

Katalysator-Screening

# Elektrosprayionisierungs-Tandem-Massenspektrometrie im Hochdurchsatz-Screening homogener Katalysatoren

Peter Chen\*

**Stichwörter:**

Hochdurchsatz-Screening · Homogene Katalyse · Kombinatorische Chemie · Massenspektrometrie · Organometallchemie

„Wie lautet euer Urteil?“ fragte der König ungefähr zum zehntenmal.  
„Nein, nein!“ sagte die Königin,



Illustration von John Tenniel aus der 1865er Ausgabe von Alice im Wunderland von Lewis Carroll

„zuerst die Strafe, dann das Urteil!“  
„Schluss mit dem Gefasel!“ sagte Alice laut.  
„Zuerst die Strafe, wo gibts denn so was!“

Angewandte  
Chemie

**D**er Vortitel enthält eine Illustration von John Tenniel und einen Auszug aus „Alice im Wunderland“ von Lewis Carroll in der Ausgabe von 1865. Weil alles im Wunderland der Logik widerspricht, erklärt die Königin im Prozess gegen Alice: „Zuerst die Strafe, dann das Urteil!“ Das üblicherweise praktizierte Hochdurchsatz-Screening von Katalysatoren beruht auf dem Prinzip „zuerst die Synthese, dann das Screening“, worin, wie in diesem Aufsatz diskutiert wird, ebenfalls die Logik umgekehrt ist. Unter den besonderen Zwangsbedingungen für metallorganische Komplexe ist es effizienter, eine selektive Synthese erst dann zu entwickeln, wenn eine bestimmte Struktur der katalytisch aktivste Kandidat unter vielen zu sein scheint. Demzufolge müssen Screening-Methoden auch für schlecht definierte Mischungen geeignet sein. Die Elektrosprayionisierungs-Tandem-Massenspektrometrie bietet eine ausgezeichnete technische Lösung für dieses Problem.

## 1. Einleitung

In den letzten Jahren wurden die auf dem Screening von Verbindungsbibliotheken beruhenden Hochdurchsatz-Methoden, ausgehend von ihren Ursprüngen in Biologie und Medizinischer Chemie, auf andere Gebiete von der Katalyse bis hin zu den Materialwissenschaften ausgedehnt. In allen Fällen wurden die neuen Techniken eingeführt, um die Entdeckung und Optimierung chemischer Funktionseinheiten zu beschleunigen. Für Anwendungen der homogenen und heterogenen Katalyse<sup>[1]</sup> ergeben sich hierbei ausgezeichnete Perspektiven, wie ein einfacher Vergleich unter Betrachtung der drei technologiegestützten Industriezweige Mikroelektronik, Pharmazeutische Industrie und Nichtpharmazeutische Chemie verdeutlichen soll: Intel, Marktführer bei Mikroprozessoren, erreichte 85 % seines Absatzes im Jahre 1987 mit Produkten, die im selben Kalenderjahr eingeführt worden waren.<sup>[2]</sup> Für die pharmazeutische Industrie kann festgestellt werden, dass seit 1960 der Zeitraum zwischen der Einführung eines „Blockbusters“ und dem Auftauchen des ersten Konkurrenzproduktes von einem Jahrzehnt auf weniger als ein Jahr geschrumpft ist.<sup>[3]</sup> Ein hohes Innovations-tempo ist beiden Industriezweigen zu eigen geworden. In der Chemiebranche hat eine vergleichbare Beschleunigung erst eingesetzt. Da über 90 % der neuen Verfahren in der Chemischen Industrie auf einem katalytischen Prozess beruhen und der Pilotphase eine typische Forschungs- und Entwicklungsphase von drei bis fünf Jahren vorausgeht,<sup>[4]</sup> verspricht eine effizientere und systematischere Methode zur Auffindung und Optimierung von Katalysatoren beträchtliche Vorteile. Gerade angesichts mangelnder Vorhersagemodelle in der metallorganischen Katalyse liefern Hochdurchsatz-Methoden außerdem die Möglichkeit, den Parameterraum um eine Leitstruktur schneller und – ebenso wichtig – umfangreicher zu durchsuchen, um mechanistische Konzepte zu prüfen und zu verfeinern. In Anbetracht der potenziellen Vorteile und der beträchtlichen Forschungsak-

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	2939
2. Welche Nachteile hat das gegenwärtig praktizierte Hochdurchsatz-Screening von Katalysatoren?	2940
3. Welche technischen Voraussetzung müssen für ein Screening vor der Synthese erfüllt sein?	2941
4. Elektrosprayionisierungs-Tandem-Massenspektrometrie als ein Instrument zum Screening von Katalysatoren	2942
5. Fallstudie: Screening von Katalysatoren in einer Lösungspolymerisation	2945
6. Fallstudie: Olefin-Metathese und ROMP mit Hofmann-Carbenen	2946
7. Fallstudie: Single-Site-Ziegler-Natta-Katalysatoren	2948
8. Zusammenfassung	2953

tivitäten in den vergangenen fünf Jahren sind die Auswirkungen des Hochdurchsatz-Screening von Katalysatoren überraschend bescheiden geblieben. Dieser Aufsatz behandelt sowohl den Grundgedanken als auch die Techniken, die beim Hochdurchsatz-Screening von Katalysatoren angewendet werden, und versucht die technischen Voraussetzungen auszuloten, die für eine signifikante Beschleunigung der Entdeckung und Optimierung von Realkatalysatoren notwendig sind.

Das gegenwärtig praktizierte Hochdurchsatz-Screening von Katalysatoren beruht auf der Parallelführung von Synthese und Screening von Kandidaten unter Anwendung einer spezifischen Strategie: der One-Compound-on-one-Bead-, der One-Compound-in-one-Reactor- oder der One-Compound-in-one-Well-Strategie.<sup>[5]</sup> Ein Ziel dieses Aufsatzes ist es zu zeigen, dass die spezifischen Herausforderungen durch metallorganische Katalysatoren eine alternative Screening-Strategie erfordern, die auf Verbindungsbibliotheken, Gemi-

[\*] Prof. Dr. P. Chen  
Laboratorium für Organische Chemie  
ETH Zürich, 8093 Zürich (Schweiz)  
Fax: (+41) 1-632-1280  
E-mail: chen@org.chem.ethz.ch  
und  
Thales Technologies AG  
Technoparkstrasse 1, 8005 Zürich (Schweiz)

sche also, anwendbar ist, sofern eine taugliche technische Implementierung konzipiert werden kann.

## 2. Welche Nachteile hat das gegenwärtig praktizierte Hochdurchsatz-Screening von Katalysatoren?

Das Screening von Katalysatoren ist nichts Neues. Zwischen 1909 und 1912 durchsuchten Alwin Mittasch und Mitarbeiter 2500 Rezepturen in 6500 Einzelexperimenten, um den optimalen Katalysator für die Haber-Bosch-Synthese zu finden.<sup>[6]</sup> Dieses Screening durch Variation der Zusammensetzung und der Reaktionsbedingungen mündete erfolgreich in ein System, das noch heute in nahezu unveränderter Form eingesetzt wird. Dies zeigt, dass die damalige Suche nach optimalen Bedingungen hinreichend breit angelegt war. Die moderne Katalysatorforschung profitiert durchaus von besseren analytischen Instrumenten und einem verfeinerten Verständnis der Chemie, unverändert bleibt aber die grundlegende Strategie: Synthese potenzieller Katalysatoren und nachfolgende Erprobung der Aktivität, Selektivität, Lebensdauer und vieler weiterer Gütefaktoren. Die Übertragung der gegenwärtigen Generation von Hochdurchsatz-Techniken – kombinatorische Bibliotheken, Split/Pool-Synthese, Miniaturisierung, Robotersysteme usw. – aus dem pharmazeutischen Bereich versprach eine Beschleunigung der Entwicklungsprozesse, aber der grundlegende Ansatz blieb der gleiche: Die Synthese von definierten Verbindungen (oder von Zusammensetzungen) geht dem Screening voraus. Um die Gründe hierfür zu verstehen, betrachten wir die einzelnen Stufen eines verallgemeinerten Verfahrens:

- Die einzelnen Elemente einer Verbindungsbibliothek müssen zunächst synthetisiert werden. Die Präparation kann konventionell, d. h. verbindungsweise, oder, falls ein stufenweiser Aufbau des Katalysators möglich ist, durch Split/Pool-Methoden ausgeführt werden. Während ein Chemiker ungefähr eine Verbindung pro Woche (angenommen ist eine pharmazeutische Zwischenstufe oder ein Katalysator von typischer Komplexität) mit einem Kostenaufwand von \$7500 pro Verbindung synthetisieren kann, lassen sich mithilfe einer automatisierten Ausstattung und kombinatorischer Methoden 800 Verbindungen pro Woche zu einem Preis von je \$12 herstellen.<sup>[7]</sup>



Peter Chen, geboren 1960 in Salt Lake City, promovierte 1987 an der Yale University unter gemeinsamer Anleitung von J. A. Berson, S. D. Colson und W. A. Chupka mit einer Dissertation über Laser-Spektroskopie organischer Radikale. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei J. B. Fenn in Yale wurde er Assistant Professor und danach Associate Professor in Harvard. Seit 1994 ist er Professor für Physikalisch-Organische Chemie an der ETH Zürich. Er erhielt zahlreiche Preise und Auszeichnungen, darunter den Camille and Henry Dreyfus Teacher-Scholar Award und die Alfred P. Sloan Fellowship. 1999 gründete er die Firma Thales Technologies.

Natürlich ist vorausgesetzt, dass die Verbindungen mit diesen Methoden überhaupt zugänglich sind.

- Die Identität jeder Verbindung muss codiert werden, wobei die meisten Methoden auf einem räumlich auflösenden Codierungsprozess beruhen.<sup>[5]</sup> Das bedeutet, die Verbindungen unterscheiden sich voneinander, indem an einem bestimmten Ort nur eine bestimmte Verbindung vorliegt. Konkreter ausgedrückt: In jeder Vertiefung einer Mikrotiterplatte, in jedem Mikroreaktor oder auf jedem Kügelchen befindet sich nur ein potenzieller Katalysator.
- Ein analytisches Verfahren muss angewendet werden, um Gütefaktoren jedes Elements der Bibliothek zu bestimmen. Diese Vorgehensweise ist der Pharmazeutischen Industrie entlehnt, wo solche Methoden routinemäßig eingesetzt werden. Um die Größenordnung der technischen Herausforderung anhand bloßer Zahlen zu verdeutlichen, soll ein Beispiel aus dem Pharmaziebereich betrachtet werden: Eine Bibliothek von 37791360 Hexapeptiden wurde hinsichtlich eines wachstumshemmenden Effekts auf fünf Gram-positive Bakterienstämme durchsucht. Das Bibliothek enthielt 41 Treffer (definiert durch  $IC_{50} < 50 \mu\text{g mL}^{-1}$ ), die für die weitere Entwicklung als potenzielle Antibiotika infrage kamen.<sup>[8]</sup> Dank Miniaturisierung und Automation wurde der für eine hinreichende Messung benötigte Zeitraum soweit verringert, dass im Prinzip tausende Proben pro Tag verarbeitet werden können. Allerdings beschränkt sich die Anwendung von Robotersystemen auf relativ einfache Messprinzipien, was bedeutet, dass der Informationsgehalt eines Screens recht begrenzt sein kann. Dies führte in der Praxis zur Aufteilung von Screeningprozessen in primäre und sekundäre Stufen; auf der sekundären Stufe sind hierbei ausgefeiltere Tests mit kleinen Untergruppen der Bibliothek ausführbar. In einigen wenigen Beispielen wird auf alternative Ansätze zur Signalisierung katalytischer Umsetzungen zurückgegriffen. Ebenfalls demonstriert wurde in Spezialfällen die Anwendbarkeit von massenspektrometrischen<sup>[9]</sup> und Fluoreszenzverfahren,<sup>[10]</sup> bei denen das Produkt der katalytischen Reaktion einen Marker des Katalysators aufnimmt.

Den Bibliotheken sind durch die verfügbaren Screeningmethoden enge Grenzen gesetzt. Insbesondere wegen der normalerweise winzigen Katalysatormengen – einige mg oder weniger – detektieren die analytischen Verfahren beim Hochdurchsatz-Screening üblicherweise ein Produkt der katalytischen Reaktion, d. h. entweder das chemische Produkt selbst oder eine physikalische Eigenschaft, z. B. Wärme, deren Größe proportional zum Umsatz ist. Die Strategie ist einseitig, denn ein mehrfacher Umsatz – das inhärente Merkmal einer Katalyse – kann ein Signal um Größenordnungen gegenüber einem vergleichbaren Signal, das auf der direkten Detektion des Katalysators beruht, verstärken. Aus diesem experimentellen Design folgen notwendigerweise Beschränkungen: Wenn ein Screening auf der Detektion des Produktes beruht, müssen die Katalysatoren der Bibliothek räumlich getrennt werden, weil jedes Element der Bibliothek prinzipiell das gleiche Produkt erzeugen kann. Die daraus zwangsläufig resultierenden One-Compound-in-one-Reactor- oder One-Compound-on-one-Bead-Ansätze erfordern, dass jeder

potenzielle Katalysator einer Bibliothek im voraus und, wichtiger noch, in reiner Form synthetisiert wird, um die notwendige räumliche Trennung zu erreichen. Die mit der Präparation metallorganischer Verbindungen verknüpften Probleme, z. B. hinsichtlich Labilität, Luft- und Feuchtigkeitsempfindlichkeit, werden durch das Fehlen von allgemein anwendbaren, robusten Synthesemethoden selbst für einfache Organometallspezies verschärft. Da Komplexbildungen oft reversibel sind und durch Ausfällung der am schlechtesten löslichen Komponente zur vollständigen Umsetzung gebracht werden, ist nicht einmal gesichert, dass sich die Synthese eines Elements einer Bibliothek zur Herstellung verwandter Homologe eignet. Solche Hindernisse spielen zwar auch bei der Synthese von Verbindungsbibliotheken kleiner Moleküle eine Rolle, wirken sich aber bei metallorganischen Verbindungen besonders nachteilig aus. Allerdings bildet auch schon beim Screening von kleinen Molekülen nach potenziellen Wirkstoffen nicht das Screening, sondern vielmehr die Synthese den Engpass. Die Investition von Zeit und Personal zur Entwicklung und Optimierung einer gezielten, spezifischen Synthese einer gesamten Substanzklasse potenzieller Katalysatoren lässt sich nur schwerlich rechtfertigen, wenn davon auszugehen ist, dass wenige oder gar keine Verbindungen Aktivität zeigen werden.

Die Synthesen selbst unterliegen weiteren Zwangsbedingungen. So bereitet die Reinigung von Zwischenprodukten in automatisierten Mehrstufensynthesen technische Schwierigkeiten. Üblicherweise sind One-compound-on-one-Reaktor- oder One-compound-on-one-Bead-Ansätze nur dann ausführbar, wenn jeder einzelne Schritt einer mehrstufigen Synthese glatt und quantitativ verläuft. Es ist daher wenig überraschend, dass die besten Beispiele neuartiger katalytischer Aktivität bei den Peptiden anzutreffen sind,<sup>[11]</sup> deren Synthesen einen vier Jahrzehnte dauernden Optimierungsprozess durchlaufen haben, der zu Kupplungsreaktionen führte, die den strengsten Anforderungen der präparativen Chemie genügen. Sowohl der allgemeinen Ligandensynthese als auch der Organometallchemie fehlt eine vergleichbare allgemein anwendbare Methodik.

Die Anforderungen an die präparativen Methoden bringen eine weitere Einschränkung mit sich, die den Nutzen des routinemäßig ausgeführten Hochdurchsatz-Screening begrenzt: In den meisten Fällen handelt es sich bei industriell eingesetzten katalytischen Systemen keineswegs um gut charakterisierte Komplexe. Vielmehr werden oft katalytische Formulierungen, in situ präparierte Katalysatoren oder schlichtweg nichtgetrennte Verbindungsgemische eingesetzt. Die Patentliteratur kann als eine wahre Fundgrube katalytischer Aktivität angesehen werden, deren zugrunde liegenden katalytischen Spezies ihrer Identifizierung harren. In ähnlicher Hinsicht sind katalytische Formulierungen nicht nur als Pool-Bibliotheken, sondern als gerichtete Pool-Bibliotheken aufzufassen, denn bei den Komponenten der Mischungen handelt es sich typischerweise um Variationen eines oder einiger weniger struktureller Leitmotive. Ein sinnvolles Screening dieser Bibliotheken mit Parallelmethoden ist jedoch nicht möglich. Ohne Vorabkenntnis der Zusammensetzung, ganz zu schweigen von der Struktur der katalytisch aktiven Spezies, wären Design und Aufbau einer

vollständigen und exklusiven Bibliothek außerordentlich schwierig, auch wenn eine katalytische Aktivität bereits nachgewiesen wäre. Es ist weiterhin zweifelhaft, ob die Anwendung primärer Screens mit niedrigem Informationsgehalt auf empirisch hergestellte katalytische Formulierungen unbekannter Zusammensetzung zu brauchbaren Ergebnissen führt.

Die genannten Zwangsbedingungen machen das Hochdurchsatz-Screening von Katalysatoren weitaus weniger praktikabel als es das zugrunde liegende Konzept generell erwarten ließe. Damit drängt sich unmittelbar die Frage auf: Welche technische Innovation würde es brauchen, diese Bedingungen zu lockern?

### 3. Welche technischen Voraussetzung müssen für ein „Screening vor der Synthese“ erfüllt sein?

Die Anforderung, jeden potenziellen Katalysator vorab in reiner Form zu synthetisieren, wäre umgebar, wenn mithilfe der Screening-Methode ein Gütefaktor eines Katalysators in einem Gemisch bestimmt werden könnte. Anders formuliert würde das Screening einer Pool-Bibliothek von Katalysatoren wesentlich einfachere präparative Verfahren verlangen als das einer Parallelbibliothek. Paradoxierteilweise verwandeln sich so die prinzipiellen Nachteile bei der gezielten Synthese einzelner Verbindungen in Vorteile. Zwei Charakteristika machen die metallorganische Synthese besonders schwierig: 1) Es existieren viele energetisch ähnliche Reaktionswege, und 2) die Reaktionen sind häufig reversibel und streben einem thermodynamischen Gleichgewicht zu. Dies und die relativ ineffektiven Trennverfahren (verglichen mit denen der organischen Synthese) erschwert die mehrstufige Synthese metallorganischer Verbindungen. Beim Screening jedoch lassen sich die mit Gleichgewichtssystemen verbundenen Nachteile zur einfachen Erzeugung von molekularer Diversität nutzen. Einfache Ligandenaustauschreaktionen unter milden Bedingungen machen Eintopfsynthesen von Gemischen nahezu trivial. Darüber hinaus werden katalytische Mehrkomponentensysteme, die sich gegenwärtig einem Hochdurchsatz-Screening entziehen, zu generellen Startpunkten. Es handelt sich definitionsgemäß um Pool-Bibliotheken potenzieller Katalysatoren, aus denen interessante neue Strukturen abgeleitet werden können. Wie schon erwähnt, weisen diese Gemische bereits eine katalytische Aktivität auf, die spezifischen Strukturen sind aber unbekannt.

Natürlich machen solche Screeningverfahren die gezielte Synthese nicht gänzlich überflüssig. Deren Einsatz reduziert sich aber auf die spezifische Synthese geeigneter Kandidaten, die vorab durch Screening identifiziert wurden. Es muss nur dann in die Entwicklung einer Synthesemethode investiert werden, wenn sich eine Zielverbindung als aussichtsreich erweist. Mit dem neuen Ansatz – dem „Screening vor der Synthese“ – reduziert sich die Zahl der individuell zu synthetisierenden Verbindungen gegenüber vergleichbaren Parallelscreenings drastisch. Dieser Aufsatz versucht zu zeigen, dass der Ansatz nicht nur praktikabel ist, sondern darüber hinaus Vorteile gegenüber den konventionellen

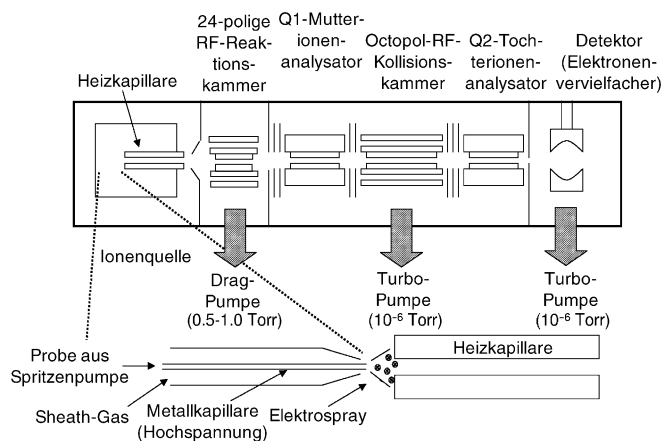
Strategien aufweist. An dieser Stelle sollte vielleicht erwähnt werden, dass das Screening von Pool-Bibliotheken oder Mischungen dem ursprünglichen Screening-Konzept in biologischen Anwendungen näher kommt. Als Beispiele solcher Anwendungen, die auf die eine oder andere Weise als Screening von Pool-Bibliotheken aufzufassen sind, können genannt werden: das Screening von cDNA-Bibliotheken, die Identifizierung von Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen durch Affinitätschromatographie, unterschiedliche Varianten der Affinitätsmarkierung mithilfe von radioaktiven oder Fluoreszenzsonden<sup>[12]</sup> sowie die kürzliche Identifizierung nützlicher Enzymmutanten durch gerichtete Evolution.<sup>[13]</sup>

#### 4. Elektrosprayionisierungs-Tandem-Massenspektrometrie als ein Instrument zum Screening von Katalysatoren

Das in diesem Aufsatz behandelte Anwendungsbeispiel der „Screening-vor-der-Synthese-Strategie“ greift auf die Elektrosprayionisierungs-Tandem-Massenspektrometrie als technisches Verfahren zum Screening von Mehrkomponentensystemen, Pool-Bibliotheken oder einfach von Gemischen zurück. Im Prinzip kann die Strategie auch auf andere Weise umgesetzt werden, aber das hier behandelte Beispiel ist durch jüngere Studien unserer Arbeitsgruppe,<sup>[14–18]</sup> bei denen die Technik für mechanistische Studien im Bereich der Organometallchemie angewendet wurde,<sup>[19–23]</sup> gut dokumentiert. Die Elektrosprayionisierung (ESI),<sup>[24]</sup> ursprünglich für die Lack- und Farben-Industrie entwickelt, wurde in Verbindung mit der Massenspektrometrie zuerst von Fenn und Mitarbeitern angewendet,<sup>[25]</sup> die die Methode zur Massenspektrometrie von Biomolekülen wie Peptiden und Proteinen nutzten. Die Forschungen auf diesem Gebiet wurden 2002 mit dem Nobel-Preis für Chemie gewürdigt. Durch ESI werden in einem komplizierten Verfahren, das Tröpfchenbildung, Fission und Felddesorption einschließt, intakte Molekülionen aus einer verdünnten Lösung direkt in die Gasphase überführt.<sup>[26]</sup> Für die Anwendung in der metallorganischen Chemie ist eine schonende Ionisierung wichtig; Proteine können denaturierungsfrei ionisiert werden, und Rezeptor-Ligand-Komplexe bleiben intakt. Das Arbeiten mit verdünnten Lösungen ist ausgesprochen vorteilhaft für die Katalyse, da die aktive Spezies häufig nur unter diesen Bedingungen existiert. Bei der ESI von Biomolekülen werden zwar üblicherweise nur wässrige oder Alkohollösungen verwendet, prinzipiell ist aber jedes polare Lösungsmittel geeignet. Wir haben Acetonitril, Aceton, THF, Dichlormethan, Chloroform, Chlorbenzol oder Mischungen dieser Lösungsmittel mit normalerweise nicht anwendbaren unpolaren Lösungsmitteln wie Toluol angewendet. Der typische Konzentrationsbereich bei ESI, 0.001–10 mM, entspricht auch der Konzentration vieler Katalysatoren unter Realbedingungen. Betrachten wir etwa einen Katalysator, der in einer konzentrierten Lösung des Substrats (z. B. 1 M) vorliegt: Eine realistische Katalysatorproduktivität in kommerziellen Anwendungen ist bei einem Substrat-Katalysator-Verhältnis<sup>[27]</sup> von  $\geq 10\,000$  gegeben, entsprechend einer Katalysatorkonzentration von  $\leq 0.1$  mM, die innerhalb des ESI-tauglichen Bereichs liegt. Durchflussge-

schwindigkeiten im Bereich nL bis  $\mu$ L pro Minute ermöglichen daneben die direkte Probenahme aus dem Reaktor.

Das in Abbildung 1 skizzierte Blockschema eines ESI-Massenspektrometers verdeutlicht die prinzipiellen Merkmale, die seine Applikation beim Screening von Gemischen ermöglichen. Die in der Elektrosprayquelle erzeugten Ionen gelangen durch eine Heizkapillare in das Massenspektrometer. Die Desolvatation der Ionen findet teils im Hochdruck-



**Abbildung 1.** Aufbau des modifizierten Finnigan-MAT-TSQ-700-ESI-Tandem-Massenspektrometers. Die Katalysatorionen werden aus verdünnter Lösung in die Ionenquelle zerstäubt, desolvatisiert, durch die Heizkapillare in das Vakuumsystem geleitet und der abschließenden Desolvatation oder Fragmentierung am Skimmer zugeführt. Die beiden RF-Multipole dienen als „Reaktionsgefäße“ für die Kollision der Ionen mit neutralem Reaktantgas. Nach jedem Reaktionsschritt erfolgt Produktidentifizierung und/oder -selektion in einem Quadrupol-Massenanalysator.

bereich, teils in der Kapillare und schließlich vor dem Skimmer statt, wo die Ionen mit Hintergrundgasen kollidieren können. Das Skimmerpotential ist ein einstellbarer Parameter, mit dem sowohl der Grad der Desolvatation als auch die weitere Fragmentierung gesteuert werden kann. Durch Einstellung eines hohen Potentials können koordinativ ungesättigte Komplexe durch Entfernung des am schwächsten gebundenen Liganden erzeugt werden, was für Reaktivitätsstudien nützlich ist. Die Ionen treten dann in den 24-poligen Radiofrequenz(RF)-Ionenleiter ein und werden dort thermalisiert oder wahlweise mit Reaktantgas bei Drücken um 0.1 Torr umgesetzt. Der 24-polige Ionenleiter dient zur Lenkung der Ionen, die hierbei in die Radialrichtung abgefangen werden; ein schwaches Longitudinalfeld aufgrund der Raumladung leitet die Ionen langsam durch den Ionenleiter. Die Ion-Molekül-Reaktionen finden unter thermischen Bedingungen von ca. 70 °C statt, wobei sich bis zu  $10^5$  Zusammenstöße innerhalb des 24-poligen Ionenleiters ereignen. Die Ionen gelangen dann in den ersten Quadrupol, wo die Reaktionsprodukte selektiert und für Folgereaktionen abgetrennt werden können. Danach erreichen die masseselektierten Ionen einen RF-Octopol, werden dort erneut mit neutralem Reaktantgas umgesetzt und gelangen anschließend zur Massenanalyse in den zweiten Quadrupol. Der 24-Pol



gewährleistet – anders als ein Quadrupol oder der ursprünglich eingesetzte Octopol – eine Boltzmann-Verteilung der Ionenenergien. Während der Ion-Molekül-Kollision ist ein Energieaustausch zwischen dem RF-Feld und den Ionen möglich, was sich in einem Hochenergie-Tailing in der Verteilung der kinetischen Energie niederschlägt.<sup>[28]</sup> Wir konnten experimentell nachweisen, dass die Translationsenergieverteilung der Ionen im 24-Pol von der Boltzmann-Verteilung nichtunterscheidbar ist.

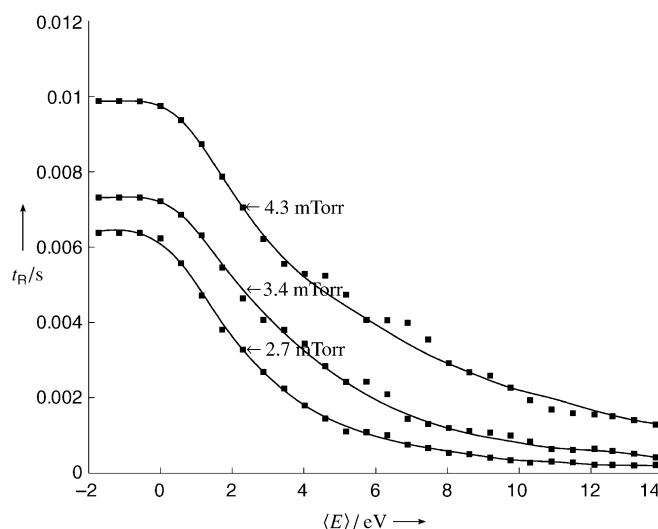
Verweilzeit, Stoßzahl und absoluter Reaktionsquerschnitt im 24-poligen Ionenleiter und im Octopol können durch eine Kombination von Experiment und numerischer Simulation bestimmt werden.<sup>[23]</sup> Eine Monte-Carlo-Simulation der Ionenbewegung in einer gasgefüllten RF-Multipolführung wurde wie folgt ausgeführt: Die Differentialgleichungen für die Ionenbewegung in einem idealen Multipolfeld wurden ohne Rückgriff auf die Näherung des effektiven Potentials durch Runge-Kutta-Integration vierter Ordnung numerisch gelöst. Zur Berechnung der Stoßwahrscheinlichkeiten wurden Vereinfachungen vorgegeben. Die Wahrscheinlichkeit für einen Stoß eines Ions mit einem Puffergasmolekül pro einzeltem Integrationszeitschritt behandelten wir nach der Langevin-Theorie [Gl. (1);  $P$  Stoßwahrscheinlichkeit,  $n$  Teilchenzahldichte,  $v$  Relativgeschwindigkeit,  $\sigma$  Langevin-Stoßquerschnitt,  $p$  Gasdruck,  $e$  Elementarladung,  $\mu$  reduzierte Masse,  $\epsilon_0$  Permittivität des Vakuums,  $\alpha_c$  Polarisierbarkeit,  $k$  Boltzmann-Konstante,  $T$  absolute Temperatur].

$$P = n v \sigma = \frac{e}{2\epsilon_0} \sqrt{\frac{\alpha_c}{\mu}} \frac{p}{kT} \quad (1)$$

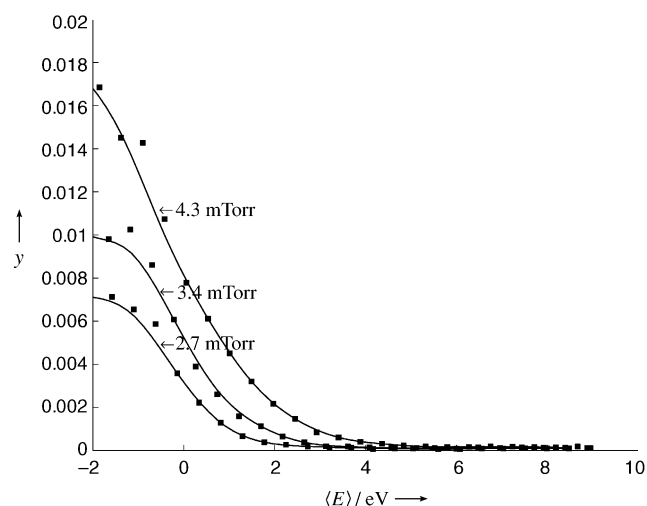
Die Anwendung der Langevin-Theorie des Stoßquerschnitts vereinfacht die Rechnung erheblich, da innerhalb dieser Näherung die Stoßwahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit unabhängig von den Relativgeschwindigkeiten der Partner im Koordinatensystem des Massenschwerpunktes ist.

Die Geschwindigkeit der Stoßpartner wird aus einer Boltzmann-Verteilung mit Zufallsrichtung des Laborkoordinatensystems abgeleitet. Die Bewegungsrichtung eines Ions nach der Kollision wird innerhalb des Massenschwerpunktsystems als zufällig gewählt und danach in das Laborkoordinatensystem zurücktransformiert. Das Vorgehen ist gleichbedeutend mit der Auswahl eines Zufalls-Stoßparameters. In Abbildung 2 sind die Ergebnisse einer Simulation bei drei unterschiedlichen Drücken für einen Bereich von kinetischen Einschussenergien (Laborsystem) im Octopol gezeigt. Um zu prüfen, ob die Simulation zu realistischen Ergebnissen führt, wurde ein Ion mit gegebener Masse durch den ersten Quadrupol, den Octopol und den zweiten Quadrupol geleitet. Die Quadrupols wurden mit unterschiedlichen Zeitverzögerungen abgetastet. Durch Messung der Ionenintensität als Funktion der Zeitverzögerung zwischen den beiden Quadrupols konnte die mittlere Retentionszeit im Octopol bestimmt werden. Sie stimmte mit der Simulation innerhalb von Faktor 2 überein.

Absolute Reaktionsausbeuten einer Testreaktion bei den gleichen Einschussenergien und Reaktantgas-Drücken konnten ebenfalls gemessen werden (Abbildung 3). Da die Monte-Carlo-Simulation die experimentell bestimmten Retentions-



**Abbildung 2.** Simulation der mittleren Retentionszeit der Ionen in der gasgefüllten Octopol-Stoßzelle ( $t_R$ ) als Funktion der mittleren Energie der einfallenden Ionen ( $\langle E \rangle$ ) bei unterschiedlichen Gasdrücken für die Reaktion eines Rutheniumcarbenkomplexes mit 1-Buten. Die Resultate bei nominell negativen Ioneneinschuss-Energien gehen auf das starke Tailing in der Verteilung der kinetischen Ionenenergien zurück. Die gute Übereinstimmung der simulierten Retentionszeiten mit experimentell gemessenen Werten validiert das Modell.



**Abbildung 3.** Absolute Produktausbeuten  $y$  der Metathesereaktion eines Rutheniumcarbenkomplexes mit 1-Buten als Funktion der kinetischen Einschussenergie des einfallenden Ions (Laborkoordinatensystem) bei unterschiedlichen Buten-Drücken in der Octopol-Stoßzelle.

zeiten der Ionen im gasgefüllten Octopol realistisch wiedergibt, kann die absolute Stoßzahl aus der Simulation, ca. 5000 Stöße pro Ion, als gesichert gelten. Die Stoßzahl im 24-Pol, in der ein hundertfach höherer Reaktantgas-Druck herrscht, ist entsprechend größer. Anhand des ungefähr parallelen Verlaufs der Kurven in den Abbildungen 2 und 3 kann die gemessene Produktausbeute auf eine Reaktionswahrscheinlichkeit von  $10^{-4}$  bis  $10^{-5}$  pro Kollision reduziert werden, ein typischer Wertebereich für viele der in dieser Studie unter-

suchten Organometallionen-Molekül-Reaktionen. Während Organometallchemiker die absolute Reaktionseffizienz als hoch einstufen würden,<sup>[22,23]</sup> ist sie gemessen an Standardwerten von Ion-Molekül-Reaktionen sehr niedrig.<sup>[29]</sup> Dennoch gewährleisten die langen RF-Multipolkammern genügend Stoßereignisse, um Reaktionen beobachten zu können.

Es stellt sich die Frage, in welchem Umfang Gasphasentechniken zur Messung von Reaktivitäten in Lösung herangezogen werden können (auch bei identischen Komplexen). Auf diese berechnete Frage können wir nach einigen Jahren der Forschung auf diesem Gebiet zwei Antworten geben: Erstens stimmt bei den in unserer Arbeitsgruppe untersuchten Reaktionen (C-H-Aktivierung mit Ir<sup>III</sup>,<sup>[19]</sup> oder Pt<sup>II</sup>-Komplexen,<sup>[30]</sup> katalytische Hydrierung mit Rh,<sup>[20]</sup> oder Ru-Komplexen<sup>[31]</sup>, Olefinmetathese,<sup>[21,23]</sup> katalytische Epoxidierung mit [Mn(Salen)] und einem Oxidationsmittel,<sup>[32]</sup> Olefinierung von Aldehyden mit hochvalenten Re-Verbindungen<sup>[33]</sup> sowie Ziegler-Natta-Polymerisation mit Single-Site-Katalysatoren<sup>[22]</sup>) die Reaktivität in der Gasphase mit der in gelöster Phase entgegen anfänglicher Erwartungen grob überein. Häufig ähnelten die relativen Reaktivitäten, d.h. die Verzweigungsverhältnisse, den entsprechenden Reaktivitäten unter konventionellen Bedingungen auf ganz erstaunliche Weise. Wenngleich zufällige Übereinstimmungen nicht generell auszuschließen sind, weisen die empirischen Beweise doch nachdrücklich darauf hin, dass anhand der Ionen-Molekül-Gasphasenchemie der metallorganischen Komplexe im Elektrospray-Zustand zumindest qualitative Rückschlüsse auf die entsprechenden Flüssigphasenreaktionen gezogen werden können. Unter ausdrücklichem Vorbehalt lassen sich Ad-hoc-Erklärungen für diese Übereinstimmung anführen – detaillierte mechanistische Beweise stehen freilich noch aus. In der Frühphase der Gasphasenstudien zu Ion-Molekül-Reaktionen in der Organischen Chemie<sup>[34]</sup> wurde auf Reaktionen mit polarem Charakter wie nucleophile Substitutionen oder Carbonyladditionen zurückgegriffen. Am besten veranschaulicht vielleicht die S<sub>N</sub>2-Reaktion die Probleme:<sup>[35]</sup> In Lösung verläuft die Substitution auf einer einfachen Reaktionskoordinate; Ion-Molekül-Reaktionen in der Gasphase werden demgegenüber durch das klassische Doppelpotentialtopfmodell beschrieben. Die Minima vor und nach dem Übergangszustand, die bezüglich der ein- und auslaufenden Asymptoten bis zu 10 kcal mol<sup>-1</sup> tief sein können, sind vollständig allgemeingültig, weil sie aus der anziehenden elektrostatischen Ion-Dipol- oder Ion-induzierter-Dipol-Wechselwirkung resultieren, die in der Gasphase zwischen jedem Ion und jedem Molekül herrscht. Genau diese elektrostatischen Wechselwirkungen sind aber in kondensierter Phase durch das dielektrische Kontinuum abgeschirmt. Der Übergang vom unsolvatisierten zum solvatisierten Fall wurde für einfache Substitutionsreaktionen untersucht. Zweifellos muss eine große Zahl von Solvensmoleküle beteiligt sein, damit elektrostatische Wechselwirkungen weitgehend abgeschirmt sind. Einige Unterschiede sind auf das elektrostatische Potential zurückzuführen, das wohl größere Problem aber entsteht aufgrund der beträchtlichen Freien Energie der Ionensolvatation. Bei einer absoluten Größe von bis zu 300 kcal mol<sup>-1</sup> genügt bereits eine leicht abweichende Solvation entlang der Reaktionskoordinate, um starke Änderun-

gen der phänomenologischen Reaktivität herbeizuführen. Zu den prägnantesten Beispielen gehören die Basizität von Aminen<sup>[36]</sup> und die Acidität von Alkoholen.<sup>[37]</sup> Vor diesem Hintergrund erwarteten wir anfangs, dass der Übertragung der Ergebnisse der Gasphasenchemie auf die Flüssigphase enge Grenzen gesetzt sind. Als aus den Experimenten nach und nach das Gegenteil hervorging, galt es Erklärungen zu finden. Eine Möglichkeit wäre, dass die untersuchten Moleküle eine Größe erreicht haben, aufgrund der ein intramolekulares Äquivalent der Solvation vorliegt. Das Argument wurde für größere Carbokationen herangezogen, um die weitgehend quantitative Übereinstimmung zwischen der Stabilitätsreihe in der Gasphase und der in nichtwässriger Lösung zu erklären.<sup>[38]</sup> Eine zweite, wahrscheinlichere Erklärung stützt sich auf den individuellen Reaktionstyp. So sind nucleophile Substitutionen oder Additionen an Carbonyl inhärent polare Reaktionen, bei denen sich die Ladungsverteilung und damit die polare Solvation auf dem Weg von der Ausgangsverbindung zum Übergangszustand und Produkt drastisch ändert. Typische metallorganischen Reaktionen wie  $\pi$ -Komplexierung, oxidative Addition oder reduktive Eliminierung sind dagegen überwiegend nichtpolar, sodass Ladungseffekte nur eine untergeordnete Rolle spielen. In mechanistischer Hinsicht ähneln diese metallorganischen Reaktionen eher pericyclischen Reaktionen als z. B. Additionen an Carbonyl. Experiment und Rechnungen zufolge hat die Diels-Alder-Reaktion in der Gasphase und in nicht- bis mäßigpolarer Lösung eine ähnliche Aktivierungsenergie;<sup>[39]</sup> dass Gleiches bei oxidativen Additionen zutrifft, sollte deshalb nicht überraschen. Die verbleibenden elektrostatischen Effekte und ebenso das Fehlen von Gegenioneneffekten wirken sich generell beschleunigend auf Gasphasenreaktionen aus,<sup>[22,23]</sup> jedoch trifft dies, wie schon erwähnt, für alle Ion-Molekül-Reaktionen zu, sodass die Verzweigungsverhältnisse nicht beeinflusst werden.

Die zweite Antwort zur Frage der Übertragbarkeit der Gasphasenchemie lautet, dass die Frage zum Teil irrelevant ist. Wie am Beispiel der Ziegler-Natta-Reaktion noch gezeigt wird, kann zumindest ein Teil des Screenings mithilfe von Reaktionen in Lösung ausgeführt werden. Mit anderen Worten liefert die Ion-Molekül-Gasphasenchemie lediglich eine analytische Methode, die auf Reaktionen angewendet wird, deren Bedingungen sich von Realbedingungen nicht wesentlich unterscheiden.

Es sei betont, dass die neuartige Strategie zum Screening von Katalysatoren nicht speziell auf den Einsatz der ESI-Massenspektrometrie beschränkt ist. Prinzipiell eignet sich jede analytische Methode, die das Screening einer Mischung ermöglicht. Der besondere technische Vorteil bei der Implementierung der ESI-Tandem-Massenspektrometrie beruht auf der Tatsache, dass nicht das Produkt, sondern *katalysatorgebundene* Substrate oder Produkte detektiert werden. Ungeachtet der Herausforderungen hinsichtlich der Nachweisgrenzen, des dynamischen Bereichs und der Labilität der Zielverbindungen machen die Vorzüge beim Screening eine Entwicklung dieser Technik lohnenswert.

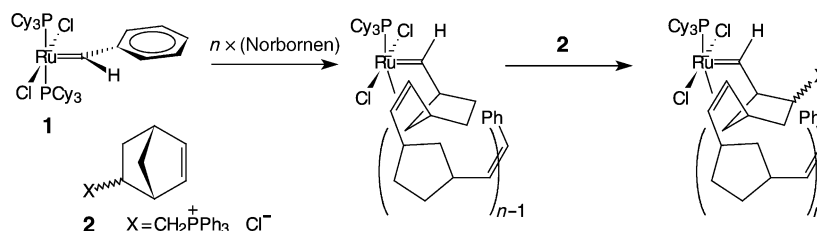
Die im Folgenden beschriebenen Studien wurden mit modifizierten Triple-Quad-Massenspektrometern ausgeführt. Triple-Quads und ähnliche Sektorinstrumente haben in den

letzten Jahren in der Analytik biologischer Proben (z.B. Proteomics) gegenüber Paul-Fallen<sup>[40]</sup> und FT-ICR-Spektrometern (FT-ICR = Fourier-Transformations-Ionen-Cyclotron-Resonanz)<sup>[41]</sup> an Bedeutung verloren. Im unteren Marktsegment angesiedelt, bergen die Paul-Fallen einen kostengünstigen LC-MS-Detektor (LC = Flüssigchromatographie), das obere Marktsegment dominieren FT-ICR-Geräte, die sich durch einen großen Massenbereich und hohe Auflösung auszeichnen. Beide Geräte arbeiten als Ionenfalle, was sie von Transmissionsgeräten wie Linear-Quadrupol-, Sektor- und Flugzeit(TOF)-Instrumenten unterscheidet. Zwar ist nicht ausgeschlossen, dass zumindest einige Experimente zur homogenen metallorganischen Katalyse auch mit Ionenfallen ausgeführt werden könnten, jedoch sind sowohl Paul-Fallen als auch FT-ICR aufgrund spezifischer Nachteile hierfür nur einschränkt tauglich. Die Zahl der in der Falle gehaltenen Ionen ist in beiden Fällen begrenzt (im Allgemeinen auf 100 bis 10000 Ionen, wobei Raumladungseffekte die Obergrenze bedingen), sodass ein statistisches Problem auftritt, denn die Ionen müssen ausnahmslos jede Spezies einer Verbindungsbibliothek von Katalysatoren repräsentieren. Des Weiteren ist eine ionendeponierende Methode generell anfälliger gegen Mutterionen-Zerfall. Die relativ großen Organometall-Ionen, die bei katalytischen Anwendungen auftreten, zeigen eine beträchtliche kinetische Verschiebung<sup>[42]</sup> der Dissoziationsschwelle, was zwar Schwellenwertmessungen erschwert, aber andererseits die Detektion und Handhabung labiler Teilchen erleichtert. Nachteilig gegenüber Transmissionsmethoden wirkt sich der kleinere dynamische Bereich bei FT-ICR-Methoden aus, was für die Auffindung einer Spezies mit niedriger Konzentration in Gegenwart höher konzentrierter Komplexe kritisch ist. Bei FT-ICR-Methoden schlägt zudem eine sehr niedrige Stoßzahl der Ionen von nur einigen Stößen pro Sekunde zu Buche. Unsere RF-Multipol-Geräte erreichen dagegen Stoßzahlen von bis zu  $10^6 \text{ s}^{-1}$ . Das bedeutet, dass bei FT-ICR die chemische Aktivierung die Reaktionen bestimmt,<sup>[43]</sup> während Reaktionen im RF-Multipol-Gerät<sup>[22]</sup> solche in Lösung unter thermischen Bedingungen weitaus besser repräsentieren. Aufgrund der jeweiligen Dynamik von Ion-Molekül-Stößen ist unter den Transmissionsgeräten das Triple-Quad- den Sektor- und TOF-Geräten vorzuziehen. Ion-Molekül-Stöße bei hoher kinetischer Energie tasten überwiegend die repulsive Innenwand des intermolekularen Potentials ab, d.h., die Stöße sind größtenteils elastisch. Ein niederenergetischer Stoß tastet demgegenüber das attraktive elektrostatische Potential ab, d.h., der Stoßkomplex ist wahrscheinlich langlebiger. Im Experiment verringert sich der reaktive Stoßquerschnitt mit steigender kinetischer Energie drastisch.<sup>[44]</sup> Typische Triple-Quad-Instrumente arbeiten mit kinetischen Energien im Bereich von null bis wenigen eV im Laborbezugssystem, während bei Sektor- und TOF-Geräten Energien im keV-Bereich auftreten. Andere Instrumente mögen für andere Anwendungen ideal geeignet sein – für die in diesem Aufsatz beschriebenen Katalysestudien ist Triple-Quad das Gerät der Wahl!

## 5. Fallstudie: Screening von Katalysatoren in einer Lösungspolymerisation

In unserer ersten Fallstudie wird die Resting-State-Spezies einer Ringöffnungs-Metathesepolymerisation (ROMP) in Lösung mithilfe eines kovalent modifizierten Substratmoleküls „herausgefischt“. Die ROMP-Reaktion stellt als lebende Polymerisation den Idealfall für die Anwendung unserer Methode dar, die mit entsprechenden Modifikationen aber auch für schwierigere Systeme geeignet ist. Das Experiment beruht darauf, dass das Elektrospray-Verfahren geladene Teilchen, d.h. Ionen, detektiert. Ungeladene Teilchen sind ungeeignet und müssen erst mit einer Ladung versehen werden. Neutrale Proteine beispielsweise können durch Koordination mit Protonen oder Alkalimetallkationen in einen geladenen Zustand übergehen. In nichtprotischen Lösungsmitteln, in denen typische metallorganische Katalysatoren gelöst werden, sind solche Prozesse allerdings weit weniger verbreitet. In jedem Fall sind massenspektrometrische Signalintensitäten von Teilchen, die ihre Ladung durch nichtkovalente Bindung von Kationen erhalten, die zufällig in geringer Konzentration vorhanden sind, typischerweise um Größenordnungen kleiner als von Teilchen mit Permanentladung. Ein ungeladenes Katalysatormolekül in einem Gemisch mit anderen ungeladenen Verbindungen wird im Elektrospray-Massenspektrum sichtbar, sobald es ein geladenes Substrat aufnimmt.

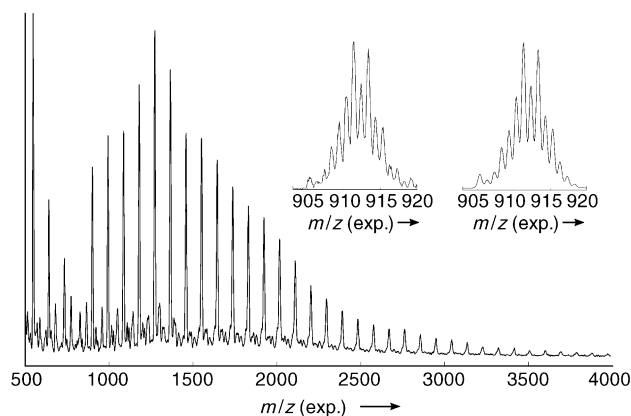
In dem konkreten Experiment,<sup>[17]</sup> dargestellt in Schema 1, wird ein Norbornenderivat, das eine prosthetische Ammonium- oder Phosphoniumgruppe enthält, zusammen mit un-



**Schema 1.** Derivatisierung von Ru-Katalysatoren unter Verwendung kationischer Norbornen-Derivate ermöglicht die Detektion durch ESI-MS.

derivatisiertem Norbornen zu einer Lösung des neutralen Katalysators  $[(\text{Cy}_3\text{P})_2(\text{Cl})_2\text{Ru}=\text{CHPh}]$  (Cy = Cyclohexyl) gegeben. Nach einer kurzen Reaktionszeit zeigt das Elektrospray-Massenspektrum (Abbildung 4) diejenigen Ruthenium-Verbindungen, die das geladene Substrat aufgenommen haben. Selbst dieses einfache, nahezu „triviale“ Beispiel des Ru-Katalysators liefert nicht nur Informationen über das, was sichtbar ist, sondern auch über das, was fehlt. So wird als „Resting-State“ im Katalysezyklus nicht der Bis(phosphan)-Komplex, sondern der intramolekulare  $\pi$ -Komplex beobachtet. Im hypothetischen Fall einer Beteiligung mehrerer Metathese-Komplexe, würde jeder seine eigene Produktserie erzeugen, wobei die Masse der katalytischen „Kopfgruppe“ die Serien voneinander unterscheidet. Darüber hinaus bliebe jede Spezies, die kein geladenes Substrat aufnehmen kann,





**Abbildung 4.** ESI-MS des katalysatorgebundenen ROMP-Oligomers, das durch Reaktion von  $[(\text{Cy}_3\text{P})_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}]$  mit Norbornen und einem kovalent funktionalisierten Norbornen-Derivat erhalten wurde. Im ESI-MS sind Komplexe sichtbar, die das funktionalisierte Norbornen aufgenommen haben. Im Einschub sind das experimentelle und berechnete Isotopenmuster dargestellt.

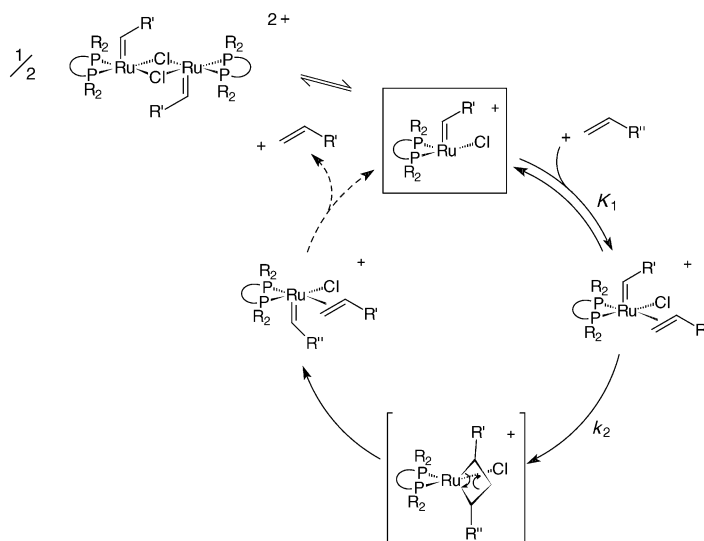
schlicht unsichtbar. Jedoch darf ein Vorbehalt nicht außer Acht gelassen werden: Für einen katalytischen Zyklus im stationären Zustand gilt, dass die einzelnen Schritte zwar unterschiedliche Geschwindigkeitskonstanten haben, aber mit der gleichen Reaktionsgeschwindigkeit ablaufen. Da die Reaktionsgeschwindigkeit gleich der Geschwindigkeitskonstanten multipliziert mit einer oder mehreren Konzentrationen ist, wird diejenige Spezies den mengenmäßig größten Anteil bilden, die an dem Reaktionsschritt mit der kleinsten Geschwindigkeitskonstanten (mal der Konzentration der anderen beteiligten Spezies bei bimolekularen Reaktionen) beteiligt ist.

Die beobachtete Spezies – der Resting-State des Zyklus – ist nicht notwendigerweise das wichtigste Zwischenprodukt im Zyklus; sie ist vielmehr die Spezies unter mehreren, die energetisch am niedrigsten liegt. ESI-MS detektiert, wie andere In-situ-Methoden auch, den Resting-State. Prinzipiell ließe sich der Resting-State durch Variieren der Konzentrationen anderer Reagentien verändern, dies würde aber beträchtliche Vorabkenntnisse über den katalytischen Zyklus erfordern.

Methodisch verwandt ist dieses Experiment mit dem Affinitäts-Labeling beim Screening von Rezeptoren, z. B. in biologischen Anwendungen.<sup>[12]</sup> Dabei wird ein Substratmolekül entweder mit einem Fluoreszenz-Tag oder einem radioaktiven Marker markiert. Es werden solche Substrate gewählt, die das Target durch kovalente Bindung funktionalisieren und es mit einer leicht detektierbaren Eigenschaft markieren. Die Bibliotheken in den meisten biologischen Anwendungen sind ebenfalls inhärente Mischungen von Komponenten. Die Analogien zum hier vorgestellten Beispiel eines katalytischen Systems sind kein Zufall.

## 6. Fallstudie: Olefin-Metathese und ROMP mit Hofmann-Carbenen

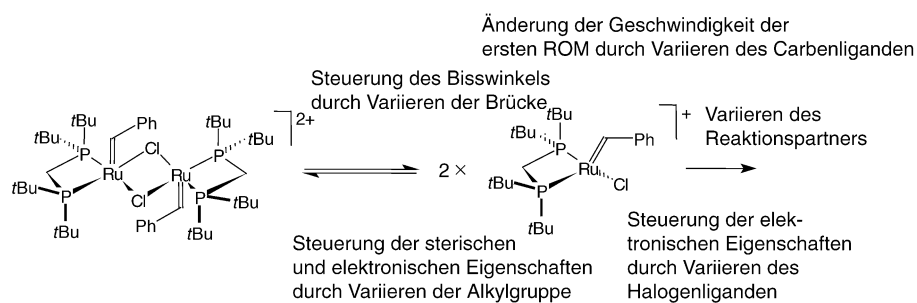
ROMP-Katalysatoren sind auch Gegenstand der zweiten Fallstudie.<sup>[18]</sup> Der katalytische Zyklus folgt dabei dem allgemein akzeptierten Chauvin-Mechanismus (Schema 2).<sup>[45]</sup> Bei diesem Screening wird folgendermaßen vorgegangen: zunächst Synthese der Bibliothek in Lösung, dann Elektrospray der Mischung, Selektion der Elemente der Bibliothek in der Gasphase und schließlich Anwendung einer Gasphasenreaktion zum Nachweis eines Gütefaktors. Das Screening stützt sich auf die beim Elektrospray-Verfahren von metallorganischen Komplexen empirisch festgestellte Parallelität von Gas- und Lösungsphasenreaktionen. Wir haben zwar eine Ad-hoc-Erklärung für dieses Parallelverhalten, es muss aber betont werden, dass die Parallelität auf der experimentellen Beobachtung einer großen Zahl von Reaktionssystemen beruht und nicht aus First-Principles-Studien abgeleitet ist. Abschließend wird der aussichtsreichste Kandidat des Gasphasen-Screenings in einem konventionellen Lösungsphasen-Assay mit Bezugssystemen verglichen, um das Er-



**Schema 2.** Katalytische ROMP nach dem Chauvin-Mechanismus.

gebnis zu validieren. Das Resultat sei vorweggenommen: Das Screening identifizierte, wie in einem konventionellen Lösungsphasen-Assay bestätigt, erfolgreich den besten Katalysator unter denjenigen, die in 180 Reaktionen innerhalb zwei Wochen untersucht wurden. Zur statistischen Absicherung wurde jeder Versuch zehnmal unabhängig wiederholt, wobei jede der zehn Wiederholungen der 180 Reaktionen ca. 60 Messungen umfasste.

Das Testsystem (Schema 3) beruhte auf dem von Hofmann und Mitarbeitern hergestellten Ruthenium-Metathese-Katalysator,<sup>[46]</sup> der durch einfachen Ligandenaustausch in Lösung einen hohen Grad an molekularer Diversität ermöglicht. Jeder Katalysator in der Verbindungsbibliothek ist potenziell durch die gleiche, *einzige* Synthese zugänglich,



**Schema 3.** Modifizierungsmöglichkeiten an dem von Hofmann und Mitarbeitern hergestellten Ruthenium-Metathese-Katalysator.

allerdings konnte in den Fällen, in denen die Verbindung bereits aus anderer Quelle verfügbar war (aufgrund der Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Hofmann), auf diese separat synthetisierte Verbindung zurückgegriffen werden. Die untersuchten Reaktionen mit separat und mit in-situ-synthetisierten Verbindungen erwiesen sich als identisch. Kommerzielles  $[(PCy_3)_2(Cl)_2Ru=CHPh]$  wurde in einigen mL eines geeigneten Lösungsmittels mit jeweils einem oder mehreren chelatisierenden Diphosphanen, Tetrabutylammoniumhalogeniden und Styrolderivaten umgesetzt, wodurch in wenigen Minuten jede mögliche Kombination von Phosphan-, Halogen- und Carbensubstitution an der Leitstruktur erzeugt wurde. Bei einer Vielzahl von Komplexen mit M-X-Bindung wird im Gleichgewicht in hinreichend polarem Lösungsmittel eine Heterolyse der Metall-Halogen-Bindung beobachtet. Diese Eigenschaft lässt sich nutzen, um aus einer Mischung von Ruthenium-Komplexen die aktive Spezies durch Elektrospray in der Gasphase direkt zu erzeugen. Die Reaktion einer isolierten aktiven Spezies (im RF-Octopol), die entsprechend ihrem  $m/z$ -Verhältnis von anderen unterscheidbar ist, führt dann zu einem Gütefaktor für diese spezifische Struktur.

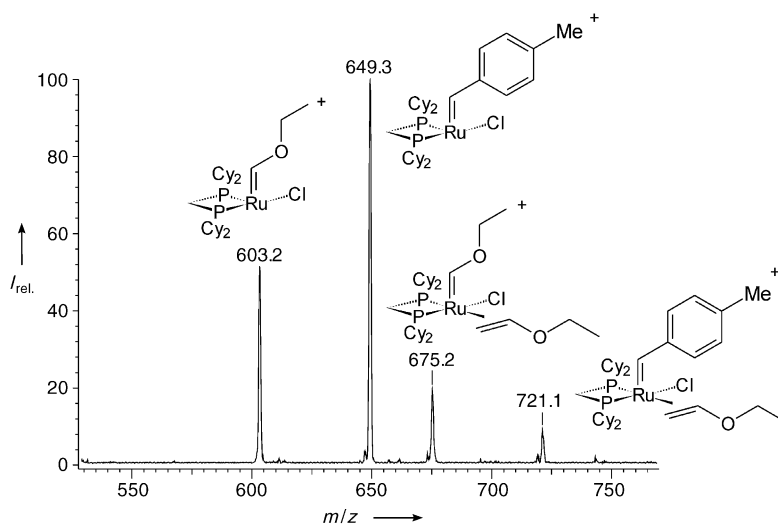
In diesem speziellen Fall konnte die Metatheseaktivität durch die Reaktion mit Vinylthern abgetastet werden. Der Umsatz während der begrenzten Verweildauer im Octopol ist ein Maß für die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten. Der Octopol steht unter „Hochdruck“ und ist weniger als Stoßzelle, sondern vielmehr als Ionendrift-Zelle zu betrachten, sodass des Weiteren die Gleichgewichtskonstanten der Substratbindung bestimmt werden konnten. Ein Beispielspektrum ist in Abbildung 5 dargestellt. Die Umsetzung von Norbornen anstelle von Vinylthern ermöglichte einen direkten Zugang zur Bestimmung der ROMP-Effizienz, da die Mehrfachinsertion von Norbornen-Einheiten direkt verfolgt werden konnte.

Die Daten der Norbornen-Addition wären vereinfacht so zu interpretieren, dass der beste Katalysator derjenige ist, der in der Gasphase die längsten Ketten erzeugt. Eine genauere Prüfung der relativen Intensitäten, modelliert durch ein einfaches kinetisches Modell, ermög-

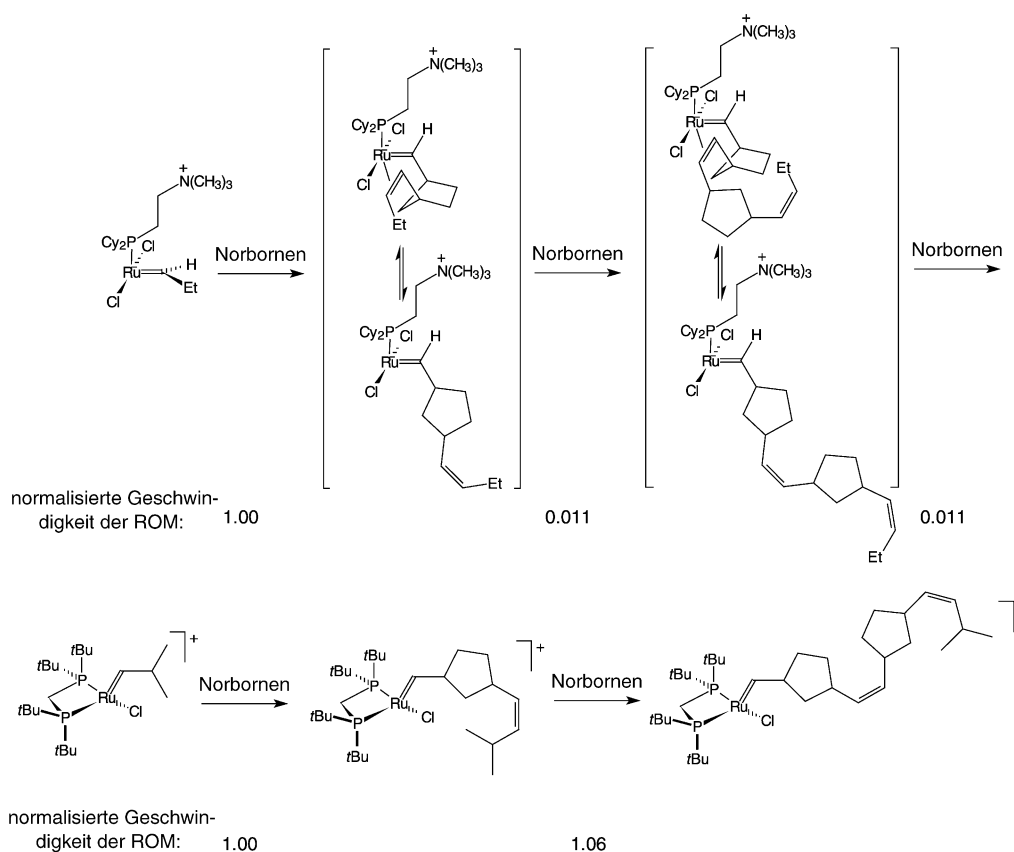
licht die Bestimmung der relativen Geschwindigkeiten der Addition der ersten Norbornen-Einheit und der nachfolgenden Additionschritte (Schema 4). Frühere Studien unserer Arbeitsgruppe<sup>[23]</sup> weisen auf die Bedeutung dieser Messung hin. Demzufolge ist das Verhältnis der Geschwindigkeiten ein Maß dafür, in welchem Umfang eine intramolekulare  $\pi$ -Komplexierung („Backbiting“) durch Olefine auftritt. Das reversible Backbiting erzeugt ein vor-

gelagertes Gleichgewicht vor der Insertion der nächsten Monomereinheit, was sich kinetisch in einer Herabsetzung der Propagationsgeschwindigkeit relativ zur ersten Insertion, bei der Backbiting nicht möglich ist, niederschlägt. Komplexe mit signifikantem Backbiting sind außerdem ideale Kandidaten für die Ringschluss-Metathese (RCM) – die bevorzugte Makrocyclisierungsmethode in der Feinchemikaliensynthese –, wohingegen Komplexe mit schwach ausgeprägtem Backbiting für ROMP-Anwendungen besser geeignet sind. Weiterhin ist das Geschwindigkeitsverhältnis eine wichtige Kenngröße für die Polydispersität des ROMP-Produkts. Wenn die erste Addition wesentlich schneller verläuft als die folgenden, ist eine schmale Polydispersität zu erwarten und umgekehrt. Diese Schlussfolgerungen veranschaulichen, wie selbst maßvolle mechanistische Überlegungen zu einem hochinformativen Screening durch Konstruktion von so genannten Surrogat-Markern führen können, die einfacher messbar sind als die eigentlich interessierende Eigenschaft.

Zur endgültigen Absicherung des Gasphasen-Screening wird natürlich auf den konventionellen Lösungs-Assay



**Abbildung 5.** Typisches Massenspektrum der Reaktion eines Hofmann-Carbens mit Ethylvinylether in der Gasphase. Eines der Isomere des Startkomplexes, das vorab masseselektiert wurde, erscheint bei  $m/z = 649$ . Der Addukt-Massenpeak bei  $m/z = 721$  wird dem  $\pi$ -Komplex zugeordnet, der Peak bei  $m/z = 603$  gehört zum Metathese-Produkt. Die Koordination eines weiteren Substratmoleküls liefert eine Spezies mit  $m/z = 675$ .



**Schema 4.** Kinetische Modelle, mit denen die relativen Geschwindigkeiten der Addition der ersten Norbornen-Einheit und der nachfolgenden Additionsschritte berechnet wurden.

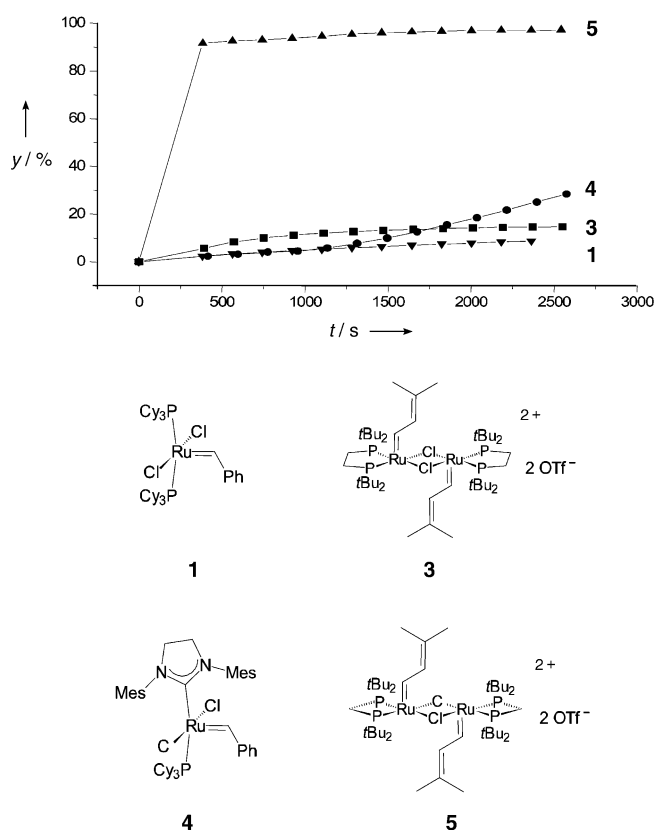
zurückgegriffen (Abbildung 6). Im gezeigten Beispiel wurde **5** synthetisiert und anhand der ROMP von Cycloocten mit **1**, **3** und **4** verglichen. Wie die Daten der Gasphasenstudie voraussagten und unsere Ergebnisse der Lösungsphasenstudien bestätigten, ist **5** nicht nur besser als das strukturell verwandte **4**, sondern, ebenfalls gestützt auf Gasphasen-Daten, auch der ersten und zweiten Generation von Grubbs-Ruthenium-Katalysatoren<sup>[47]</sup> überlegen.

## 7. Fallstudie: Single-Site-Ziegler-Natta-Katalysatoren

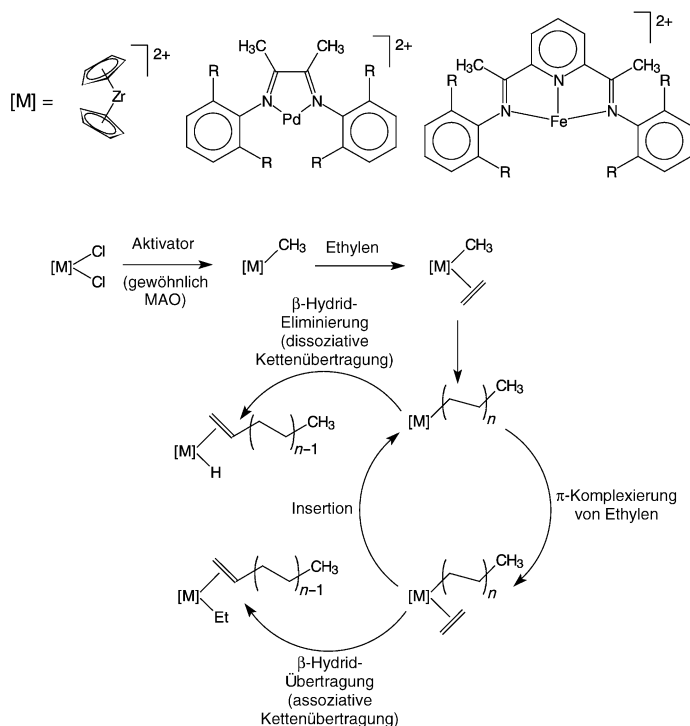
Die Anwendung der neuen Screening-Strategie auf Single-Site-Ziegler-Natta-Katalysatoren<sup>[48]</sup> illustriert einen weiteren Aspekt der Methode. In diesem Beispiel liefen alle chemischen Prozesse, an denen katalytische Reaktionen beteiligt waren, in Lösung ab – die Gasphasestudien dienen nur als „Filter“ zum Screening der Lösungsphasenreaktionen. Auf diese Weise muss nicht notwendigerweise vorausgesetzt werden, dass Lösungs- und Gasphasenreaktion analog verlaufen. Die im Screening zu untersuchende Reaktion ist die Bildung von Polyolefin – in diesem Fall von Polyethylen aus Ethylen. Der vereinfachte Katalysezyklus mit den entscheidenden Stufen der Polymerisation ist in Schema 5 dargestellt. Abhängig vom Metall-Ligand-Fragment  $[M]$  ist der umsatzbestimmende Schritt entweder die  $\pi$ -Komplexierung oder die

Insertion. Der erste Fall tritt bei Metallocenen auf, während bei Katalysatoren später Übergangsmetalle oft, aber nicht immer, der insertionslimitierte Fall vorliegt. Das gewählte Beispiel schließt drei unterschiedliche Experimente ein: Zuerst wird ein einzelner Katalysator mithilfe eines mechanistischen/kinetischen Modells quantitativ untersucht.<sup>[15]</sup> Die zweite Stufe ist die qualitative Untersuchung einer Pool-Bibliothek von Katalysatoren in einem Konkurrenzexperiment.<sup>[14]</sup> Drittens schließlich werden die Experimente kombiniert, sodass aus einer Pool-Bibliothek quantitative Daten gewonnen werden, ohne einzelne Elemente der Bibliothek vorher zu isolieren.<sup>[16]</sup>

Für die quantitative Untersuchung der Katalysatorbildung gaben wir dem Palladium-Komplex gegenüber den häufiger eingesetzten Metallocenen den Vorzug (ein ähnliches Screening wurde auch mit Metallocenen ausgeführt, siehe unten). Gründe hierfür waren, dass 1) das Ligandensystem des Pd-Komplexes anders als das der Metallocene kombinatorisch zugänglich ist und 2) die Brookhart-Katalysatoren<sup>[49]</sup> mit kinetischen Methoden gründlich charakterisiert sind, was für die Validierung der quantitativen Daten des Screening wichtig ist. Die Bestimmung der Katalysatorproduktivität und des Molekulargewichts der Polymere im typischen Labormaßstab setzt die Synthese einer ausreichenden Katalysatormenge zur Beschickung eines 2-Liter-Autoklaven voraus; bei einer Katalysatorkonzentration von  $10^{-3}$  M entspricht dies einer Menge von etwa einem Gramm. Toluol,



**Abbildung 6.** ROMP von Cycloocten in Lösung durch Selektion von Metathese-Katalysatoren. Dem Gasphasen-Screening zufolge war Katalysator 5 der beste.

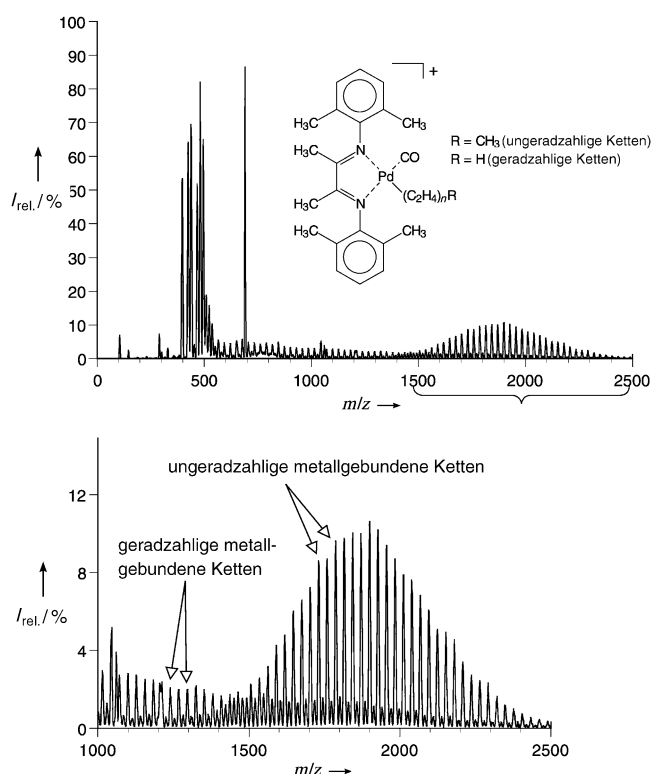


**Schema 5.** Vereinfachter Katalysezyklus der Polyethylenbildung.

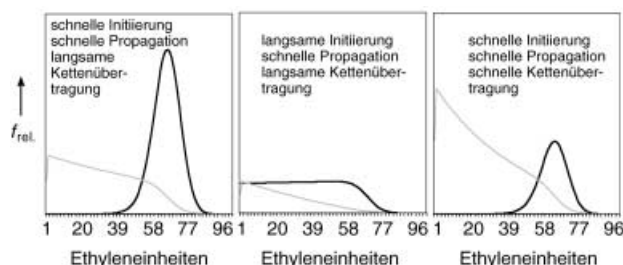
Ethylen und vor allem der Aktivator, z. B. Methylaluminoxan (MAO), werden in mehr als hundertfachem molaren Überschuss in Bezug auf den Katalysator einige Stunden umgesetzt. Festes Polymermaterial fällt dabei im Kilogramm-Maßstab an, wird dann mechanisch aus dem Autoklaven entfernt und anschließend z. B. durch Gelpermeationschromatographie (GPC) hinsichtlich des Molekulargewichts analysiert. Falls andere Prozessbedingungen erforderlich sind, muss der gesamte Ablauf wiederholt werden, was einen Zeitraum von Tagen beansprucht.

Im Unterschied dazu kommt unser Beispiel-Assay mit 2 mg Katalysator und einem Zeitraum von ungefähr 30 Minuten aus. Der Katalysator wird in einer thermostatisierten Druckzelle in 5 mL Lösungsmittel gelöst, unter definierten Ethylen-Druck gesetzt und dann z. B. mit MAO aktiviert. Nach einer kurzen Reaktionszeit von maximal 30 Minuten wird ein neutraler Elektronendonator als Quencher hinzugefügt. Der Quencher koordiniert an das aktive Zentrum des Katalysators und deaktiviert ihn (im Prinzip wirkt der Quencher somit als Katalysatorgift). In der Lösung liegt nun eine Mischung von freien Oligomer- und Polymerketten vor, die als ungeladene Teilchen im Elektrospray unsichtbar sind. Katalysator-gebundene Oligomere sind dagegen Kationen, denn der Quencher ist neutral und die Kopfgruppe des katalysator-gebundenen Oligomers kationisch. Diese Spezies sind im Elektrospray nun sichtbar. Der Zeitraum für den Quenching-Prozess wird so gewählt, dass einerseits nach der Aktivierung eine vollständige Durchmischung möglich ist, andererseits aber noch keine Abscheidung von Polymeren aus der Lösung und Änderung der Viskosität eintritt. Diese Randbedingungen sollen sicherstellen, dass die Kinetik die chemischen Prozesse und keine Stofftransportphänomene widerspiegelt. Die resultierenden Massenspektren (z. B. Abbildung 7) dokumentieren das Vorliegen von katalysator-gebundenen Oligomerketten mit entweder gerader oder ungerader Zahl von Kohlenstoffatomen in der Kette, je nachdem, ob die Oligomere Produkt einer Kettenübertragung sind oder nicht. Durch Anpassung der integrierten Differentialgleichungen, die die jeweiligen Polymerisationsmechanismen beschreiben, an die Oligomerverteilungen werden separate Werte für Initiierung, Propagation und Kettenübertragung erhalten. Das charakteristische Verteilungsprofil hängt von den Geschwindigkeiten dieser drei Einzelschritte ab. Außerdem ist die Geschwindigkeit der Einzelschritte eine Funktion der Temperatur und, entsprechend dem Mechanismus, anderer Prozessvariablen wie des Drucks. Die qualitative Größe der einzelnen Prozesse ist aus den Verteilungen in Abbildung 8 leicht ersichtlich.

Quantitative Werte lassen sich durch Angleichverfahren erhalten. Im speziellen Beispiel in Abbildung 9 ist der Angleich gut, was darauf hinweist, dass der zugrunde gelegte Mechanismus zutreffend ist. Durch Variation der Temperatur lassen sich aus den Reaktionsgeschwindigkeiten Arrhenius-Konstanten ableiten. Die Aktivierungsenergien der Propagation und der Kettenübertragung (18.9 und 21.4 kcal mol<sup>-1</sup>) stimmen mit den Werten überein, die Brookhart et al. für verwandte Systeme nach konventionellen Verfahren

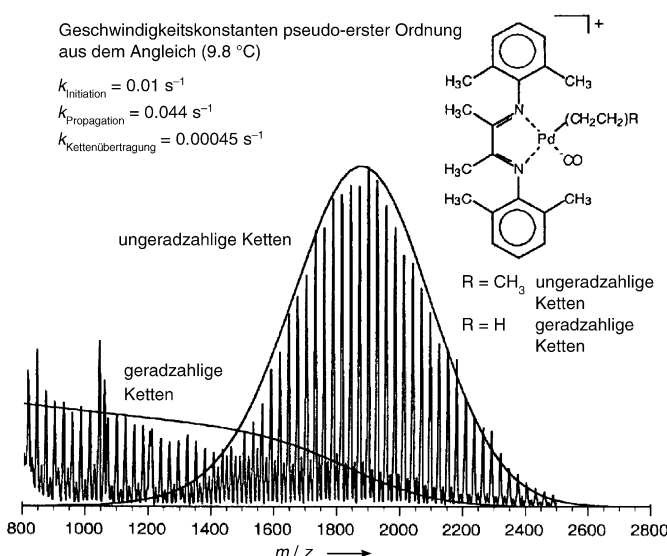


**Abbildung 7.** ESI-MS der katalysatorgebundenen Oligomere, erhalten durch Polymerisation von Ethylen mit dem Brookhart-Katalysator und nachfolgendes Quenching mit einem neutralen Elektronendonator. Die ungeradzahlig metallgebundenen Ketten entstehen durch Kupplung von Oligomeren an ein Metallzentrum, an dem keine Kettenübertragung stattgefunden hat. Bei geradzahlig Ketten hat sich mindestens ein Kettentransfer ereignet.



**Abbildung 8.** Simulation der Verteilung von geradzahlig und ungeradzahlig Ketten für drei Kombinationen von Initiierungs-, Propagations- und Kettenübertragungsgeschwindigkeiten. Die Propagationsgeschwindigkeiten waren jeweils identisch.  $f_{\text{rel}}$  = relative Häufigkeit, Ethyleneinheiten = Zahl der eingebauten Monomermoleküle.

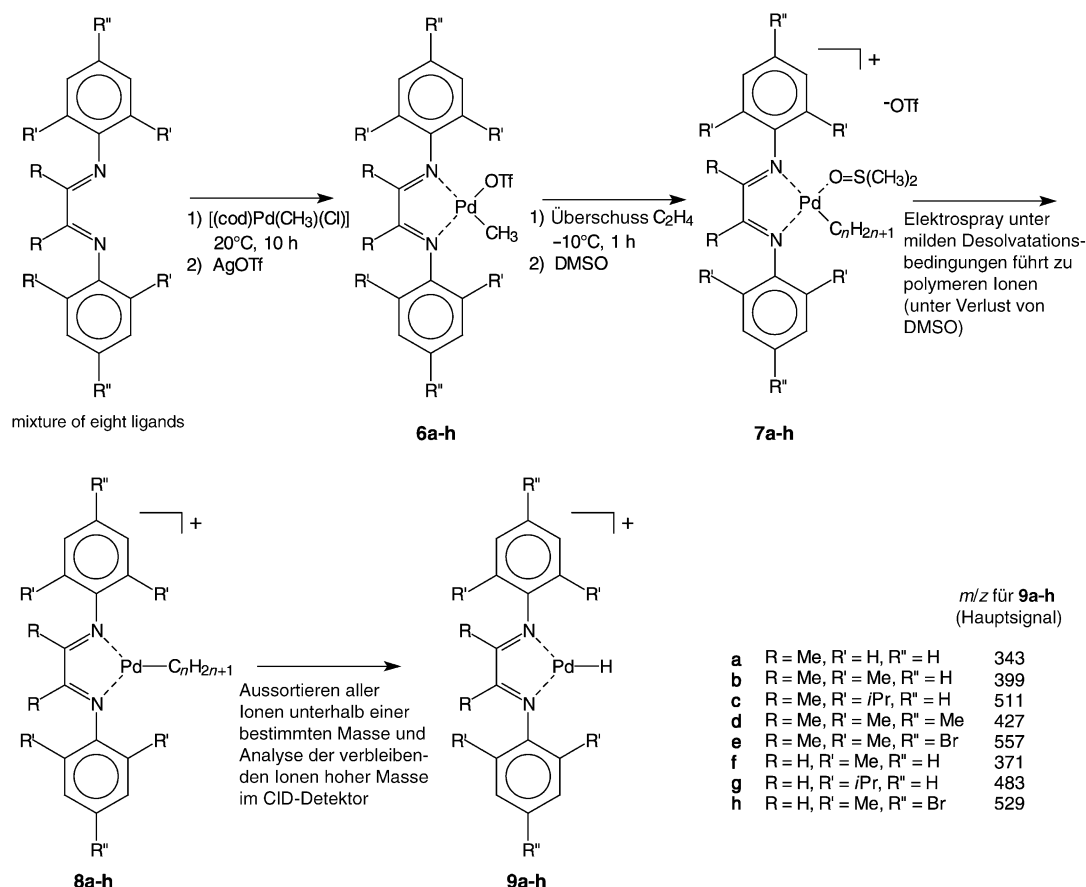
erhalten hatten.<sup>[49]</sup> Bedeutsamer ist, dass die aus dem Angleich oder den Arrhenius-Konstanten erhaltenen Reaktionsgeschwindigkeiten in die den Mechanismus beschreibenden Differentialgleichungen eingesetzt und zur Berechnung der Geschwindigkeit der Ethylenaufnahme sowie des Molekulargewichts des Polymers genutzt werden können. Das auf diese Weise berechnete massengemittelte Molekulargewicht ist ein Gütefaktor des Katalysators. Weiterhin hat der vorliegende Assay in keinem Fall die Synthese eines Polymers erfordert.



**Abbildung 9.** Anpassung der Geschwindigkeit der Initiierung, Propagation und Kettenübertragung an die Verteilung von geradzahlig und ungeradzahlig Ketten. Aus der Arrhenius-Analyse der Reaktionsgeschwindigkeiten bei drei Temperaturen werden die Aktivierungsenergien erhalten. Die Absolutwerte der Reaktionsgeschwindigkeiten umfassen neben Informationen zur chemischen Kinetik auch solche über den Reaktor und die Konzentrationen. Diese gehen in den präexponentiellen Faktor, nicht aber in die Aktivierungsenergie ein.

Die kinetischen Parameter können weiterhin genutzt werden, um die Polymereigenschaften unter anderen Bedingungen als den für die Messungen vorgegeben zu berechnen. Dies bedeutet, dass mit einer überschaubaren Zahl von Messungen die Produkteigenschaften für eine unbegrenzte Zahl von Prozessbedingungen voraussagbar sind.

Die hier beschriebene Methode kommt zwar mit mg-Mengen des Katalysators und kurzen Messzeiten aus, ist aber nach wie vor nur für den Test eines einzelnen Katalysator pro Messdurchgang geeignet. Das simultane Testen einer Pool-Bibliothek von Katalysatoren gelingt mithilfe eines verfeinerten massenspektrometrischen Experiments.<sup>[14]</sup> Nehmen wir eine Bibliothek von acht Katalysatoren in Lösung (das Beispiel gälte genauso gut für einhundert Katalysatoren): Die Katalysatoren können entweder zusammengemischt oder vorteilhafter durch Kombination von Liganden und Metallzentren in situ hergestellt werden. Wie in Schema 6 dargestellt, wurde erneut unter Verwendung der Brookhart'schen Palladium-Diimin-Komplexe **6** eine solche Bibliothek in Gegenwart von Ethylen hergestellt und aktiviert. Durch Quenching mit einem neutralen Elektronendonatorliganden wurde eine Mischung von metallgebundenen Oligomeren erzeugt, wobei jeder Katalysator der Bibliothek seinen eigenen Satz von Verteilungen produziert. Schon bei nur acht Katalysatoren machen die im Massenspektrum überlagerten Verteilungen das direkte Herauslesen einer einzelnen Verteilung praktisch unmöglich. Es gibt überlappende Isotopenverteilungen und bei größeren Bibliotheken ein Signal-Rausch-Problem, das darauf zurückzuführen ist, dass bei einer unveränderlichen Gesamtkonzentration der Katalysatoren in Lösung die Zahl der Ionen, die zu den einzelnen



**Scheme 6.** Erzeugung und Aktivierung einer Pool-Bibliothek von acht Katalysatoren in Gegenwart von Ethylen für simultane Tests; cod = Cyclooctadien, DMSO = Dimethylsulfoxid, CID = kollisionsinduzierte Dissoziation

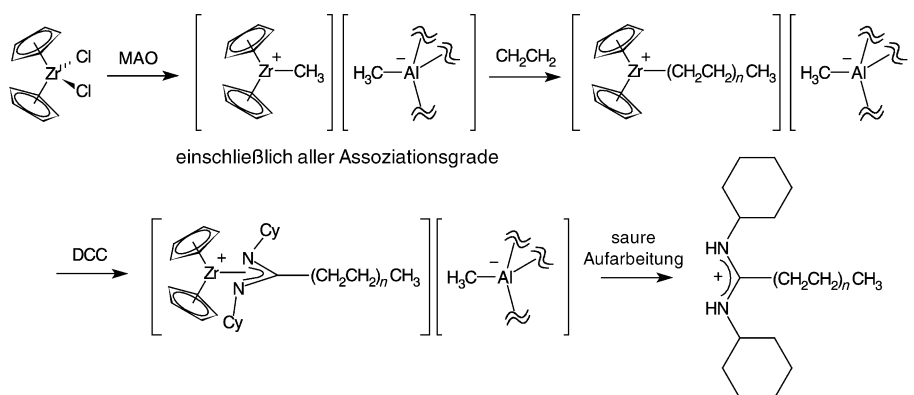
metallgebundenen Oligomeren gehören, für jeden Katalysator abnimmt.

Nach Elektrospray der Mischung, Selektion der Ionen mit hoher Masse und anschließender  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung wird das deutliche Signal von **9c**, dem besten Katalysator, beobachtet (Abbildung 10). Das Signal-Rausch-Problem wird elegant gelöst, indem man alle ausgewählten katalysatorgebundenen Oligomere in einem einzigen Peak der Hydridspezies **9c** zusammenfallen lässt. Erneut sollte unterstrichen werden, dass die Zahl der Arbeitsschritte für die Implementierung dieser Methode – im krassen Gegensatz zum Parallel-Screening – nahezu unabhängig von der Größe der Bibliothek ist. Während außerdem die Bibliothek beim Parallel-Screening aus bekannten Komponenten aufgebaut wird, ist das hier vorgestellte Experiment ein Prototyp für das Screening einer Bibliothek von unbekannten Substanzen einer Katalysatorformulierung.

Das abschließend vorgestellte Experiment kombiniert die quantitative Kinetik des One-Catalyst-

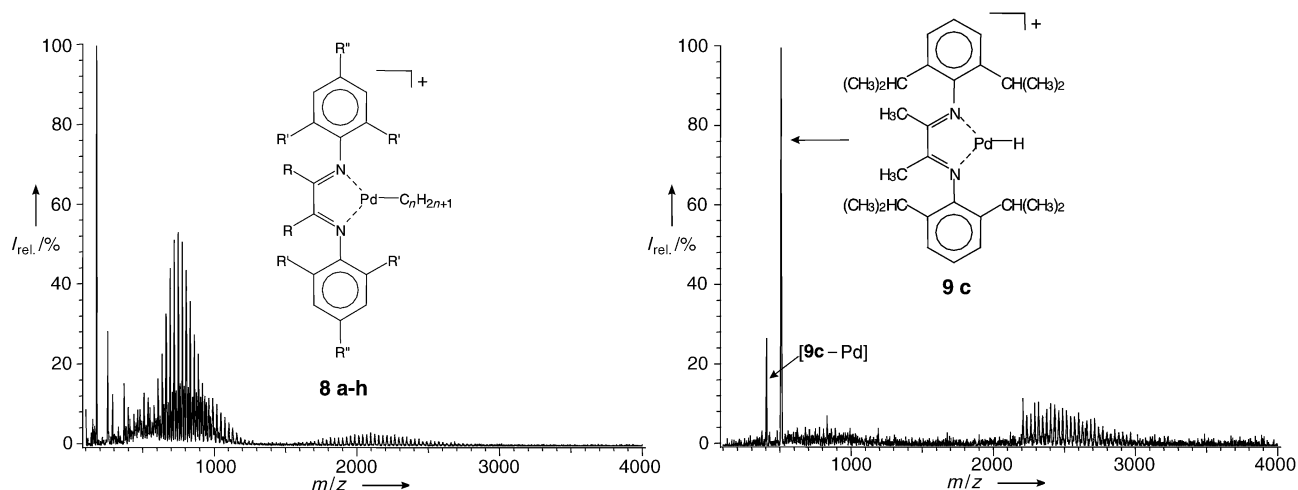
Beispiels mit dem Screening einer Pool-Bibliothek.<sup>[16]</sup> Es demonstriert die Leistungsfähigkeit zweidimensionaler, doppelt selektierender massenspektrometrischer Methoden im Screening von Pool-Bibliotheken von Katalysatoren.

Das Experiment beruht auf einem so genannten Mutter-Ionen-Scan. Hierzu wird der zweite Quadrupol eines Tandem-Massenspektrometers in einem zur Produkt-Detektion (des Tochter-Ions) geeigneten Modus betrieben, während der erste Quadrupol einen Sweep ausführt. Für die erwähnte



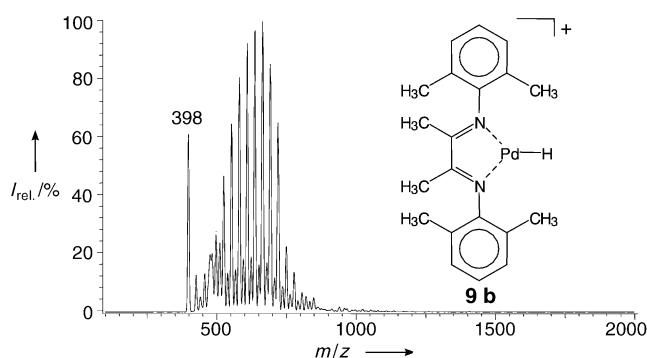
**Scheme 7.** DCC-gequenchte Ethylen-Polymerisation mit MAO-aktiviertem [Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>] (siehe ESI-MS in Abbildung 12).





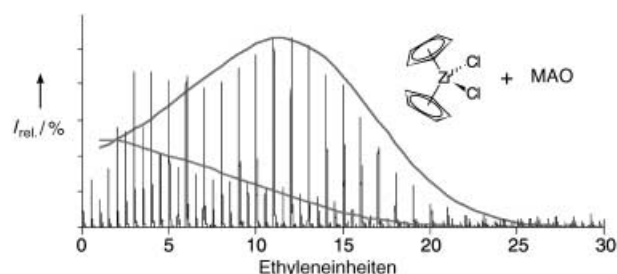
**Abbildung 10.** ESI-MS nach Quenching einer Mischung von acht Katalysatoren (links) und nach  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung von selektierten Ionen mit  $m/z > 2200$  (rechts). Das ungestörte Signal für **9 c** weist darauf hin, dass dieser Katalysator die Komponente mit dem höchsten Molekulargewicht im Oligomergemisch erzeugt.

Bibliothek von acht Elementen (siehe Schema 6) zeigt Abbildung 11 – nach Elektrospray und stoßinduzierter  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung als Filterreaktion – einen Mutterionen-Scan der Hydrid-Produkt-Ionen mit dem gleichen Liganden wie in der Einzelkatalysatorstudie aus Abbildung 9. Die Mutter-Ionen entsprechen den Spezies der Pool-Bibliothek (einer Mischung), aus denen unter  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung das Palladiumhydrid selektiert wird. Demzufolge produziert der Mutterionen-Scan die gleichen Oligomerverteilungen, die auch aus einem Einzel-Assay der Katalysatoren hervorgehen würden. Der Unterschied ist natürlich, dass die Verteilung der katalysatorgebundenen Oligomere aus einer Pool-Bibliothek ohne vorherige Isolierung einzelner Elemente der Bibliothek abgeleitet wird. Wie bereits gezeigt, kann das kinetische Schema an die Verteilungen angeglichen werden. Das bedeutet, dass die Molekulargewichte der letztlich erhaltenen metallfreien Polymere für jeden Katalysator ohne vorherige Isolierung des Katalysators oder des Polymers berechenbar sind.



**Abbildung 11.** Der Mutterionen-Scan von **9 b** bei  $m/z = 398$ , aufgenommen beim Scannen nach Mutterionen, die nach  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung **9 b** bilden. Die Verteilung von geradzahlig- und ungeradzahligkettigen Ketten ist sichtbar und kann zur Ableitung von Reaktionsgeschwindigkeiten verwendet werden.

Palladium gilt gewöhnlich als unproblematisches Metall, das in einer Vielzahl homogener Katalysatoren vorkommt. Systeme mit labilen oder reaktiven Metall-Kohlenstoff-Bindungen, z. B. Single-Site-Metallocen-Katalysatoren, sind nicht notwendigerweise durch die gleichen Methoden zugänglich. Das für Komplexe später Übergangsmetalle entwickelte allgemeine Verfahren kann durch Modifizierungen zumindest teilweise an die wesentlich schwieriger zugänglichen Katalysatoren auf Basis früher Übergangsmetalle angepasst werden. Ein Beispiel einer solchen Modifikation ist in Schema 7 dargestellt. Das in Abbildung 12 gezeigte

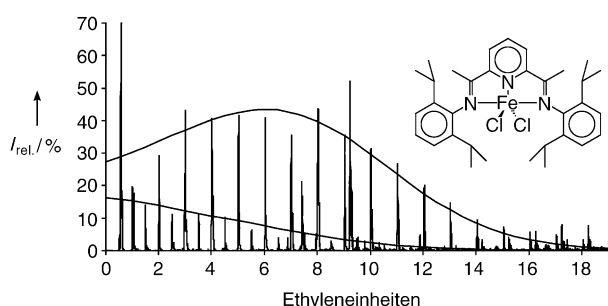


**Abbildung 12.** ESI-MS einer DCC-gequenchten Ethylen-Polymerisation mit MAO-aktiviertem  $[\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2]$  nach saurer Aufarbeitung (siehe Schema 7). Die Verteilungen von geradzahlig- und ungeradzahligkettigen Ketten sind erkennbar.

Massenspektrum wurde nach Reaktion von Dichlorzirconocen mit MAO im Überschuss, Umsetzung mit Ethylen, Quenching mit *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und abschließender saurer Aufarbeitung aufgenommen.<sup>[50]</sup> Sowohl die geradzahlig- als auch die ungeradzahligkettigen metallgebundenen Oligomerketten, die die kinetische Information enthalten, werden in Form von langkettigen aliphatischen Amidiniumionen abgefangen. Das bedeutet, beim Quenching werden metallgebundene Oligomere kovalent mit einem Teil des Quenching-Reagens markiert und in einen durch ESI-MS detektierbaren Zustand überführt. Die

abgefangenen Teilchen, im Prinzip Zirconoceniumamidat-Kationen, sind zwar als solche detektierbar, lassen sich aber nach saurer Aufarbeitung wesentlich leichter in Form protonierter Amidine nachweisen.

Das Konzept eines reaktiven Quenchers anstelle eines einfachen koordinativen Quenchers liefert die notwendige Erweiterung der massenspektrometrischen Techniken für einen Einsatz früher Übergangsmetalle. Das Problem der chemischen Reaktivität empfindlicher Katalysatoren kann somit durch Wahl des geeigneten Quenchers gelöst werden. Wie in Abbildung 13 gezeigt, lässt sich die Methode in ähnlicher Weise auf späte Übergangsmetallsysteme anwenden, die labiler als die ursprünglichen Palladiumkomplexe sind.



**Abbildung 13.** ESI-MS einer DCC-gequenchten Ethylen-Polymerisation mit einem MAO-aktivierten Eisen-Katalysator nach saurer Aufarbeitung. Die Verteilungen von geradzahligem und ungeradzahligem Ketten sind gut erkennbar.

Eine besondere Herausforderung bilden hochreaktive Katalysatoren wie Metallocene oder die Eisen-Komplexe nach Brookhart et al.<sup>[51]</sup> und Gibson et al.<sup>[52]</sup> Die Geschwindigkeit der Ethylen-Aufnahme und die einhergehende Wärme – die Ethylen-Insertion ist exotherm – ist um mehrere Größenordnungen höher als bei den Palladium-Komplexen. Problematisch sind sowohl die extrem geringen Katalysatormengen, die in einem miniaturisierten Reaktor eingesetzt würden, als auch die große freigesetzte Wärmemenge. Aufgrund des ersten Problems ist die Reinheit von Reagentien und Lösungsmitteln besonders wichtig, das zweite Problem stellt Anforderungen an die Reaktionsführung, weil bei konstanter Temperatur gearbeitet werden muss. Beiden Aspekten kann durch ein geeignetes experimentelles Design begegnet werden.<sup>[50]</sup>

## 8. Zusammenfassung

Ziel dieses Aufsatzes war es, eine neue Strategie für das Screening von Katalysatoren vorzustellen, die vielleicht dem ursprünglichen kombinatorischen Ideal nahekommt, dem das Screening biologischer Systeme als Beispiel dient. Die Entwicklung geeigneter Methoden zum Screening von Pool-Bibliotheken und Mischungen bildete die technische Voraussetzung zur Implementierung der Strategie. Die Elektrosprayionisierungs-Tandem-Massenspektrometrie erfüllt diese Anforderungen und weist gegenüber dem konventionellen

Parallel-Screening bedeutende Vorteile auf. Herausragendes Kennzeichen des Pool-Screening-Ansatzes ist dessen profunde mechanistische Grundlage. Getreu dem Motto „Alles hat seinen Preis!“ liefert ein Screening nicht mehr an Information, als hineingegeben wird. In den vorgestellten Beispielen ist die eingegebene Information mechanistischer Natur, die gewonnene Information schließt Kenndaten des Katalysators oder des Produktes der Katalyse ein. Die Beispiele in diesem Aufsatz behandeln das Thema in keinsten Weise erschöpfend, und tatsächlich liegt die größte Aufgabe noch vor uns: Die Entwicklung einer Screening-Methode für Katalysatorformulierungen, die keine wohldefinierten Verbindungen enthalten, sondern als in situ erzeugte Mischungen aufzufassen sind. Die fortlaufenden Entwicklungen sowohl von Seiten der Chemie als auch im instrumentellen Bereich sollten weitere Beispiele für heterogene und Trägerkatalysatoren sowie für Katalysatorsysteme außerhalb des Bereichs der Polymere hervorbringen.

Eingegangen am 2. Oktober 2002 [A560]  
Übersetzt von Dr. Klaus Rabe, Kiel

- [1] K. Burgess, H.-J. Lim, A. M. Porte, G. A. Sulikowski, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 192; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 220; S. J. Taylor, J. P. Morken, *Science* **1998**, 280, 267; M. T. Reetz, M. H. Becker, K. M. Kühling, A. Holzwarth, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2647; A. C. Cooper, L. H. McAlexander, D. H. Lee, M. T. Torres, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9971; S. M. Senkan, *Nature* **1998**, 394, 350; B. M. Cole, K. D. Shimizu, C. A. Krueger, J. P. A. Harrity, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1776; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1668; T. R. Boussie, C. Coutard, H. Turner, V. Murphy, T. S. Powers, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3472; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3272.
- [2] D. Hicks, *Res. Technol. Manage.* **2000**, 43, 34.
- [3] *The Economist* **1997**, 20. September, S. 68.
- [4] R. Bloksberg-Fireovid, J. Hewes, *Catalysis and Biocatalysis Technologies*, ATP White Paper, **1998**.
- [5] B. Jandeleit, H. W. Turner, T. Uno, J. A. M. van Beck, W. H. Weinberg, *CATTECH* **1998**, 2, 101.
- [6] G. Ertl, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1258; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1219.
- [7] P. P. Pescarmona, J. C. van der Waal, I. E. Maxwell, T. Maschmeyer, *Catal. Lett.* **1999**, 63, 1.
- [8] J. M. Ostresh, G. M. Husar, S. E. Blondelle, B. Dörner, P. A. Weber, R. A. Houghton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 11138.
- [9] J. W. Szewczyk, R. L. Zuckerman, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 222; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 216.
- [10] A. C. Cooper, L. H. McAlexander, D. H. Lee, M. T. Torres, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9971; K. H. Shaughnessy, P. Kim, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2123; J. P. Stambuli, S. R. Stauffer, K. H. Shaughnessy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2677; S. R. Stauffer, N. A. Beare, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4641.
- [11] M. B. Francis, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 987; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 937.
- [12] L. Stryer, *Biochemistry*, Freeman, New York, **1995**.

- [13] S. V. Taylor, P. Kast, D. Hilvert, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3408; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3310; M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 292; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 284.
- [14] C. Hinderling, P. Chen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2253.
- [15] C. Hinderling, P. Chen, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **2000**, *195–196*, 377.
- [16] C. Hinderling, C. Adlhart, P. Chen, *Chimia* **2000**, *54*, 232.
- [17] C. Adlhart, P. Chen, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2192.
- [18] M. A. O. Volland, C. Adlhart, C. A. Kiener, P. Chen, P. Hofmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4621.
- [19] C. Hinderling, D. A. Plattner, P. Chen, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 272; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 243; C. Hinderling, D. Feichtinger, D. A. Plattner, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10793.
- [20] Y. M. Kim, P. Chen, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1999**, *185–187*, 871; Y. M. Kim, P. Chen, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **2000**, *202*, 1.
- [21] C. Adlhart, M. A. O. Volland, P. Hofmann, P. Chen, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 3306.
- [22] D. Feichtinger, D. A. Plattner, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7125.
- [23] C. Hinderling, C. Adlhart, P. Chen, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2831; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2685; C. Adlhart, C. Hinderling, H. Baumann, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8204.
- [24] Eine vollständige Monographie zu dieser Technik: *Electrospray Ionization Mass Spectrometry* (Hrsg.: R. D. Cole), Wiley, New York, **1997**.
- [25] C. M. Whitehouse, R. N. Dreyer, M. Yamashita, J. B. Fenn, *Anal. Chem.* **1985**, *57*, 675.
- [26] J. V. Iribarne, B. A. Thomson, *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 2287; B. A. Thomson, J. V. Iribarne, *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4451.
- [27] H. U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, *Appl. Catal. A* **2001**, *221*, 119.
- [28] D. Gerlich, *Adv. Chem. Phys.* **1992**, *82*, 1.
- [29] M. T. Bowers, *Gas Phase Ion Chemistry, Vol. 1–3*, Academic Press, New York, **1979–1984**.
- [30] G. Gerdes, P. Chen, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [31] R. Hartmann, P. Chen, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [32] D. Feichtinger, D. A. Plattner, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1796; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1718; D. A. Plattner, D. Feichtinger, J. El-Bahraoui, O. Wiest, *Int. J. Mass Spectrom.* **2000**, *195–196*, 351; D. Feichtinger, D. A. Plattner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 1023; D. Feichtinger, D. A. Plattner, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 591; D. A. Plattner, *Int. J. Mass Spectrom.* **2001**, *207*, 125.
- [33] X. Zhang, P. Chen, *Chem. Eur. J.*, eingereicht.
- [34] W. E. Farneth, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7891; W. N. Olmstead, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4219; O. I. Asubiojo, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3715; M. J. Pellerite, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5993; S. Sharma, P. Kebarle, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 19; G. Caldwell, T. F. Magnera, P. Kebarle, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 959; T. B. McMahon, T. Heinis, G. Nicol, J. K. Hovey, P. Kebarle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7591.
- [35] D. K. Bohme, G. I. MacKay, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 978.
- [36] D. H. Aue, H. M. Webb, M. T. Bowers, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 311.
- [37] J. E. Bartmess, J. A. Scott, R. T. McIver, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6046.
- [38] J. F. Wolf, P. G. Harch, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2904; R. H. Staley, R. D. Wieting, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5964; E. M. Arnett, N. J. Peinta, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3329.
- [39] J. F. Blake, W. L. Jorgensen *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7430; J. Chandrasekhar, S. Shariffskul, W. L. Jorgensen *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 8078.
- [40] G. Stafford, Jr., *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2002**, *13*, 589.
- [41] A. G. Marshall, C. L. Hendrickson, G. S. Jackson, *Mass Spectrom. Rev.* **1998**, *17*, 1.
- [42] Die kinetische Verschiebung kann mit dem Programm CRUNCH berechnet werden: P. Armentrout, N. F. Dalleska, K. Honna, P. B. Armentrout, *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 5466; N. F. Dalleska, K. Honna, P. B. Armentrout, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12125.
- [43] C. S. Christ, J. R. Eyler, D. E. Richardson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4038; C. S. Christ, J. R. Eyler, D. E. Richardson, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 596; N. G. Alameddine, M. F. Ryan, J. R. Eyler, A. R. Siedle, D. E. Richardson, *Organometallics* **1995**, *14*, 5005; D. E. Richardson, N. G. Alameddine, M. F. Ryan, T. Hayes, J. R. Eyler, A. R. Siedle, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11244.
- [44] G. Gioumousis, D. P. Stevenson, *J. Chem. Phys.* **1958**, *29*, 294.
- [45] J. L. Herrison, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161.
- [46] S. M. Hansen, F. Rominger, M. Metz, P. Hofmann, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 557; S. M. Hansen, M. A. O. Volland, F. Rominger, F. Eisenträger, P. Hofmann, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1360; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1273; P. Hofmann, M. A. O. Volland, S. M. Hansen, F. Eisenträger, J. H. Gross, K. Stengel, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 88.
- [47] T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.
- [48] G. J. P. Britovsek, V. C. Gibson, D. F. Wass, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 448; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 428.
- [49] L. K. Johnson, C. M. Killian, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6414; D. J. Tempel, L. K. Johnson, R. L. Huff, P. S. White, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6686.
- [50] Daten von Thales Technologies AG, Zürich (Schweiz).
- [51] B. L. Small, M. Brookhart, A. M. A. Bennett, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4049.
- [52] G. J. P. Britovsek, V. C. Gibson, B. S. Kimberley, P. J. Maddox, S. J. McTavish, G. A. Solan, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Commun.* **1998**, 849; G. J. P. Britovsek, M. Bruce, V. C. Gibson, B. S. Kimberley, P. J. Maddox, S. Mastroianni, S. J. McTavish, C. Redshaw, G. A. Solan, S. Stromberg, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8728.