

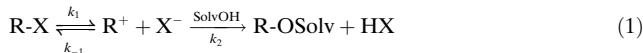
Reaktionskinetik

S_N1-Reaktionen mit inversen Geschwindigkeitsprofilen**

Bernard Denegri, Shinya Minegishi, Olga Kronja und Herbert Mayr*

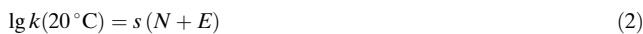
Professor Ingo-Peter Lorenz
zum 60. Geburtstag gewidmet

Bei Solvolyse-Reaktionen nach dem S_N1-Mechanismus (oder D_N+A_N)^[1] wird üblicherweise ein langsamer Ionisationsschritt angenommen, dem ein rasches Afbangen der intermediären Carbokationen folgt [Gl. (1)].^[2]



Zur Charakterisierung der Reversibilität des Ionisationsschritts wurden Salzeffekte herangezogen.^[2] Schon Ingold hatte darauf hingewiesen, dass sich bei hoch stabilisierten Carbokationen die relativen Geschwindigkeiten der beiden Schritte umkehren können (S_N2C⁺),^[3] und wir beschrieben kürzlich erstmals eine Solvolyse-Reaktion, bei der die Geschwindigkeitskonstanten *beider* Schritte direkt gemessen werden können.^[4] Wir berichten hier, dass eine rasche Ionisation und langsame Reaktion des Carbokations mit dem Solvens typisch für eine Vielzahl von S_N1-Solvolyse ist. Da es gelang, die beiden Einzelschritte in Gleichung (1) separat zu untersuchen, können wir nun die Grenzen zwischen konventionellen S_N1-Mechanismen und solchen mit invertierten Geschwindigkeitsprofilen definieren.

Wie bereits früher gezeigt wurde, beschreibt Gleichung (2) die Geschwindigkeitskonstanten der Kombinationsreaktionen von Carbokationen R⁺ mit π-, σ- und n-Nucleophilen (s und N sind Nucleophil-spezifische Parameter, E ist ein Elektrophil-spezifischer Parameter).^[5-9]



Angesichts des breiten Gültigkeitsbereichs von Gleichung (2) zur Beschreibung von Elektrophil-Nucleophil-

Kombinationen haben wir untersucht, ob ein analoger Ansatz zur Beschreibung von Heterolyse eingesetzt werden könnte. Wir schlagen nun Gleichung (3) vor, die nicht nur mathematisch analog zu Gleichung (2) ist (s_f und N_f sind Nucleofug-spezifische Parameter, E_f ist ein Elektrofug-spezifischer Parameter).^[10]

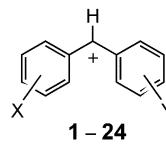


In gleicher Weise wie die Nucleophil-spezifischen Parameter N und s [Gl. (2)] für Anionen und Amine in Bezug auf ein bestimmtes Solvens definiert wurden,^[8] beziehen sich die Nucleofug-spezifischen Parameter N_f und s_f [Gl. (3)] auf Kombinationen aus Abgangsgruppe und Solvens. Elektrofugie, E_f, wird ebenso wie Elektrophilie, E, durch nur einen Parameter charakterisiert. Darüber hinaus werden die gleichen Benzhydrylium-Ionen (Schema 1), die zuvor als Referenz-Elektrophile eingesetzt wurden,^[6] nun als Referenz-Elektrofuge verwendet, wodurch es möglich wird, Elektrophilie- und Elektrofugie-Skalen einfach zueinander in Beziehung zu setzen.^[11-13]

Eine Zusammenstellung der Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung für die Solvolyse von Benzhydrylbromiden, -chloriden, -trifluoracetaten und -3,5-dinitrobenzoaten in 80-proz. wässrigem Ethanol, 100-proz. Ethanol, 80-proz. wässrigem Aceton und 90-proz. wässrigem Aceton, die entweder in dieser Arbeit bestimmt oder der Literatur entnommen wurden, findet sich in der Tabelle S1 der Hintergrundinformationen. Mit diesen Geschwindigkeitskonstanten wurden ausgehend von Gleichung (3) die Reaktivitätsparameter E_f, N_f und s_f nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate ermittelt,^[14] wobei die Parameter E_f[(4-MeO-C₆H₄)₂CH⁺]=0 und s_f(Cl⁻/100% EtOH)=1 festgelegt wurden. Abbildung 1 zeigt 10 der 16 linearen Korrelationen (vier Abgangsgruppen in vier Solventien) und verdeutlicht, dass die Geschwindigkeitskonstanten von Heterolyse-Reaktionen nach Gleichung (3) miteinander korreliert werden können.

Die aus der Korrelationsanalyse erhaltenen Nucleofugie-Parameter (Tabelle 1) reichen über acht Zehnerpotenzen, von N_f=-3.4 für 3,5-Dinitrobenzoate in 90-proz. wässrigem Aceton bis N_f=4.7 für Bromide in 80-proz. wässrigem Ethanol. Alle Steigungsparameter s_f von Chloriden, Bromiden und 3,5-Dinitrobenzoaten liegen nahe bei 1. Die Steigungsparameter für Trifluoracetate sind in allen Solventien etwas niedriger, was auf einen geringeren carbokationischen Charakter der aktivierten Komplexe bei den Trifluoracetat-Solvolyse hinweist.

Ein Vergleich der Elektrofugie-Parameter E_f mit den Elektrophilie-Parametern E (Tabelle 2) zeigt, dass in den meisten Fällen die Beziehung E_f≈-E gilt. Ausnahmen sind die 4-Phenoxy- und 4,4'-Dichlor-substituierten Benzhydrylium-Ionen **6** und **15**, die schwächeren Elektrofuge sind als aufgrund ihrer Elektrophilie zu erwarten wäre (siehe auch



Schema 1. Als Referenz-Elektrofuge und -Elektrophile eingesetzte Benzhydrylium-Ionen.

[*] S. Minegishi, Prof. Dr. H. Mayr
Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13 (Haus F), 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-77717
E-mail: herbert.mayr@cup.uni-muenchen.de

B. Denegri, Prof. Dr. O. Kronja
Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb (Kroatien)

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ma-673/20-1), dem Ministerium für Wissenschaft und Technologie der Republik Kroatien (Grant No. 0006451) und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung sowie Prof. D. N. Kevill für wertvolle Hinweise.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

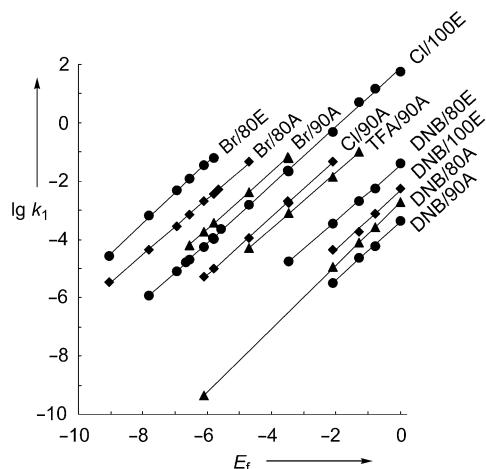


Abbildung 1. Auftragung von $\lg k_1(25^\circ\text{C})$ gegen den Elektrofugie-Parameter E_f für die Solvolyse-Reaktionen von substituierten Benzhydryl-Verbindungen (TFA = Trifluoracetat, DNB = 3,5-Dinitrobenzoat). Zur besseren Übersicht sind lediglich 10 der 16 erhaltenen linearen Korrelationen gezeigt. Solvensgemische sind in Vol.-% angegeben. Solventien: A = Aceton, E = Ethanol, W = Wasser, 80E bedeutet 80% Ethanol/20% Wasser usw.

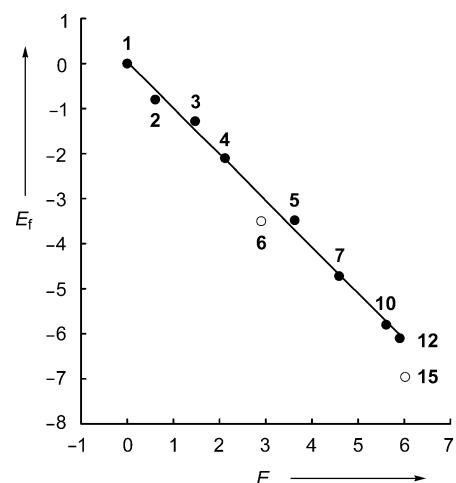


Abbildung 2. Lineare Korrelation der Elektrofugie-Parameter E_f mit den Elektrophilie-Parametern E ($E_f = -1.03 E + 0.05$, $n = 8$, $r^2 = 0.9962$; die Elektrofuge 6 und 15 blieben in der Korrelation unberücksichtigt).

Tabelle 1: Nucleofugie-Parameter (N_f/s_f)^[a] für vier Abgangsgruppen in vier Solventien.^[b]

Solvans	Bromid	Chlorid	TFA	DNB
80E20W	4.69/1.04	3.36/0.99	1.45/0.81	-1.53/0.95
100E	3.09/0.96	1.87/1.00	0.32/0.87	-2.28/1.02
80A20W	3.26/0.95	1.95/1.01	0.54/0.85	-2.49/1.09
90A10W	2.27/0.98	0.73/0.99	0.22/0.96	-3.36/1.01

[a] Entsprechend der Definition in Gleichung (3). [b] Kürzel sind bei Abbildung 1 erläutert.

Tabelle 2: Elektrofugie- und Elektrophilie-Parameter (E_f bzw. E) der Benzhydrylium-Ionen 1–17.

	Benzhydrylium-Ion $X =$	$E_f^{[a]}$	$E^{[b]}$	
1	4-OCH ₃	4-OCH ₃	0.00 ^[c]	0.00 ^[c]
2	4-OCH ₃	4-OC ₆ H ₅	-0.79	0.61
3	4-OCH ₃	4-CH ₃	-1.27	1.48
4	4-OCH ₃	H	-2.10	2.11
5	4-CH ₃	4-CH ₃	-3.48	3.63
6	4-OC ₆ H ₅	H	-3.49	2.90
7	4-CH ₃	H	-4.71	4.59
8	3,5-(CH ₃) ₂	H	-5.56	-
9	4-OC ₆ H ₅	4-NO ₂	-5.66	-
10	4-F	H	-5.81	5.60
11	3-CH ₃	H	-5.83	-
12	H	H	-6.09	5.90
13	4-Cl	H	-6.55	-
14	4-Br	H	-6.67	-
15	4-Cl	4-Cl	-6.95	6.02
16	3-Cl	H	-7.80	-
17	4-NO ₂	H	-9.05	-

[a] Entsprechend der Definition in Gleichung (3). [b] Entsprechend der Definition in Gleichung (2), aus Lit. [6]. [c] Als Fixpunkt definiert.

Abbildung 2). Die Ursachen für dieses abweichende Verhalten sind bisher nicht bekannt. Während eine inverse Beziehung zwischen E und E_f erwartet wurde, ist die Steigung von -1 ein zufälliges Ergebnis, das durch die Festlegung der Steigungsparameter für Nucleophile ($s = 1.0$ für 2-Methyl-1-penten)^[5,6a] und Nucleofuge ($s_f = 1.0$ für Cl in 100% EtOH, siehe oben) zustande kommt.

Um die Geschwindigkeitskonstanten k_2 in Gleichung (1) zu erhalten, wurde das Verschwinden der UV/Vis-Absorptions der stabilen Tetrafluoroborate der Benzhydrylium-

Tabelle 3: Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung k_2 der Reaktionen von Benzhydrylium-Ionen 18–24 mit wässrigem Aceton (20°C).

Benzhydrylium-Ion $X = Y$	$E^{[a]}$	$k_2 [\text{s}^{-1}]$	
		80A20W	90A10W
18	4-NPh(CH ₂ CF ₃)	-3.14	1.90×10^2
19	4-NMe(CH ₂ CF ₃)	-3.85	1.90×10^1
20	4-NPh ₂	-4.72	3.07×10^1
21	4-(N-Morpholino)	-5.53	9.34×10^{-1}
22	4-NPhMe	-5.89	1.20×10^{-1}
23		-8.76	2.08×10^{-3}
24		-10.04	1.89×10^{-4}

[a] Entsprechend der Definition in Gleichung (2), aus Lit. [6].

Ionen 18–24 in wässrigem Aceton gemessen (Tabelle 3), wobei bereits beschriebene Methoden verwendet wurden.^[8b] Im Einklang mit den Arbeiten von Ritchie^[15] und früheren Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe^[8b] belegt die lineare Korrelation in Abbildung 3, dass sich die Reaktionen von Carbokationen mit Solventien ebenfalls durch Gleichung (2) beschreiben lassen. Es ist daher möglich, N - und s -Parameter für Solventien zu berechnen, wie sie beispielsweise in Tabelle 4 aufgeführt sind. Obwohl diese Parameter aus

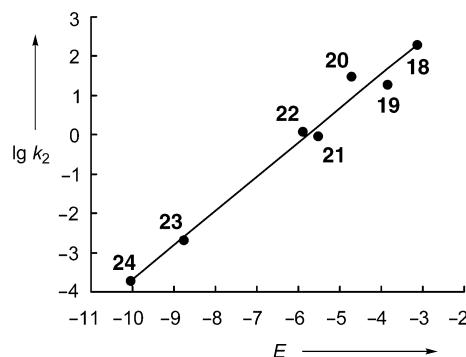


Abbildung 3. Lineare Korrelation der Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung [$\lg k_2(20^\circ\text{C})$] der Reaktionen von Benzhydrylium-Ionen mit 80-proz. wässrigem Aceton mit den Elektrophilie-Parametern E der entsprechenden Benzhydrylium-Ionen ($\lg k_2 = 0.87E + 5.03$, $n = 7$, $r^2 = 0.9806$).

Tabelle 4: Nucleophilie-Parameter N und s für vier Solventien, die häufig bei kinetischen Untersuchungen von Solvolyse eingesetzt werden.

Solvans	$N^{[a]}$	$s^{[a]}$
90A10W	5.70	0.85
80A20W	5.77	0.87
80E20W	6.68 ^[b]	0.85 ^[b]
100E	7.44 ^[b]	0.90 ^[b]

[a] Entsprechend der Definition in Gleichung (2). [b] Lit. [16].

Reaktionen mit Benzhydrylium-Ionen abgeleitet wurden, können sie auch dazu verwendet werden, die Geschwindigkeitskonstanten der Reaktionen dieser Solventien mit anderen Carbokation-Typen zu berechnen.^[16]

Wegen der inversen Beziehung $E_f \approx -E$ (Tabelle 2, Abbildung 2) kann die Elektrophilie-Skala E als gemeinsame Abszisse für die Auftragung von Geschwindigkeitskonstanten von Elektrophil-Nucleophil-Kombinationen und von Geschwindigkeitskonstanten der entsprechenden Rückreaktionen (Heterolyse) verwendet werden. In Abbildung 4 spiegeln die vier nahezu parallelen Geraden von unten rechts nach oben links die Abgangsgruppen-Eigenschaften $\text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{CF}_3\text{CO}_2^- > \text{Dinitrobenzoat (DNB)}$ in 90-proz. wässrigem Aceton wider. Die Ionisationsgeschwindigkeiten nehmen von rechts nach links mit zunehmender Stabilisierung der Carbokationen zu. Dagegen steigen die Geschwindigkeitskonstanten der Reaktionen von Carbokationen mit Wasser von links nach rechts an, während sich die Stabilisierung der Carbokationen verringert. Wenn man Ionenpaar-Rekombinationen ebenso wie den Umstand vernachlässigt, dass sich die Geschwindigkeitskonstanten für Kombinationen und Ionisationen auf unterschiedliche Temperaturen beziehen (20°C und 25°C), lassen sich die Geschwindigkeitskonstanten pseudo-erster Ordnung in Abbildung 4 direkt miteinander vergleichen. Da die Geschwindigkeitskonstanten der Ionisation und des Ablfangens durch das Solvens am Schnittpunkt der Geraden gleich sind, befinden sich konventionelle $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktionen (langsame Ionisation, rasches Ablfangen durch das Solvens) rechts von den Schnittpunkten, $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktionen mit inversen Geschwindigkeitsprofilen (rasche Ionisation, langsames Ablfangen durch das Solvens) hingegen

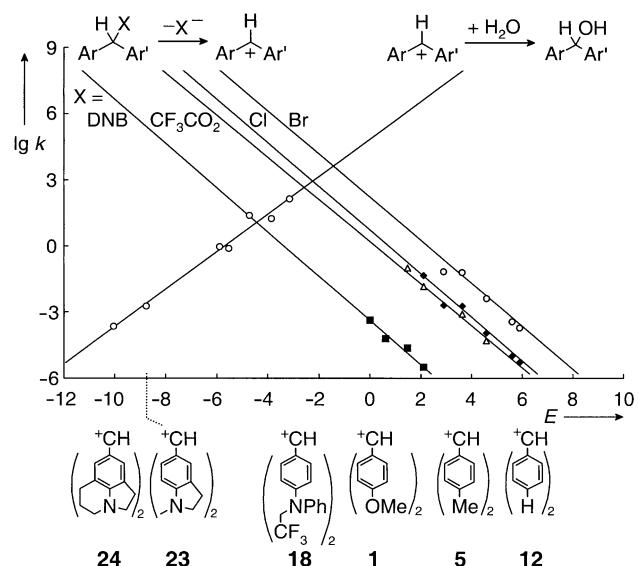


Abbildung 4. Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung der Ionisation (25°C) und der Kombination mit dem Solvens (20°C) für Benzhydrylium-Derivate in 90-proz. wässrigem Aceton. Abszisse: Elektrophilie-Parameter E der Benzhydrylium-Ionen.

links davon. Mit den Näherungen $k_{20^\circ\text{C}} \approx k_{25^\circ\text{C}}$, $E_f \approx -E$ und $s_f \approx 1$ können die Gleichungen (2) und (3) so miteinander kombiniert werden, dass eine ungefähre Abschätzung der Schnittpunkte bei $E = (N_f - N)/2$ erhalten wird.

Aus dieser Gleichung ebenso wie aus Abbildung 4 lässt sich zwangsläufig ableiten, dass eine Anreicherung carbokationischer Zwischenstufen bei zahlreichen Solvolysereaktionen zu erwarten ist (selbst mit mäßig stabilisierten Carbokationen), wenn Solventien mit geringer Nucleophilie N und Systeme mit hoher Nucleofugie N_f eingesetzt werden. Beispielsweise zeigt Abbildung 4, dass sich bei der Solvolyse von Bromalkanen in 90-proz. wässrigem Aceton intermediäre Carbokationen anreichern werden, wenn $E < -2$ ist. In Solventien mit geringerer Nucleophilie^[16,17] wird sich diese Grenze noch weiter hin zu weniger gut stabilisierten Carbokationen verschieben. In Einklang damit wurde das 4,4'-Dimethoxy-substituierte Benzhydrylium-Ion **1** während der Trifluorethanolyse des Benzhydrylchlorids **1-Cl** UV/Vis-spektroskopisch beobachtet.^[4] Zur allgemeinen Vorhersage des Grenzverlaufs zwischen den beiden mechanistischen Alternativen werden zusätzliche Nucleofugie-Parameter ebenso wie weitere Nucleophilie-Parameter für Solventien benötigt.

Eingegangen am 5. Dezember 2003 [Z53468]

Stichwörter: Carbokationen · Lineare-Freie-Energie-Beziehungen · Nucleophile Substitution · Reaktionskinetik · Solvenseffekte

[1] R. D. Guthrie, W. P. Jencks, *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 343–349; R. D. Guthrie, W. P. Jencks, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 270.

[2] a) A. Streitwieser, Jr., *Solvolytic Displacement Reactions*, McGraw-Hill, New York, **1962**; b) *Carbonium Ions*, Vol. 1–5

(Hrsg.: G. A. Olah, P. von R. Schleyer), Interscience, New York, **1968–1976**; c) P. Vogel, *Carbocation Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1985**; d) X. Creary, *Advances in Carbocation Chemistry, Vol. 1*, JAI, Greenwich, **1989**; e) J. M. Coxon, *Advances in Carbocation Chemistry, Vol. 2*, JAI, Greenwich, **1995**; f) D. J. Raber, J. M. Harris, P. von R. Schleyer in *Ions and Ion Pairs in Organic Reactions, Vol. 2* (Hrsg.: M. Szwarc), Wiley, New York, **1974**, S. 247–374.

[3] E. Gelles, E. D. Hughes, C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1954**, 2918–2929.

[4] H. Mayr, S. Minegishi, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4674–4676; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4493–4495.

[5] H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 990–1010; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 938–957.

[6] a) H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500–9512; b) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66–77.

[7] a) B. Kempf, N. Hampel, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2209–2218; b) T. Bug, M. Hartnagel, C. Schlierf, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4068–4076.

[8] a) R. Lucius, R. Loos, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 97–102; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 91–95; b) S. Minegishi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 286–295; c) T. Bug, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12980–12986; d) R. Loos, S. Kobayashi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14126–14132.

[9] H. Mayr, G. Lang, A. R. Ofial, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4076–4083.

[10] Die Verwendung unterschiedlicher Bezugstemperaturen für die Gleichungen (2) und (3) erschien sinnvoll, da sich die meisten bekannten Geschwindigkeitskonstanten für Elektrophil-Nucleophil-Kombinationen auf 20°C beziehen, während Solvolyse-Geschwindigkeiten in der Literatur üblicherweise bei 25°C angegeben werden.

[11] Da sowohl s_f als auch N_f Nucleofug-spezifische Parameter sind, könnte man sich fragen, weshalb Gleichung (3) statt des mathematisch äquivalenten Ausdrucks $\lg k = N'_f + s_f E_f$ mit $N'_f = s_f N_f$ verwendet wird, der den meisten üblichen Lineare-Freie-Energie-Beziehungen (siehe Lit. [12]) entspricht. Wie wir bereits mehrfach für Gleichung (2) diskutiert haben, ist es dieser besondere Ausdruck, der die Nucleophilie N als negativen Schnittpunkt mit der Abszisse (E -Achse) definiert, der Nucleophilie-Parameter N liefert, die für die Praxis von unmittelbarem Nutzen sind (siehe auch Lit. [5, 13]). Während die Schnittpunkte der Korrelationsgeraden mit der Abszisse ($\lg k = 0$) stets innerhalb oder zumindest in der Nähe des experimentell zugänglichen Bereichs liegen, befinden sich die Schnittpunkte mit der Ordinate (E oder $E_f = 0$) häufig weit außerhalb des experimentellen Bereichs. Bei Verwendung der Ordinaten-Abschnitte N' oder N'_f können selbst qualitative Vergleiche von Verbindungen mit stark unterschiedlichen Reaktivitäten nur in Verbindung mit den zugehörigen Steigungsparametern durchgeführt werden. Im Unterschied dazu lassen sich sowohl die Nucleophilie- (N) als auch die Nucleofugie-Parameter (N_f) als Schnittpunkte mit der Abszisse *immer* qualitativ diskutieren, ohne dass die Steigungsparameter s oder s_f mit einbezogen werden müssen.

[12] A. Williams, *Free Energy Relationships in Organic and Bio-organic Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2003**, zit. Lit.

[13] a) H. Mayr, M. Patz, M. F. Gotta, A. R. Ofial, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1993–2000; b) H. Mayr, O. Kuhn, M. F. Gotta, M. Patz, *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 642–654.

[14] Die Parameter E_f , N_f und s_f wurden durch Minimierung von $\Sigma \Delta^2$ berechnet (Software „What'sBest! 4.0 Commercial“ von Lindo Systems), wobei gilt: $\Delta^2 = (\lg k_1 - \lg k_1^{\text{ber.}})^2 = (\lg k_1 - s_f(N_f + E_f))^2$.

[15] a) C. D. Ritchie, *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 348–354; b) C. D. Ritchie, *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2239–2250.

[16] S. Minegishi, S. Kobayashi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.

[17] a) D. N. Kevill in *Advances in Quantitative Structure–Property Relationships, Vol. 1* (Hrsg.: M. Charton), JAI, Greenwich, **1996**, S. 81–115; b) R. A. McClelland, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6823–6858.