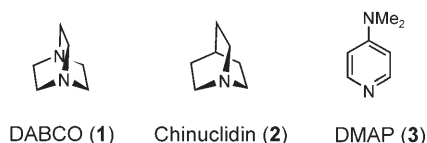


# DABCO oder DMAP – worauf beruht ihr Unterschied in der Organokatalyse?\*

Mahiuddin Baidya, Shinjiro Kobayashi, Frank Brotzel, Uli Schmidhammer, Eberhard Riedle und Herbert Mayr\*

Professor Ekkehard Winterfeldt zum 75. Geburtstag gewidmet

1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO, **1**), Chinuclidin (**2**) und 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP, Steglich-Base, **3**) sind wichtige Katalysatoren für eine Vielzahl organischer



Reaktionen.<sup>[1]</sup> Es wurde versucht, die Effizienz von Organokatalysatoren mit ihren Brønsted-Basizitäten zu korrelieren.<sup>[2]</sup>

Da die relativen Reaktivitäten verschiedenartiger Nucleophile gegenüber Elektrophilen nur schwach mit den entsprechenden  $pK_{\text{Ha}}$ -Werten korrelieren,<sup>[3]</sup> verwendeten wir vor kurzem die Benzhydrylium-Methode,<sup>[4]</sup> um die Nucleophilie und Kohlenstoff-Basizität von Pyridinen<sup>[5a]</sup> und tertiären Phosphanen<sup>[5b]</sup> miteinander zu vergleichen. Durch die Untersuchung von Geschwindigkeiten und Gleichgewichten der Reaktionen dieser Nucleophile mit einer Serie von Benzhydrylium-Ionen **4** konnten wir zeigen, dass Trialkylphosphane und donorsubstituierte Pyridine trotz ihrer sehr verschiedenen Brønsted-Basizitäten ähnliche Basizitäten ( $K$ ) und nucleophile Reaktivitäten ( $k$ ) gegenüber Kohlenstoff-

Elektrophilen aufweisen. Es gelang uns jedoch nicht, in analoger Weise spektrophotometrisch die Nucleophilie von Trialkylaminen, wie der häufig als Organokatalysatoren eingesetzten Amine **1** oder **2**, zu bestimmen.

Wurden Benzhydrylium-Ionen **4** (Tabelle 1) hoher Reaktivität ( $E > -9$ ) mit **1** oder **2** kombiniert, verliefen die Reaktionen zu rasch ( $k > 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  bei  $20^\circ\text{C}$ ), um sie mit konventionellen Stopped-flow-Methoden zu beobachten. Weniger elektrophile Benzhydrylium-Ionen ( $E < -9$ ) reagierten

**Tabelle 1:** Benzhydrylium-Ionen  $\text{Ar}_2\text{CH}^+$  (**4**) und deren Elektrophilie-Parameter  $E$  (aus Lit. [4b]).

$\text{Ar}_2\text{CH}^+$	X	Y	$E$
$\text{Ph}_2\text{CH}^+$	H	H	5.90
$(\text{tol})_2\text{CH}^+$	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	3.63
$(\text{ani})_2\text{CH}^+$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	0.00
$(\text{pfa})_2\text{CH}^+$	$\text{N}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CF}_3$	$\text{N}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CF}_3$	-3.14
$(\text{mfa})_2\text{CH}^+$	$\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CF}_3$	$\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CF}_3$	-3.85
$(\text{dpa})_2\text{CH}^+$	$\text{NPh}_2$	$\text{NPh}_2$	-4.72
$(\text{mor})_2\text{CH}^+$			-5.53
$(\text{mpa})_2\text{CH}^+$	$\text{N}(\text{Ph})\text{CH}_3$	$\text{N}(\text{Ph})\text{CH}_3$	-5.89
$(\text{dma})_2\text{CH}^+$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-7.02
$(\text{pyr})_2\text{CH}^+$	$\text{N}(\text{CH}_2)_4$	$\text{N}(\text{CH}_2)_4$	-7.69
$(\text{thq})_2\text{CH}^+$			-8.22
$(\text{ind})_2\text{CH}^+$			-8.76
$(\text{jul})_2\text{CH}^+$			-9.45
$(\text{lil})_2\text{CH}^+$			-10.04

[\*] MSc M. Baidya, Prof. Dr. S. Kobayashi, Dipl.-Chem. F. Brotzel, Prof. Dr. H. Mayr  
Department Chemie und Biochemie  
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  
Homepage: <http://www.cup.uni-muenchen.de/oc/mayr>  
Dipl.-Phys. U. Schmidhammer, Prof. Dr. E. Riedle  
Lehrstuhl für BioMolekulare Optik  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Oettingenstraße 67, 80538 München (Deutschland)  
Homepage: [www.bmo.physik.uni-muenchen.de](http://www.bmo.physik.uni-muenchen.de)

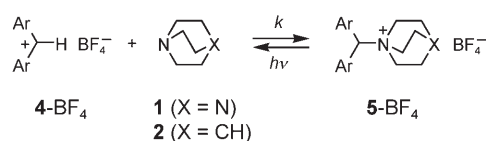
[\*\*] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ma673/21-2) und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit sowie Dr. A. Ofial für die Mitwirkung bei der Erstellung des Manuskripts. DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin.

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

dagegen weder mit **1** noch mit **2**. Nur bei Verwendung hoher Konzentrationen von **1** oder **2** setzte sich ein kleiner Prozentsatz der Carbokationen  $(\text{jul})_2\text{CH}^+$  und  $(\text{lil})_2\text{CH}^+$  mit diesen Aminen um. Offensichtlich sind in diesen Fällen die quartären Ammonium-Ionen **5** thermodynamisch weniger günstig als die entsprechenden Reaktanten.

Wir berichten nun über die Verwendung von Puls-Laser-Technik<sup>[6,7]</sup> zur Bestimmung der Nucleophilie der tertiären Amine **1** und **2**. Wir werden dann die Nucleophilie<sup>[3c]</sup> und die aus Gleichgewichtskonstanten abgeleiteten Kohlenstoff-Basizitäten<sup>[8]</sup> von **1** und **2** mit denen anderer Organokatalysatoren vergleichen und diskutieren.

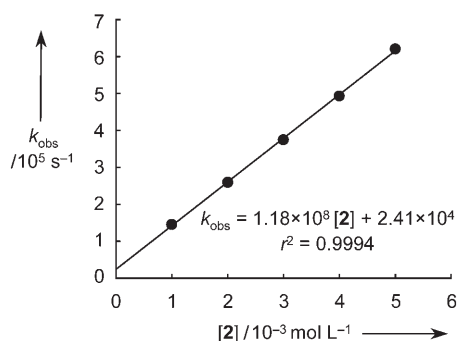
Bei Zugabe der tertiären Amine **1** oder **2** (1 mM) zu farbigen Lösungen von **4-BF<sub>4</sub>** ( $-3 > E > -9$ ,  $c_0 \approx 10^{-5}$  M) in Acetonitril beobachteten wir die sofortige Entfärbung, wodurch die Bildung der farblosen Ammonium-Salze **5-BF<sub>4</sub>** angezeigt wird (Schema 1). Die Bestrahlung der so erhaltenen



**Schema 1.** Bildung der Ammonium-Salze **5-BF<sub>4</sub>** aus Benzhydryliumtetrafluoroboraten **4-BF<sub>4</sub>** und bicyclischen Aminen (**1** oder **2**) sowie die Laser-Puls-induzierte heterolytische Spaltung von **5-BF<sub>4</sub>** in die Ausgangsmaterialien.

nen Lösungen ( $[\textbf{5}] \approx 10^{-5}$  M) mit 7-ns-Laser-Pulsen (266 nm, 40–60 mJ) bewirkte die heterolytische Spaltung von **5** unter Rückbildung der Benzhydrylium-Ionen **4**, die anhand ihrer UV/Vis-Spektren detektiert wurden.<sup>[7]</sup> Die Benzhydrylium-Ionen  $\text{Ph}_2\text{CH}^+$  und  $(\text{tol})_2\text{CH}^+$  wurden durch Bestrahlung der entsprechenden Diarylchloromethane erhalten, und  $(\text{ani})_2\text{CH}^+$  wurde durch Bestrahlung von  $(p\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_2\text{CHOAc}$  generiert.

Da die Amine **1** bzw. **2** im großen Überschuss gegenüber den Benzhydrylium-Ionen (**4**) eingesetzt wurden ( $[\textbf{1}]_0$  bzw.  $[\textbf{2}]_0 \gg [\textbf{4}]_0$ ), folgten die Reaktionen Zeitgesetzen 1. Ordnung (exponentieller Abfall der Absorption von **4**). Abbildung 1 zeigt beispielhaft, dass die beobachteten Geschwindigkeitskonstanten  $k_{\text{obs}}$  mit zunehmender Amin-Konzentration linear



**Abbildung 1.** Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung ( $k_{\text{obs}}$ ) der Reaktion von  $(\text{dma})_2\text{CH}^+$  mit Chinuclidin (**2**) von der Konzentration des Amins **2**.

ansteigen. Die aus den Steigungen solcher Auftragungen bestimmten Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung<sup>[9]</sup> sind in Tabelle 2 aufgeführt. Es zeigt sich, dass  $(\text{ind})_2\text{CH}^+$ , das am

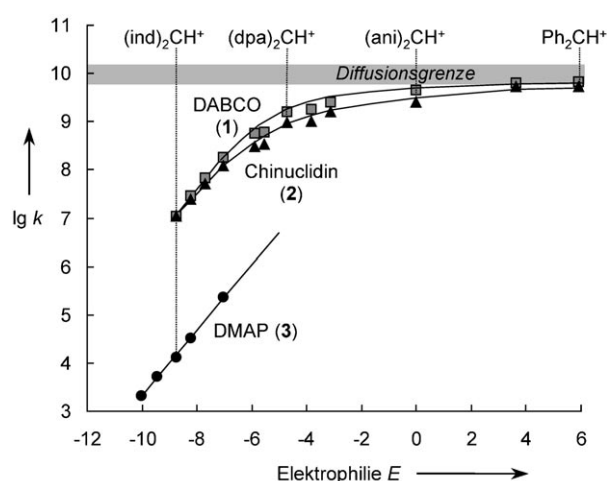
**Tabelle 2:** Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung ( $k$ ) für die Reaktionen von Benzhydrylium-Ionen  $\text{Ar}_2\text{CH}^+$  mit den Aminen **1–3** in Acetonitril bei 20 °C.

$\text{Ar}_2\text{CH}^+$	$k [\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}]$		
	DABCO ( <b>1</b> )	Chinuclidin ( <b>2</b> )	DMAP ( <b>3</b> ) <sup>[a]</sup>
$(\text{lil})_2\text{CH}^+$	keine Rkt.	keine Rkt.	$2.11 \times 10^3$
$(\text{jul})_2\text{CH}^+$	keine Rkt.	keine Rkt.	$5.30 \times 10^3$
$(\text{ind})_2\text{CH}^+$	$1.10 \times 10^7$	$1.08 \times 10^7$	$1.29 \times 10^4$
$(\text{thq})_2\text{CH}^+$	$2.79 \times 10^7$	$2.41 \times 10^7$	$3.32 \times 10^4$
$(\text{pyr})_2\text{CH}^+$	$6.95 \times 10^7$	$5.22 \times 10^7$	
$(\text{dma})_2\text{CH}^+$	$1.82 \times 10^8$	$1.18 \times 10^8$	$2.31 \times 10^5$
$(\text{mpa})_2\text{CH}^+$	$5.77 \times 10^8$	$2.97 \times 10^8$	
$(\text{mor})_2\text{CH}^+$	$6.16 \times 10^8$	$3.34 \times 10^8$	
$(\text{dpa})_2\text{CH}^+$	$1.57 \times 10^9$	$9.70 \times 10^8$	
$(\text{mfa})_2\text{CH}^+$	$1.82 \times 10^9$	$9.97 \times 10^8$	
$(\text{pfa})_2\text{CH}^+$	$2.50 \times 10^9$	$1.59 \times 10^9$	
$(\text{ani})_2\text{CH}^+$	$4.55 \times 10^9$	$2.49 \times 10^9$	
$(\text{tol})_2\text{CH}^+$	$6.33 \times 10^9$	$5.25 \times 10^9$	
$\text{Ph}_2\text{CH}^+$	$6.71 \times 10^9$	$5.44 \times 10^9$	

[a] Die Geschwindigkeitskonstanten für DMAP (**3**) stammen aus Lit. [5a].

wenigsten elektrophile Benzhydrylium-Ion, das mit **1** und **2** noch das Ammonium-Ion **5** bildet, mit beiden Aminen mit nahezu gleicher Geschwindigkeit reagiert. Unter Berücksichtigung des statistischen Faktors ist die Reaktivität pro Stickstoff bei DABCO (**1**) nur halb so groß, was sich durch den elektronenziehenden induktiven Effekt des zweiten Stickstoffs erklären lässt. Werden Reaktionen mit elektrophileren Benzhydrylium-Ionen betrachtet, wobei man sich der Diffusionsgrenze nähert,<sup>[10,11]</sup> wird DABCO etwas reaktiver als Chinuclidin (**2**) (Abbildung 2).

Da die linearen Bereiche der in Abbildung 2 gezeigten Korrelationen für DABCO (**1**) und Chinuclidin (**2**) recht kurz



**Abbildung 2.** Auftragung von  $\lg k$  (Acetonitril, 20 °C) für Reaktionen von DABCO (**1**), Chinuclidin (**2**) und DMAP (**3**) mit Benzhydrylium-Ionen gegen deren Elektrophilie.

sind, sind die über die Korrelationsgleichung (1) ( $k$ : Geschwindigkeitskonstante 2. Ordnung ( $\text{L mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ ),  $N$ : Nuc-

$$\lg k_{20^\circ\text{C}} = s(N + E) \quad (1)$$

leophilie-Parameter,  $E$ : Elektrophilie-Parameter,  $s$ : Nucleophil-spezifischer Steigungsparameter)<sup>[4]</sup> definierten Nucleophil-spezifischen Reaktivitätsparameter für **1** ( $N = 18.80$ ,  $s = 0.70$ ) und **2** ( $N = 20.54$ ,  $s = 0.60$ ) nicht sehr genau.<sup>[12]</sup> Die Abbildung 2 zeigt jedoch eindeutig, dass die bicyclischen Amine **1** und **2** um drei Größenordnungen nucleophiler sind als DMAP (**3**).

Dagegen müssen die thermodynamischen Stabilitäten der aus **1** und **2** hervorgehenden Ammonium-Ionen **5** viel geringer sein als die der entsprechenden von DMAP abgeleiteten Ammonium-Ionen, da **1** und **2** nicht mit  $(\text{lil})_2\text{CH}^+$  und  $(\text{jul})_2\text{CH}^+$  reagieren, obwohl hierfür hohe Reaktionsgeschwindigkeiten zu erwarten sind. Um die thermodynamischen Effekte zu quantifizieren, wurden durch Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten für einige der in Schema 1 beschriebenen Reaktionen die Kohlenstoff-Basizitäten<sup>[8]</sup> von **1**, **2** und **3** ermittelt.

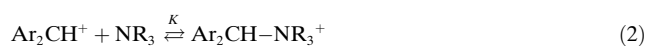
Während die Amine **1–3** quantitativ mit Benzhydrylium-Ionen mit  $E > -7$  abreagieren, verlaufen die Reaktionen mit weniger reaktiven Benzhydrylium-Ionen unvollständig. Da Benzhydrylium-Ionen (**4**) farbig, die entstehenden Addukte **5** aber farblos sind, konnten die Gleichgewichtskonstanten (Tabelle 3) UV/Vis-spektroskopisch bestimmt werden.

**Tabelle 3:** Gleichgewichtskonstanten ( $K$ ) für die Reaktionen der Amine **1–3** mit einigen Benzhydrylium-Ionen  $\text{Ar}_2\text{CH}^+$  in Acetonitril bei  $20^\circ\text{C}$ .<sup>[a]</sup>

$\text{Ar}_2\text{CH}^+$	$K [\text{M}^{-1}]$		
	DABCO ( <b>1</b> )	Chinuclidin ( <b>2</b> )	DMAP ( <b>3</b> ) <sup>[a]</sup>
$(\text{lil})_2\text{CH}^+$	$(4 \times 10^1)$	$(4 \times 10^2)$	$2.44 \times 10^4$
$(\text{jul})_2\text{CH}^+$	$(4 \times 10^1)$	$(4 \times 10^2)$	$2.60 \times 10^4$
$(\text{ind})_2\text{CH}^+$	$(8.7 \times 10^2)$	$(9.3 \times 10^3)$	$5.60 \times 10^5$
$(\text{thq})_2\text{CH}^+$	$1.56 \times 10^3$	$1.68 \times 10^4$	$(1 \times 10^6)$
$(\text{pyr})_2\text{CH}^+$	$4.89 \times 10^3$	$4.49 \times 10^4$	$(3 \times 10^6)$

[a] Bestimmung der eingeklammerten Gleichgewichtskonstanten: siehe Text.

Unter der Annahme, dass die gemessenen Absorptionen den Konzentrationen der Benzhydrylium-Ionen proportional sind, kann die Gleichgewichtskonstante in Gleichung (2) durch die Absorptionen der Benzhydrylium-Ionen vor ( $A_0$ ) und nach ( $A$ ) der Zugabe des Amins ausgedrückt werden [Gl. (3)].



$$K = \frac{[\text{Ar}_2\text{CH}-\text{NR}_3^+]}{[\text{Ar}_2\text{CH}^+][\text{NR}_3]} = \frac{(A_0 - A)}{A[\text{NR}_3]} \quad (3)$$




$$\text{mit } [\text{NR}_3] = [\text{NR}_3]_0 - [\text{Ar}_2\text{CH}-\text{NR}_3^+]$$

Lediglich die nicht mit Klammern versehenen Gleichgewichtskonstanten in Tabelle 3 konnten auf diese Weise direkt bestimmt werden. Hohe Konzentrationen von **1** und **2** waren notwendig, um zumindest einen teilweisen Verbrauch der am

wenigsten elektrophilen Benzhydrylium-Ionen  $(\text{lil})_2\text{CH}^+$  und  $(\text{jul})_2\text{CH}^+$  zu beobachten. Unter diesen Bedingungen blieben die Absorptionen jedoch nicht konstant, was auf eine langsame, bisher nicht identifizierte Folgereaktion hinweist. Auch bei den Reaktionen von  $(\text{ind})_2\text{CH}^+$  mit **1** und **2** blieben die Zusammensetzungen der rasch entstehenden Gleichgewichtsmischungen [Gl. (2)] nicht konstant, und  $(\text{ind})_2\text{CH}^+$  reagierte in einer langsamen, bislang nicht identifizierten Folgereaktion ab. Die direkte Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten für die Reaktionen von  $(\text{thq})_2\text{CH}^+$  und  $(\text{pyr})_2\text{CH}^+$  mit DMAP (**3**) schlug wegen der hohen Werte von  $K$  fehl.

Aus diesen Gründen wurde eine indirekte Methode genutzt, um die in Klammern gesetzten Werte in Tabelle 3 abzuschätzen. Gleichgewichtskonstanten der Reaktionen von Benzhydrylium-Ionen mit weiteren Pyridinen wurden, wie oben beschrieben, mithilfe der Gleichungen (2) und (3) bestimmt (Tabelle 4). Ein Vergleich der Tabellen 3 und 4 zeigt,

**Tabelle 4:** Vergleich der Gleichgewichtskonstanten ( $K$ ) für die Reaktionen von Benzhydrylium-Ionen  $\text{Ar}_2\text{CH}^+$  mit unterschiedlich substituierten Pyridinen in Acetonitril bei  $20^\circ\text{C}$ .

$\text{Ar}_2\text{CH}^+$			
	$K [\text{M}^{-1}]$	$K [\text{M}^{-1}]$	$K [\text{M}^{-1}]$
$(\text{ind})_2\text{CH}^+$	$7.02 \times 10^1$	$4.68 \times 10^1$	
$(\text{thq})_2\text{CH}^+$	$1.31 \times 10^2$	$8.04 \times 10^1$	$3.02 \times 10^1$
$(\text{pyr})_2\text{CH}^+$	$3.70 \times 10^2$		$9.52 \times 10^1$

dass die direkt gemessenen Gleichgewichtskonstanten für  $(\text{pyr})_2\text{CH}^+$  um den Faktor 2.67 bis 3.15 größer sind als die entsprechenden Gleichgewichtskonstanten für  $(\text{thq})_2\text{CH}^+$ , kaum abhängig von der Natur des Amins. Da die ersten beiden Zeilen in Tabelle 4 belegen, dass die Reaktionen von  $(\text{ind})_2\text{CH}^+$  mit Pyridinen  $K$ -Werte haben, die um das  $(1.80 \pm 0.08)$ -fache kleiner sind als die entsprechenden Werte für  $(\text{thq})_2\text{CH}^+$ , wurde dieser Faktor verwendet, um die Gleichgewichtskonstanten für die Kombinationsreaktionen von  $(\text{ind})_2\text{CH}^+$  mit **1** und **2** abzuschätzen (Tabelle 3). Unter der Annahme, dass die gleichen Verhältnisse auch für DMAP (**3**) gelten, wurden die letzten noch fehlenden Gleichgewichtskonstanten für Tabelle 3 berechnet.

Die Verfügbarkeit von Geschwindigkeits- und Gleichgewichtskonstanten ermöglichte es nun, die intrinsischen Barrieren  $\Delta G_0^\ddagger$  dieser Reaktionen zu berechnen, d.h. die Barrieren der entsprechenden Reaktionen mit  $\Delta_r G^0 = 0$ , indem  $\Delta G^\ddagger$  und  $\Delta_r G^0$  in die Marcus-Gleichung (4)<sup>[13]</sup> eingesetzt werden, wobei der Arbeitsterm außer Acht gelassen wurde (Tabelle 5).

$$\Delta G^\ddagger = \Delta G_0^\ddagger + 0.5 \Delta_r G^0 + [(\Delta_r G^0)^2 / 16 \Delta G_0^\ddagger] \quad (4)$$

Um Missverständnisse zu vermeiden, wurden Größen, die aus abgeschätzten Gleichgewichtskonstanten abgeleitet wurden, in der Tabelle 5 mit „ $\approx$ “ markiert.

**Tabelle 5:** Freie Aktivierungsenthalpien  $\Delta G^\ddagger$ , freie Reaktionsenthalpien  $\Delta_r G^\circ$  und intrinsische Barrieren  $\Delta G_0^\ddagger$  (in kJ mol<sup>-1</sup>) für die Reaktionen von Benzhydryliumtetrafluorboraten Ar<sub>2</sub>CH<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> mit den Aminen **1**, **2** und **3** sowie Geschwindigkeitskonstanten  $k_-$  der Rückreaktionen (CH<sub>3</sub>CN, 20 °C).

Amin	Ar <sub>2</sub> CH <sup>+</sup>	$\Delta G^\ddagger$	$\Delta_r G^\circ$	$\Delta G_0^\ddagger$	$k_-$ [s <sup>-1</sup> ]
<b>1</b>	(ind) <sub>2</sub> CH <sup>+</sup>	≈ 32.2	≈ -16.2	≈ 40.3	≈ 1 × 10 <sup>4</sup>
	(thq) <sub>2</sub> CH <sup>+</sup>	30.0	-17.9	38.9	1.79 × 10 <sup>4</sup>
	(pyr) <sub>2</sub> CH <sup>+</sup>	27.7	-20.7	38.1	1.42 × 10 <sup>4</sup>
<b>2</b>	(ind) <sub>2</sub> CH <sup>+</sup>	≈ 32.3	≈ -22.0	≈ 43.3	≈ 1 × 10 <sup>3</sup>
	(thq) <sub>2</sub> CH <sup>+</sup>	30.3	-23.9	42.2	1.43 × 10 <sup>3</sup>
	(pyr) <sub>2</sub> CH <sup>+</sup>	28.4	-26.1	41.5	1.16 × 10 <sup>3</sup>
<b>3</b>	(lil) <sub>2</sub> CH <sup>+</sup>	53.1	-24.6	65.4 <sup>[a]</sup>	8.65 × 10 <sup>-2</sup>
	(jul) <sub>2</sub> CH <sup>+</sup>	50.8	-24.8	63.2 <sup>[a]</sup>	2.04 × 10 <sup>-1</sup>
	(ind) <sub>2</sub> CH <sup>+</sup>	48.7	-32.2	64.8 <sup>[a]</sup>	2.30 × 10 <sup>-2</sup>
	(thq) <sub>2</sub> CH <sup>+</sup>	≈ 46.4	≈ -33.7	≈ 63.2 <sup>[a]</sup>	≈ 3 × 10 <sup>-2</sup>

[a]  $\Delta G_0^\ddagger$  (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 60.4, 59.9, 59.2 bzw. 57.1 kJ mol<sup>-1</sup>; aus Lit. [5a].

Tabelle 5 zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den intrinsischen Barrieren der Reaktionen von DABCO (**1**) und Chinuclidin (**2**) einerseits und DMAP (**3**) auf der anderen Seite. Während  $\Delta G_0^\ddagger$  für die bicyclischen Amine bei ungefähr 40 kJ mol<sup>-1</sup> liegt, sind die intrinsischen Barrieren für DMAP (**3**) größer als 60 kJ mol<sup>-1</sup>. Offensichtlich wird wesentlich mehr Umorganisationsenergie für die Reaktionen mit dem Pyridin **3** benötigt als für die Reaktionen mit **1** und **2**.

Aus den Geschwindigkeitskonstanten der Tabelle 2 und den Gleichgewichtskonstanten der Tabelle 3 lassen sich auch die Geschwindigkeitskonstanten der Rückreaktionen errechnen, die in der letzten Spalte der Tabelle 5 aufgeführt sind. Als Folge der ähnlichen nucleophilen Reaktivitäten von **1** und **2** und der zehnfach höheren Gleichgewichtskonstanten für Chinuclidin (**2**), ergibt sich für DABCO (**1**) eine zehnmal höhere Nucleofugie als für Chinuclidin (**2**).

Für DMAP (**3**) wurde jedoch ein größerer Unterschied gefunden. Dessen im Vergleich zu **1** und **2** beträchtlich geringere Nucleophilie bei gleichzeitig höherer Kohlenstoff-Basizität impliziert, dass **3** eine um den Faktor 10<sup>5</sup> bis 10<sup>6</sup> schlechtere Abgangsgruppe ist als die bicyclischen Amine **1** und **2**.

Wir schließen daher, dass DABCO (**1**) und Chinuclidin (**2**) signifikant bessere Nucleophile sind als DMAP (**3**) (um den Faktor 10<sup>3</sup>), gleichzeitig aber auch signifikant bessere Nucleofuge darstellen (um die Faktoren 10<sup>5</sup> bzw. 10<sup>6</sup>). Welche Bedeutung haben diese Beobachtungen für die Organokatalyse? Es wurde bereits gezeigt, dass sich die relativen Reaktivitäten von Nucleophilen gegenüber typischen Michael-Akzeptoren und gegenüber Benzhydrylium-Ionen nahezu gleichen.<sup>[14]</sup> Daher kann davon ausgegangen werden, dass die in den Tabellen 2 und 3 beschriebenen unterschiedlichen Eigenschaften von **1–3** deren organokatalytische Effizienz bei Baylis-Hillman-Reaktionen widerspiegeln. Wegen der im Vergleich zu **1** und **2** höheren Kohlenstoff-Basizität von DMAP (**3**) wird DMAP den beiden Aminen **1** und **2** dann überlegen sein, wenn die Reaktivität durch die Konzentration der intermediären Ammonium-Ionen bestimmt wird, die bei der Addition desamins an das Elektrophil erzeugt werden.<sup>[1,15,16]</sup> Wenn die Reaktivität allerdings von der Geschwindigkeit des nucleophilen Angriffs des Organokataly-

sators oder von der Freisetzung der Amin-Komponente im letzten Schritt der Reaktion abhängt, werden DABCO (**1**) und Chinuclidin (**2**) überlegen sein.<sup>[1,15,16]</sup>

Der Befund, dass Baylis-Hillman-Reaktionen von Cycloalkenonen und Acrylaten besser durch DMAP (**3**) als durch den Standard-Katalysator DABCO (**1**) katalysiert werden,<sup>[17]</sup> spiegelt möglicherweise die Notwendigkeit höherer Konzentrationen der zwitterionischen Intermediate bei diesen Reaktionen wider. Die Relevanz der hier ermittelten kinetischen und thermodynamischen Parameter für Acylierungsreaktionen ist derzeit noch unbekannt.

Eingegangen am 5. April 2007

Online veröffentlicht am 12. Juli 2007

**Stichwörter:** Lineare Freie-Energie-Beziehungen · Nucleofugie · Nucleophilie · Organokatalyse · Reaktionskinetik

- [1] a) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; b) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; c) A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5552–5557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5436–5441; d) D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–891; e) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412–420; f) P. Langer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3177–3180; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3049–3052; g) S. E. Drewes, G. H. P. Roos, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653–4670; h) G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602–615; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569–583.
- [2] a) V. K. Aggarwal, I. Emme, S. Y. Fulford, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692–700; b) D. J. Maher, S. J. Connon, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1301–1305.
- [3] a) J. E. Leffler, E. Grunwald, *Rates and Equilibria of Organic Reactions*, Wiley, New York, **1963**; b) A. Williams, *Free Energy Relationships in Organic Bio-organic Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2003**; c) J. M. Harris, S. P. McManus, *Nucleophilicity*, American Chemical Society, Washington, **1987**.
- [4] a) H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 990–1010; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 938–957; b) 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; c) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66–77; d) H. Mayr, A. R. Ofial in *Carbocation Chemistry* (Hrsg.: G. A. Olah, G. K. S. Prakash), Wiley, Hoboken, **2004**, Kap. 13, S. 331–358; e) H. Mayr, A. R. Ofial, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1807–1821.
- [5] a) F. Brotzel, B. Kempf, T. Singer, H. Zipse, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 336–345; b) B. Kempf, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 917–927.
- [6] a) S. Kobayashi, Y. Hari, T. Hasako, K. Koga, H. Yamataka, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5274–5279; b) S. Kobayashi, T. Kitamura, H. Taniguchi, W. Schnabel, *Chem. Lett.* **1983**, 1117–1120; c) U. Schmidhammer, S. Roth, E. Riedle, A. A. Tishkov, H. Mayr, *Rev. Sci. Instrum.* **2005**, *76*, 093111.
- [7] a) R. A. McClelland in *Reactive Intermediate Chemistry* (Hrsg.: R. A. Moss, M. S. Platz, M. Jones, Jr.), Wiley, **2004**, Kap. 1, S. 3–40; b) P. K. Das, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 119–144; c) K. Peters, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1987**, *38*, 253–270; d) R. A. McClelland, V. M. Kanagasabapathy, N. S. Banait, S. Steenken, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3966–3972; e) R. A. McClelland, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6823–6858; f) R. A. McClelland, F. L. Cozens, S. Steenken, T. L. Amyes, J. P. Richard, *J. Chem. Soc. Perkin*

- Trans.* **2** **1993**, 1717–1722; g) R. A. McClelland, V. M. Kanagasabapathy, N. S. Banait, S. Steenken, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1009–1014; h) E. O. Alonso, L. J. Johnston, J. C. Scaiano, V. G. Toscano, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1270–1271; i) E. O. Alonso, L. J. Johnston, J. C. Scaiano, V. G. Toscano, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1784–1794.
- [8] a) J. Hine, R. D. Weimar, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3387–3396; b) E. M. Arnett, R. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5892–5902.
- [9] R. Schmid, V. N. Sapunov, *Non-formal Kinetics*, VCH, Weinheim, **1982**.
- [10] a) M. Montalti, A. Credi, L. Prodi, M. T. Gandolfi, *Handbook of Photochemistry*, 3. Aufl., CRC, New York, **2006**, S. 421; b) W. P. Jencks, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 161–169.
- [11] a) J. P. Richard, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1383–1396; b) J. P. Richard, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1373–1383; c) J. P. Richard, M. E. Rothenberg, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1361–1372; d) J. P. Richard, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4689–4691.
- [12] Aufgrund der Nucleophilie-Parameter würden wir erwarten, dass die Reaktionen von **1** und **2** mit 2,4-Dinitrobenzofuroxan ( $E = -5.06$ , Lit. [12a]) sehr rasch (und vielleicht reversibel) sind ( $k > 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  bei  $20^\circ\text{C}$ ), während in Lit. [12b] Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung von 0.78 bzw.  $0.21 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$  (in THF) angegeben werden. Wir stimmen daher mit der bereits von Crampton geäußerten Kritik (Lit. [12c]) an diesen Geschwindigkeitskonstanten überein: a) S. Lakhdar, M. Westermaier, F. Terrier, R. Goumont, T. Boubaker, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088–9095; b) C. Boga, L. Forlani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 1408–1413; c) B. H. M. Asghar, M. R. Crampton, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3971–3978.
- [13] a) R. A. Marcus, *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 891–899; b) W. J. Albery, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1980**, *31*, 227–263.
- [14] a) T. Lemek, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6880–6886; b) A. R. Ofial, H. Mayr, *Macromol. Symp.* **2004**, *215*, 353–367.
- [15] a) M. R. Heinrich, H. S. Klisa, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4975–4977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4826–4828; b) S. Xu, I. Held, B. Kempf, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4751–4757; c) H. Kasprzyk, S. Kinastowski, *React. Kinet. Catal. Lett.* **2002**, *77*, 3–12; d) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542–547.
- [16] a) C. Faltin, E. M. Fleming, S. J. Connon, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6496–6499; b) J. Wu, X. Sun, Y. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4271–4275.
- [17] a) F. Rezgui, M. M. El Gaied, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5965–5966; b) R. Octavio, M. A. de Souza, M. L. A. A. Vasconcellos, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1383–1399.