MS-Screening eingesetzt.



ESI-MS-Detektion

Beim Screening des PHOX-Liganden wurden dimere Palladium-Spezies entdeckt, deren Auftreten und Bedeutung in der Katalyse bislang nicht ausreichend verstanden war. Mittels verschiedener Spektroskopien wurde die Bildung und Reaktivität dieser Dimere in Katalysen und stöchiometrischen Experimenten näher untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Dimerisierung reversibel verläuft. Sie ermöglicht damit ein Nebengleichgewicht der Katalyse, in dem sich Palladium(0)-Spezies kurzzeitig stabilisieren können. Die Lösungsstruktur eines Dimers konnte mittels NMR geklärt, die eines analogen Dimers mit substituierten Allylliganden durch eine Röntgenstruktur aufgeklärt werden.





Summary

ESI-Mass spectrometry is a technique that allows the selective detection of charged species in the presence of other neutral compounds. In this thesis, ESI-MS was successfully applied to monitor positively charged intermediates in a palladium-catalyzed allylic substitution. Using *pseudo*-enantiomeric substrates, a rapid screening protocol for chiral catalysts was developed. The catalysts under study were selective for the kinetic resolution of allylic esters.



The two *pseudo*-enantiomeric substrates bear different mass-labels allowing for a simple differentiation of the two intermediates **A** and **B**. Hence, the detected ratio \mathbf{A}/\mathbf{B} reflects the catalyst's intrinsic enantioselectivity (s = \mathbf{A}/\mathbf{B}). Using this screening method, the most selective ligand known for this reaction to date was identified (*s* > 100), illustrating the potential of this method.

After having established a reliable protocol for the screening of single catalysts, it was shown that this method can also be applied to the screening of mixtures of several palladium catalysts in one pot. Catalysts with different molecular weight form intermediates that can be distinguished mass-spectrometrically. The possibility of screening mixtures of homogeneous catalysts is particular attractive for the development and optimization of new chiral ligands, as illustrated in a short optimization study. Six ligands were prepared by a simple condensation of three different building blocks and used directly as filtered crude-products. The mixture also contained three non-symmetrical

SUMMARY

combinations with two different sulphonamide groups $(R^1 \neq R^2)$, that can be only accessed in pure form with a significantly more complex synthesis.



One of the ligands showed a selectivity of s > 30, which was later proven independently by conventional experiments using the pure ligand.

The same method is applicable to allylic substitutions starting from *meso* substrates bearing two enantiotopic leaving groups. A cyclic *pseudo-meso* compound was prepared and successfully tested with a number of different catalysts.



detection by ESI-MS

In the ESI-MS-spectra of some screening results, dimeric palladium species were detected. In order to get more insight into their role and relevance for catalysis, several catalytic and stoichiometric reactions were investigated. The dimers were found to be formed reversibly, thus allowing for momentary stabilization of the palladium(0)-species prior to returning to the catalytic cycle. The structure of one dimer in solution was investigated by NMR. The solid state structure of a related dimer was characterized by X-ray diffraction.



1 Einleitung

In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Methoden für das parallele Hochdurchsatz-Screening chiraler Katalysatoren entwickelt, die meist auf der Analytik entstandener Katalyseprodukte basieren.^[1] Produktzusammensetzungen sind jedoch eine relativ störanfällige Größe. Dies gilt insbesondere für den Enantiomerenüberschuss, der sehr leicht durch unselektive Hintergrundreaktionen, katalytisch aktive Verunreinigungen oder durch Dissoziation des chiralen Liganden vom Metall verfälscht werden kann.

Deutlich attraktiver wäre deshalb eine Screening-Methode, die Auskunft über die inhärente Enantioselektivität eines Katalysators liefert. Ein solches Screening sollte sich realisieren lassen, wenn es gelänge, die Selektivität eines Katalysators direkt anhand von intermediären Katalysator-Substrat-Komplexen zu bestimmen. P. CHEN entwickelte ein Screening für eine Palladium-katalysierte Polymerisation, welches die Detektion von Reaktionsintermediaten zum Identifizieren des reaktivsten Katalysators einer Mischung nutzt (Kap. 1.2.4).^[2] Ein analoges Screening chiraler Katalysatoren für die asymmetrische Katalyse wurde jedoch bislang noch nicht beschrieben.

1.1 Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein Screening chiraler Katalysatoren durch massenspektrometrische Erfassung katalytischer Intermediate entwickelt und erprobt werden. Die Palladium-katalysierte Allylische Substitution erschien hierfür als besonders geeignet, da ihr Mechanismus im Detail verstanden ist.

Zunächst sollte gezeigt werden, dass die Allylintermediate dieser Katalyse mittels ESI-MS detektiert und quantifiziert werden können. Unter Verwendung massenmarkierter Substratenantiomere (*"pseudo*-Enantiomere") sollte so eine massenspektrometrische Unterscheidung zweier Intermediate 1 und 2 möglich werden. Dabei sollte das Verhältnis der Intermediate 1 und 2 unmittelbar die intrinsische Selektivität des Katalysators für eines der beiden Substratenantiomere wiedergeben. (Schema 1).



Schema 1. Ausgehend von massenmarkierten Eduktenantiomeren sollten zwei Intermediate 1 und 2 massenspektrometrisch unterscheidbar sein und die intrinsische Selektivität des Katalysators wiedergeben.

In diesem Zusammenhang ließe sich zugleich die Frage klären, ob ein Katalysator, der das racemische Substrat unter Kinetischer Racematspaltung umsetzt auch den Angriff des Nukleophils selektiv zu steuern vermag. Dies wurde erwartet, da die beiden enantiodiskriminierenden Teilschritte der Allylischen Substitution über analoge Übergangszustände **ÜZ1** und **ÜZ2** verlaufen (Schema 2). Sollte sich diese Annahme bewahrheiten, so würde das ESI-MS-Screening Liganden auffinden, die nicht nur in der Kinetischen Racematspaltung, sondern auch in der Produktbildung der Allylischen Substitution selektiv wären.



Schema 2. Analoge Übergangszustände ÜZ1 und ÜZ2 der beiden Teilschritte in der Allylischen Substitution.

Anschließend sollte die Anwendungsbreite der Screening-Methode in verschiedene Richtungen weiter ausgebaut werden. Ein Ziel stellte ein simultanes Screening mehrerer homogen gelöster Katalysatoren im Gemisch dar, welches insbesondere für die Entwicklung und Optimierung neuer chiraler Liganden attraktiv sein dürfte. Der Nutzen einer solchen Methodik sollte auch am Beispiel einer kurzen Ligandenentwicklung demonstriert werden.

Eine weitere Anwendung des Screenings könnte eine unter Desymmetrisierung verlaufende allylische Substitution von *meso*-Substraten darstellen. Sie sollte sich ebenfalls mit Hilfe eines geeigneten *pseudo-meso*-Substrats mit zwei massenmarkierten prochiralen Abgangsgruppen untersuchen lassen.

1.2 Elektrospray-lonisierung

1.2.1 Bedeutung und Entwicklung

Zu den mildesten Ionisierungsmethoden der Massenspektrometrie gehört neben MALDI (matrix assisted laser desorption ionization) die Elektrospray-Ionisierung, die eine direkte Überführung von Ionen aus der flüssigen in die Gasphase ermöglicht.^[4] Der Transfer beginnt bei Atmosphärendruck und führt stufenweise in die Hochvakuumregion des Massenspektrometers. Dabei werden die Ionen allmählich von ihren Gegenionen und der Solvathülle getrennt. Im Gegensatz zu klassischen Methoden werden jedoch zu keinem Zeitpunkt größere Überschussenergien übertragen, so dass Fragmentierungen weitgehend verhindert und vorwiegend intakte Molekülionen detektiert werden können. Auch neutrale Moleküle lassen sich nach Protonierung, Deprotonierung oder Anlagerung anderer Ionen als ionische Addukte analysieren. Dies unterscheidet die Elektrospray-Ionisierung (ESI) grundlegend von der Elektronenstoß-Ionisierung (EI), bei der die Ionen aus dem neutralen Analyten durch Herausschlagen von Elektronen generiert und meist als Radikalkationen untersucht werden.

Als Verfahren zum Dispergieren von Flüssigkeiten und Auftragen von Pigmenten war das Elektrospray schon lange bekannt. Doch erst 1968 wurde es von DOLE erstmalig dazu genutzt, intakte Makromoleküle in die Gasphase zu transferieren.^[5] Jahre später gelang es YAMASHITA und FENN, die Elektrospray-Ionisierung mit der Massenspektrometrie zu kombinieren,^[6] von wo an die als ESI-MS bezeichnete Methode ihren Siegeszug in der Analytik von grossen Biomolekülen antrat.

Die meisten biologisch relevanten Makromoleküle konnten zuvor aufgrund ihrer hohen Molekulargewichte massenspektroskopisch nicht untersucht werden. Das Elektrospray-Verfahren nutzt nun die Tatsache, dass derartige "molekularen Elefanten" (FENN^[7]) meist über mehrere funktionelle Gruppen verfügen, die Protonen oder Metallionen anlagern können. Unter Elektrospray-Bedingungen entstehen dabei mehrfach geladene Ionen, deren Verhältnisse von Masse zu Ladung wieder in den massenspektroskopisch analysierbaren Bereich von m/z < 2000 fallen. So können beispielsweise Proteine mit Massen von weit über 10'000 Dalton routinemäßig auf relativ einfachen kommerziellen ESI-Massenspektrometern analysiert werden.

Zusammen mit der MALDI-Technik (Matrix assisted laser desorption) hat dies die Analyse von Biomolekülen revolutioniert und wurde 2002 mit dem Nobelpreis für JOHN B. FENN und KOICHI TANAKA gewürdigt.^[6, 8]

1. EINLEITUNG

Neben der Analytik großer Makromoleküle fand die ESI-Massenspektrometrie einen weiteren bedeutenden Anwendungsbereich in der Detektion empfindlicher Ionen. Aufgrund ihrer besonders milden Ionisation ermöglicht sie die Untersuchung nicht-kovalenter Enzym-Inhibitor-^[9] und anderer Wirt-Gast-Komplexe,^[10] sowie zahlreicher labiler anorganischer und metallorganischer Komplexe.^[11] Ionische Komplexe sind in der Regel nicht flüchtig und deshalb mit konventionellen Methoden nicht ionisierbar. Als permanent geladene Spezies eignen sie sich jedoch bestens für das Elektrospray-Verfahren. Versprüht man sie aus aprotischen Lösungsmitteln, so kommt es zu keinen zusätzlichen Protonenübertragungen und alle neutralen Spezies bleiben ungeladen. Dies erlaubt eine selektive Detektion permanent geladener Komplexe neben gleichzeitig vorhandenen neutralen Molekülen. In der Katalyse durch Übergangsmetalle kann dies genutzt werden, um die an der Katalyse beteiligten kationischen Komplexe selektiv neben überschüssigen Substraten und Produkten zu beobachten. Damit ergänzt das ESI-MS im Bereich der metallorganischen Katalyse das methodische Repertoire zur Untersuchung postulierter Katalysezyklen und Intermediate um eine sehr empfindliche Nachweismethode.

1.2.2 Elektrospray-Prozess

In der Elektrospray-Ionisierungs-MS wird der Analyt in gelöster Form in die Ionisationskammer des Massenspektrometers eingebracht. Dort tritt die Lösung aus einer Kapillare aus, deren Spitze elektrisch leitfähig ist und gegenüber einer nur wenige Zentimeter entfernt gelegenen Elektrode auf einem sehr hohen Potential (2-5 kV) liegt (Abbildung 1). Dies führt an der Spitze der Kapillare zu einer sehr hohen Feldstärke im Bereich von 10⁶ V/m, was in der Analytlösung wiederum eine elektrophoretische Verschiebung der Ionen zu den jeweiligen Gegenelektroden hin bewirkt. Im Positivmodus des ESI-MS drängen die Kationen an die Phasengrenze der Analytlösung, destabilisieren deren Oberfläche und verformen die aus der Kapillare austretende Lösung zu dem nach G. I. TAYLOR benannten TAYLOR-Kegel.^[12] Bei ausreichend hoher Spannung wird die Kohäsionskraft der Flüssigkeit überwunden und ein konstanter Strom kleiner Tröpfchen beginnt sich aus dem TAYLOR-Kegel herauszulösen. Die emittierten Tröpfchen weisen aufgrund der elektrophoretischen Ladungstrennung eine positive Überschussladung auf und werden zur Kathode hin beschleunigt.



Abbildung 1. Beim Elektrospray-Prozess emittiert die Kapillare kleine Tröpfchen mit positiver Überschussladung. Diese werden von der Kathode angezogen und beschleunigt.

Der Sprayprozess findet bei Atmosphärendruck statt, so dass die Tröpfchen auf ihrem Weg zur Kathode vom vorbeiströmenden Gas thermische Energie aufnehmen und Lösungsmittel verdunsten können. Dabei schrumpfen sie und konzentrieren ihre Überschussladungen auf, bis schließlich das so genannte RAYLEIGH-Limit erreicht wird, bei dem die elektrostatische Abstoßungskraft die Oberflächenspannung übersteigt.^[13] Es kommt zur COULOMB-Explosion (Abbildung 2).



Abbildung 2. Die Primärtröpfchen verlieren Lösungsmittel, was ihre Ladung aufkonzentriert. Es kommt zur COULOMB-Explosion, die kleinere Tochtertröpfchen generiert. Wie die abschließende vollständige Desolvatisierung der Ionen erfolgt, ist noch ungeklärt. Die zwei diskutierten Modelle sind abgebildet.

Direkte mikroskopische Beobachtung dieses Prozesses zeigte, dass die Tröpfchen nicht in mehrere gleiche Teile zerfallen, sondern vielmehr eine Serie von kleinen hochgeladenen Tröpfchen mit einem Radius von ca. 100 nm emittieren.^[14]

5

1. EINLEITUNG

Das verbleibende Muttertröpfchen schrumpft anschließend wiederum durch Lösungsmittelverlust weiter, bis es erneut das RAYLEIGH-Limit erreicht und weiter fragmentiert. Auch von den Tochtertröpfchen nimmt man an, dass sie analoge Zyklen des Schrumpfens und Fragmentierens durchlaufen, bis schließlich Tröpfchen im Nanometerbereich resultieren. Zur Unterstützung der Desolvatation werden die Ionen auf ihrem Weg von der ESI-Ionenquelle in die Hochvakuumregion des Massenspektrometers durch eine beheizte Kapillare und einen fokussierenden ersten Octopol geleitet. Dabei werden Lösungsmittelreste verdampft und Cluster durch Kollision mit Gasmolekülen aufgebrochen. Die Energie dieser Kollisionen lässt sich auch über das an der Kapillare angelegte Potential einstellen.

Wie letztlich die vollständig desolvatisierten Gasphasenionen entstehen ist noch immer Gegenstand von Diskussionen. Die ältere Theorie stammt von DOLE^[5] und RÖLLGEN^[15] und wird als Modell des geladenen Rückstandes (*charged residue model*) bezeichnet. Darin wird angenommen, dass sich die Serie der COULOMB-Explosionen soweit fortsetzt, bis letztlich winzigste Tröpfchen mit genau einer Restladung entstehen. Verdampfen hieraus alle Lösungsmittelmoleküle, so verbleiben nur noch die Gasphasenionen. Im Gegensatz dazu diskutieren IRIBARNE und THOMSON im Ionenemissions-Modell (*ion evaporation model*) eine frühzeitigere direkte Emission einzelner kaum solvatisierter Ionen aus der Oberfläche hoch geladener Tröpfchen.^[16] Beide vorgeschlagenen Prozesse führen qualitativ zum gleichen Ergebnis, lassen sich jedoch experimentell bislang noch nicht unterscheiden.

1.2.3 ESI-MS zur Detektion von Metallorganylen

Den ersten Bericht über eine ESI-MS-Charakterisierung von ionischen Übergangsmetallkomplexen lieferte CHAIT 1990 mit der Detektion von Bipyridin- und 1,10-Phenanthrolin-Komplexen des Rutheniums.^[17] Der Komplex [Ru(II)(bpy)₃]²⁺ wurde als stark verdünnte Lösung aus Acetonitril versprüht und konnte vollständig intakt als zweifach geladene Spezies detektiert werden. Interessanterweise berichtet schon diese frühe Publikation vom Einfluss der Kollisionsenergie als einstellbarem Parameter. Unter milden Bedingungen konnte CHAIT Signale detektieren, die Komplexen mit zusätzlichen Acetonitrilliganden entsprachen. Beim schrittweisen Erhöhen der Kollisionsenergie verloren diese Komplexe zunächst ihre einzähnigen Acetonitril- und später sogar ihre zweizähnigen Bipyridinliganden. Der Verlust intakter Liganden anstelle von Ligandfragmenten ist typisch für ESI- MS-Spektren von Koordinationsverbindungen und kann deren Strukturaufklärung bedeutend erleichtern.^[18] Seit dieser Publikation hat sich die ESI-Massenspektrometrie als Standardanalytik zur Charakterisierung ionischer Komplexe fest etabliert.

Eine andere Anwendung des ESI-MS wurde von P. CHEN treffend als *fishing for catalysts*^[19] betitelt und umfasst die Suche nach katalytisch relevanten Spezies durch Analyse von Reaktionsgemischen. Die Methode nutzt die Selektivität des Elektrospray-Prozesses für ionische Spezies, um an der Katalyse beteiligte Metallkomplexe unter typischen Reaktionsbedingungen nachzuweisen. Die Mehrzahl der Katalysatoren sind geladene Spezies und können deshalb auch neben überschüssigen neutralen Substraten und Produkten beobachtet werden. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der ESI-Massenspektrometrie gelingt dies meist sogar bei sehr geringen Katalysatorkonzentrationen. Sind die interessierenden Katalysatorspezies ungeladen, so kann mit derivatisierten Liganden eine zusätzliche Ladung eingebracht werden. Als Beispiel hierfür nutzte P. CHEN einen Phosphanliganden, der in seiner Peripherie eine zusätzliche Ammoniumgruppe trägt und als geladene Sonde die Intermediate einer Ruthenium-katalysierten Metathese sichtbar macht (Abbildung 3).^[20]



Abbildung 3. Liganden mit einer zusätzlichen peripher angebrachten Permanentladung können als massenspektrometrische Sonde dienen und machen neutrale Komplexe für das ESI-MS sichtbar.

Zahlreiche Katalysen und Übergangsmetall-vermittelte Reaktionen wurden bereits mittels ESI-MS untersucht. Unter den Reaktionen, die unter Palladium-Katalyse verlaufen, finden sich die Heck-^[21] und die Suzuki-Reaktion,^[22] die oxidative Homokupplung von Arylboronsäuren,^[23] die Polymerisation von Ethylen,^[2] sowie eine Allylische Substitution¹ in Wasser.^[24] Entsprechend ihrer Bedeutung fanden auch die Hydrierungen mit Iridium^[25], Rhodium^[26] und Ruthenium,^[27] die C-H-Aktivierung durch kationische Iridium(III)-Komplexe,^[28] sowie die Ziegler-Natta-Polymerisation durch Alkylzirkonocen-Katalysatoren^[29] besonderes Interesse. Weiterhin wurden die Intermediate der Oxidationsreaktionen mit Mangan (Epoxidierung)^[30] und Titan (Sulfoxidation),^[31] der Ruthenium-katalysierten Metathese,^[19, 20, 32] sowie einer Radikal-^[33] und einer Radikalkationen-Kettenreaktion^[34] untersucht. Als weitere Zwischenstufen, die mittels ESI-MS detektiert wurden, sind Meisenheimer-Komplexe der nukleophilen aromatischen Substitution^[35] und

¹ Erschien später und Bezug nehmend auf die Publikation eines Teiles dieser Arbeit.

kationische Intermediate in den Phosphan-vermittelten Wittig-, Mitsunobu- und Staudinger-Reaktionen^[36] beschrieben. Einzelne Berichte gehen auf Beobachtungen in einer Eisen-katalysierten Michael-Addition^[37] und der Cobalt-vermittelten Pauson-Khand-Reaktion^[38] ein.

Die ESI-Massenspektrometrie als Instrument zur mechanistischen Untersuchung Übergangsmetall-katalysierter Reaktionen wurde in den letzten Jahren maßgeblich von P. CHEN und seiner Arbeitsgruppe weiterentwickelt. Ihm gelang insbesondere die Kombination der etablierten beobachtenden Massenspektroskopie mit anspruchsvollen Gasphasenexperimenten. Zahlreiche der oben aufgelisteten Untersuchungen wurden von ihnen auf modifizierten Massenspektrometern durchgeführt und gehen weit über die einfache Detektion auftretender Spezies hinaus.^[39]

1.2.4 ESI-MS-Screening

Eine besonders elegante praktische Anwendung der ESI-Massenspektrometrie gelang P. CHEN mit einem massenspektrometrischen Screening verschiedener Brookhard-Polymerisationskatalysatoren.^[2] Dazu führte er zunächst mit einer Mischung von acht verschiedenen Präkatalysatoren eine Polymerisation von Ethylen durch. Nach einer Stunde Reaktionszeit wurde die Reaktion durch Zugabe des koordinierenden Lösungsmittels DMSO gestoppt und das Reaktionsgemisch massenspektrometrisch untersucht.



Schema 3. Screening von acht Brookhard-Katalysatoren. Nach einer Stunde Reaktionszeit wurde die Polymerisation durch DMSO-Zugabe gestoppt und das Reaktionsgemisch in ein ESI-MS injiziert.

Das erhaltene Spektrum ist komplex und zeigt verschiedene sich überlappende Serien oligomerer und polymerer Ionen mit null bis hundert insertierten Ethyleneinheiten (Abbildung 4).