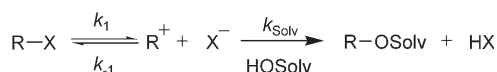


„Carbokationen-Watching“ bei Solvolysereaktionen**

Heike F. Schaller und Herbert Mayr*

Professor R. W. Hoffmann zum 75. Geburtstag gewidmet

Mechanismen von S_N1 -Reaktionen gehörten Mitte des 20. Jahrhunderts zu den am intensivsten bearbeiteten Themen der organischen Chemie.^[1] Diese Reaktionen verlaufen typischerweise mit langsamer Entstehung des Carbokations und raschen Folgereaktionen mit dem Lösungsmittel (Schema 1). Winstons detaillierte mechanistische Untersu-

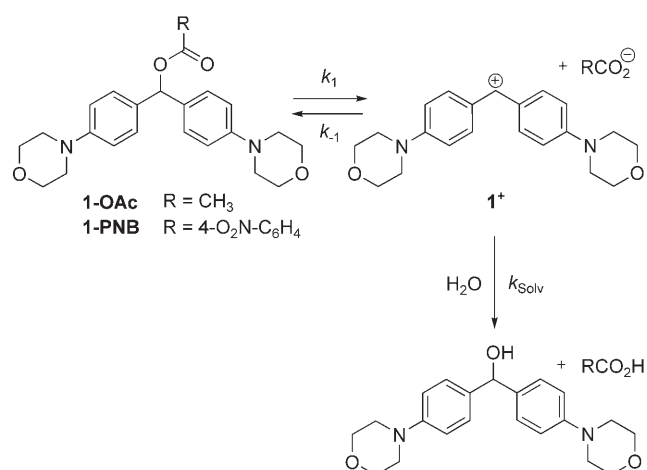


Schema 1. Typische Solvolysereaktion.

chungen^[2] haben gezeigt, dass die intermediären Carbokationen mit der Abgangsgruppe auf der Stufe des Ionenpaares oder freier Ionen rekombinieren können, bevor sie vom Lösungsmittel abgefangen werden. Da schnelle kinetische Untersuchungsmethoden damals noch nicht verfügbar waren, wurden die meisten Informationen über die relativen Geschwindigkeiten von Ionisation, Ionenrekombination und Reaktion des intermediären Carbokations mit dem Lösungsmittel indirekt aus den Geschwindigkeiten der Gesamtprozesse abgeleitet.

Kürzlich berichteten wir, dass die Ionisierungsgeschwindigkeit kovalenter Benzhydrylester photometrisch verfolgt werden kann, wenn hoch stabilisierte Carbokationen entstehen, die keine Folgereaktionen mit dem Lösungsmittel eingehen.^[3] Weiterhin berichteten wir, dass die Trifluorethanololyse von Chlor-bis(*p*-methoxyphenyl)methan mit augenblicklicher Bildung des Carbokations verläuft, dessen Kombination mit dem Lösungsmittel photometrisch mit einem Stopped-Flow-Gerät verfolgt werden konnte.^[4] Aufgrund dieser Ergebnisse wurde vorhergesagt, dass es Systeme geben sollte, bei denen sowohl die Ionisierung als auch die Folgereaktionen messbar sind. Wir haben nun solche Fälle realisiert und berichten von den ersten Solvolysereaktionen, bei

denen die Bildung der Carbokationen und ihr anschließendes Verschwinden in wässrigem Aceton und Acetonitril direkt gemessen und mit dem kinetischen Modell in Schema 2 angeglichen werden können.



Schema 2. Solvolyse von 4,4'-Bis(morpholino)benzhydryl-carboxylaten in wässrigem Aceton oder Acetonitril.

Wird eine farblose Lösung von 4,4'-Bis(morpholino)benzhydrylacetat (**1-OAc**) in Acetonitril mit Wasser versetzt, tritt rasch eine Blaufärbung auf, die innerhalb einiger Minuten wieder verschwindet. Ein Videofilm dieses „Carbokationen-Watchings“ ist in den Hintergrundinformationen hinterlegt (siehe auch *Experimentelles*).

Die photometrische Verfolgung dieser Kaskade zeigte, dass die maximale Carbokationen-Konzentration in 80% wässrigem Acetonitril nach 7 Sekunden erreicht war. Aus der Absorption ließ sich ableiten, dass die Carbokationenkonzentration zu diesem Zeitpunkt ungefähr 3% der ursprünglich eingesetzten Substratkonzentration entsprach. Die Tatsache, dass die blaue Farbe sehr viel schneller auftritt als abklingt, impliziert, dass der geringe Maximalwert der Carbokationenkonzentration durch eine schnelle Rekombination der Carbokationen **1⁺** mit den Acetationen bedingt ist. Wegen der Beteiligung mehrerer Geschwindigkeits- und Gleichgewichtskonstanten (unvollständige Dissoziation von Essigsäure) waren wir nicht in der Lage, ein kinetisches Modell zu finden, das den zeitlichen Verlauf der Carbokationenkonzentration korrekt wiedergibt (Abbildung S6, Hintergrundinformationen). Jedoch konnte die entsprechende Reaktion in Gegenwart von Diisopropylmethylamin ((*i*Pr)₂NMe), die eine ähnliche Absorptions-Zeit-Abhängig-

[*] Dipl.-Chem. H. F. Schaller, 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>

[**] Wir danken Dr. A. A. Tishkov, Dr. A. R. Ofial und M. Breugst für hilfreiche Diskussionen sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ma 673/20-3) und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.



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

keit zeigt (Abbildung 1), mit dem kinetischen Modell in Schema 1 beschrieben werden. Die sich daraus ergebenden Geschwindigkeitskonstanten und der Vergleich von beobachteter und mit dem Programm Gepasi^[5] berechneter Carbokationenkonzentration sind in Abbildung 1 gezeigt.

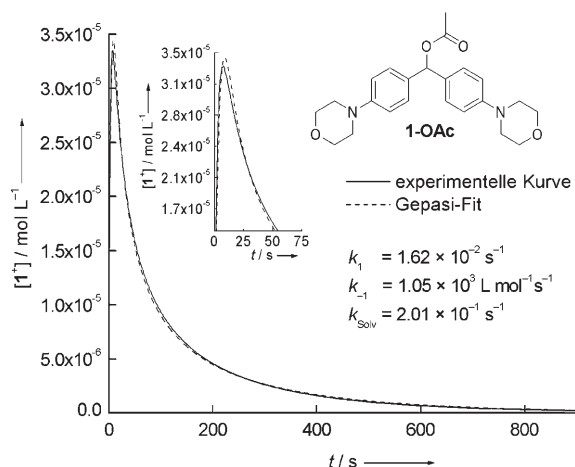
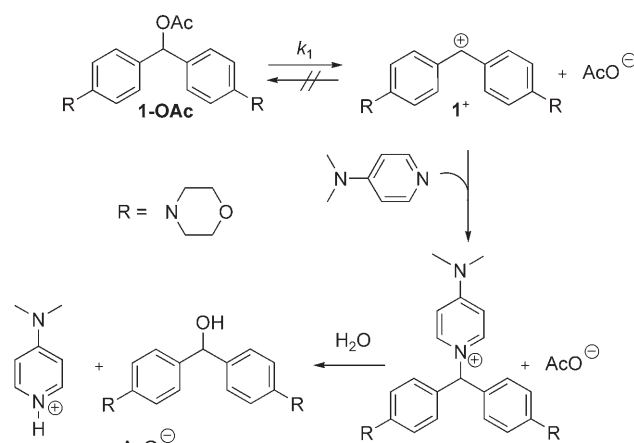


Abbildung 1. Entstehung und Abreaktion des blauen 1^+ -Ions (photometrisch aufgenommen bei 612 nm) während der Solvolyse von **1-OAc** (1.09 mmol L^{-1}) in 80% wässrigem Acetonitril in Gegenwart von $(i\text{Pr})_2\text{NMe}$ (5.24 mmol L^{-1}) bei 25°C .

Wird die Solvolyse unter den gleichen Bedingungen konduktimetrisch verfolgt, beobachtet man einen stetigen Anstieg der Leitfähigkeit (siehe Hintergrundinformationen, Abbildung S4). Unter der Annahme einer direkten Proportionalität zwischen der Leitfähigkeit und der Konzentration an $[(i\text{Pr})_2\text{NMe}]^+\text{OAc}^-$ wurde diese Kurve mit Gepasi angeglichen und ergab Werte von $k_{-1} = 1.09 \times 10^{-3} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ und $k_{\text{Solv}} = 2.01 \times 10^{-1} \text{ s}^{-1}$, fast identisch mit den photometrisch ermittelten Konstanten aus Abbildung 1. Hingegen ist die so bestimmte Ionisierungsgeschwindigkeitskonstante ($k_1 = 2.13 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$) um 25% größer als die aus dem zeitlichen Verlauf der Absorption des Carbokations abgeleitete Konstante k_1 (vgl. Abbildung 1).^[6] Der aus Abbildung 1 bzw. der Leitfähigkeitsmessung (Abbildung S4) ermittelte Wert von k_{Solv} ist ähnlich der früher beschriebenen Hydrolysekonstante von 1^+BF_4^- in 80% wässrigem Acetonitril (0.251 s^{-1} bei 20°C).^[7]

Der hohe Grad an Reversibilität des Ionisierungsschrittes (Massenwirkungseffekt, „Common-Ion-Rate-Depression“) impliziert, dass der Anstieg der Leitfähigkeit keiner exponentiellen Funktion folgt (Abbildung S3). Führt man die Solvolyse von **1-OAc** (0.62 mmol L^{-1}) jedoch in Gegenwart von 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP, 5.02 mmol L^{-1}) oder Chinuclidin (5.24 mmol L^{-1}) durch, trat keine Blaufärbung auf, und es wurde ein monoexponentieller Anstieg der Leitfähigkeit (Abbildungen S1 und S2) beobachtet, weil nun die intermediär gebildeten Carbokationen durch die Amine quantitativ abgefangen werden (Schema 3).^[8]

Die daraus zugänglichen Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung, $k_1 = 2.04 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ (in Gegenwart von DMAP) und



Schema 3. Abfangen der intermediär gebildeten Benzhydryliumionen mit DMAP.

$2.01 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ (in Gegenwart von Chinuclidin) waren (innerhalb des experimentellen Fehlers) identisch mit den Geschwindigkeitskonstanten, die unter Bedingungen erhalten wurden (Abbildungen 1 und S4), bei denen die intermediären Carbokationen sichtbar waren.

In Gegenwart von zusätzlichem Tetrabutylammoniumacetat wird das Ionisierungsgleichgewicht weit auf die Seite des kovalenten Benzhydrylacetats verschoben; wir waren daher nicht in der Lage, die Solvolyse von **1-OAc** photometrisch bei konstanten Acetationenkonzentrationen zu studieren.

Allerdings liegen die Ionisierungsgleichgewichte der entsprechenden *p*-Nitrobenzoate weiter auf der Seite der Ionen, sodass es möglich war, deren Solvolyse bei nahezu konstanten Konzentrationen an *p*-Nitrobenzoat-Ionen (PNB^-) zu studieren. Abbildung 2 zeigt, dass die maximale Konzentration der intermediären Carbokationen, die nach 0.7 bis 1.0 s erreicht ist, mit steigender Konzentration an $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{PNB}^-$

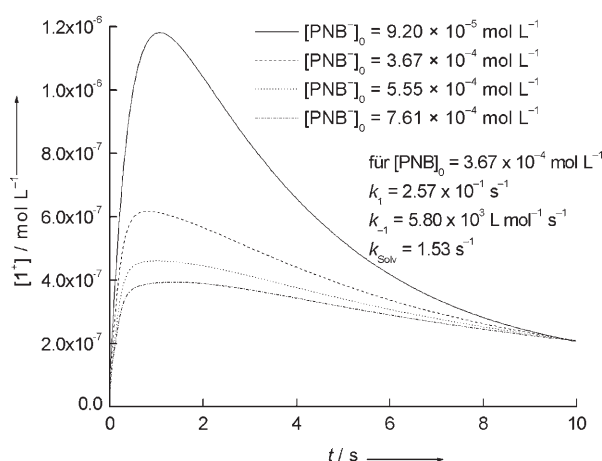


Abbildung 2. Entstehung und Abreaktion des blauen 1^+ -Ions (photometrisch aufgenommen bei 612 nm) während der Solvolyse von **1-PNB** ($1.04 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) in 80% wässrigem Aceton in Gegenwart unterschiedlicher Mengen $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{PNB}^-$ bei 25°C .

sinkt. Die Maxima der Kurven entsprechen stationären Punkten, für die gilt:

$$\frac{d[1^+]}{dt} = k_1 [1\text{-PNB}] - k_{-1} [1^+][\text{PNB}^-] - k_{\text{Solv}} [1^+] = 0 \quad (1)$$

bzw.

$$\frac{[1^+]}{[1\text{-PNB}]} = \frac{k_1}{k_{-1} [\text{PNB}^-] + k_{\text{Solv}}} \quad (2)$$

In Übereinstimmung mit Gleichung (2) nehmen die Maxima der Carbokationenkonzentrationen mit zunehmender Carboxylationenkonzentration ab. Bei einer Konzentration von $[n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{PNB}^-] = 9.20 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ entspricht die beobachtete maximale Carbokationenabsorption etwa 12 % der anfänglichen Konzentration von **1-PNB**. Abbildung 2 zeigt, dass Kurven, die höheren Carbokationenkonzentrationen entsprechen, schneller abfallen, sodass ein Schnittpunkt der Graphen bei 10 s resultiert. Diese Beobachtung spiegelt den „Common-Ion“-Effekt wider: Bei hohen Carboxylationenkonzentrationen verläuft die Hydrolysereaktion insgesamt langsamer, und kleine Gleichgewichtskonzentrationen an Carbokationen bleiben für längere Zeit erhalten.

Die einzelnen Kurven in Abbildung 2, mit Ausnahme der Kurve für die niedrigste Konzentration an $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{PNB}^-$, können zufriedenstellend mit dem kinetischen Modell von Schema 1 angeglichen werden. Für alle Kurven von Abbildung 2 leitet Gepasi den selben Wert für $k_{\text{Solv}} = (1.49 \pm 0.4) \text{ s}^{-1}$ ab; er ist 1.5-mal größer als die publizierte Hydrolysekonstante von 4,4'-Bis(morpholino)benzhydrylium-tetrafluoroborat (1^+BF_4^-) im gleichen Lösungsmittel bei 20 °C.^[7] Die anderen Geschwindigkeitskonstanten hängen geringfügig von der Ionenstärke der Lösungen ab (siehe die Hintergrundinformationen). So nimmt die Geschwindigkeitskonstante für die Ionen-Rekombination von $k_{-1} = (5800 \pm 50) \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ bei $[\text{PNB}^-]_0 = 0.37 \text{ mmol L}^{-1}$ auf $(2980 \pm 50) \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ bei $[\text{PNB}^-]_0 = 0.76 \text{ mmol L}^{-1}$ ab. Der unerwartete Befund, dass auch die berechnete Ionisierungsgeschwindigkeitskonstante von $k_1 = 0.257 \text{ s}^{-1}$ (für $[\text{PNB}^-]_0 = 0.37 \text{ mmol L}^{-1}$) auf 0.161 s^{-1} (für $[\text{PNB}^-]_0 = 0.76 \text{ mmol L}^{-1}$) abnimmt, kann dadurch erklärt werden, dass die Zunahme der Ionenpaarung bei Erhöhung der Salzkonzentrationen in unserem kinetischen Modell nicht berücksichtigt wird, da wir generell von $[\text{PNB}^-]_0 = [n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{PNB}^-]_0$ ausgehen.

Bei den Solvolysen von **1-PNB** in 60 % wässrigem Aceton mit variablen *p*-Nitrobenzoationenkonzentrationen beobachteten wir ähnliche Absorptions-Zeit-Verläufe; die maximalen Carbokationenkonzentrationen waren jedoch größer (entsprechend 27–32 % Ionisierung) und wurden durch die Carboxylationenkonzentration weniger beeinflusst (Abbildung 3). Erwartungsgemäß liegen die Ionisierungsgleichgewichte in dem polareren Solvens mehr auf der Seite der Ionen.

Aus den verschiedenen Kurven in Abbildung 3 lassen sich gleiche Werte für k_1 und k_{Solv} ableiten, während der berechnete Wert von k_{-1} um 27 % abnimmt, wenn $[\text{PNB}^-]$ von 0.37 mmol L^{-1} auf 0.76 mmol L^{-1} erhöht wird (siehe die Hintergrundinformationen). Erwartungsgemäß hat die Va-

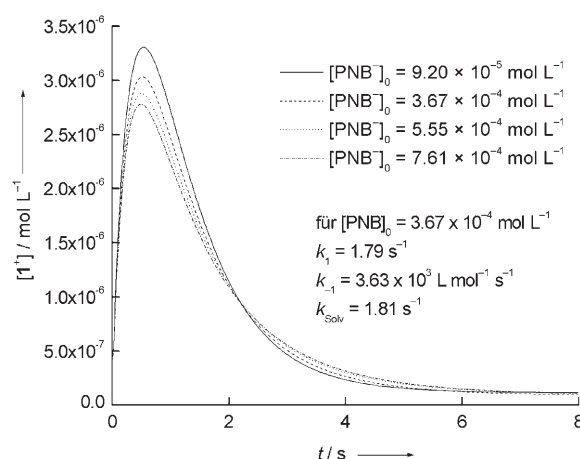


Abbildung 3. Entstehung und Abreaktion des blauen 1^+ -Ions (photometrisch aufgenommen bei 612 nm) während der Solvolyse von **1-PNB** ($1.04 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) in 60 % wässrigem Aceton in Gegenwart unterschiedlicher Mengen $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{PNB}^-$ bei 25 °C.

riation der Ionenstärke in polareren Lösungsmitteln geringere Auswirkungen.

Ein Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten in 80 % wässrigem Aceton (Abbildung 2) und 60 % wässrigem Aceton (Abbildung 3) zeigt, dass das Verdoppeln der Wasserkonzentration die Geschwindigkeitskonstante k_1 der Ionisierung um den Faktor 7 erhöht, während k_{-1} und k_{Solv} nahezu konstant bleiben. Im Einklang damit hatten wir früher bereits berichtet, dass die Nucleophilie von 80 % und 90 % wässrigem Aceton (k_{Solv}) annähernd gleich ist.^[9]

Carbokationen konnten auch während der Solvolyse des Benzhydrylium-*p*-nitrobenzoats **2-PNB** in 80 % und 60 % wässrigem Aceton „besichtigt“ werden. Da beim Austausch der Morpholinogruppen gegen *N*-Methylanilino-Gruppen die Ionisierung (k_1) stärker beschleunigt wird als die Rekombinationsgeschwindigkeit (k_{-1}) verändert wird (vgl. Abbildungen 2–4), liefert **2-PNB** unter denselben Reaktionsbedingungen höhere Gleichgewichtskonzentrationen an Benzhydryliumionen. Wegen der höheren Carbokationenkonzentrationen ist die Übereinstimmung der bei unterschiedlichen Carboxylationenkonzentrationen ermittelten Geschwindigkeitskonstanten k_1 , k_{-1} und k_{Solv} viel besser als im Fall von 1^+ (siehe die Hintergrundinformationen).

$\text{S}_\text{N}2\text{C}^+$ -Reaktionen, vor mehr als 50 Jahren von Ingold postuliert,^[10] sind so als fehlendes Bindeglied zwischen kon-

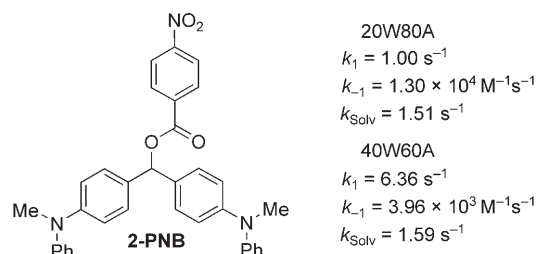


Abbildung 4. Geschwindigkeitskonstanten für die Solvolyse von **2-PNB** ($9.48 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) in 80 % und 60 % wässrigem Aceton in Gegenwart von $3.67 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1} n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{PNB}^-$.

ventionellen S_N1 -Reaktionen, bei denen Carbokationen als kurzlebige Intermediate auftreten, und dem Bereich stabiler Carbokationen, in dem Folgeaktionen der Carbokationen nicht eintreten,^[11,3] etabliert worden. Mit unseren Philie-^[12] und Fugie-Skalen^[13] kann der Bereich eingegrenzt werden, in dem sich die Reaktionsmechanismen ändern.

Experimentelles

Demonstrationsexperiment: Zu einer farblosen Lösung von 4,4'-Bis(morpholino)benzhydrylacetat (**1-OAc**) (≈ 10 mg) in Aceton (8 mL) werden bei Raumtemperatur 8 mL Wasser gegeben. Die Lösung färbt sich blau (4,4'-Bis(morpholino)benzhydryliumion **1**⁺) und verblasst innerhalb von ungefähr 80 s (Bildung des farblosen Benzhydrols). Ein Videofilm dieses Experiments ist in den Hintergrundinformationen hinterlegt.

Eingegangen am 23. Januar 2008

Stichwörter: Nucleophile aliphatische Substitution · Reaktionskinetik · Reaktive Intermediate · S_N2C^+ -Mechanismus · Solvolyse

- [1] a) A. Streitwieser, Jr. in *Solvolytic Displacement Reactions*, McGraw-Hill, New York, **1962**; b) *Carbonium Ions*, Vol. 1–5 (Hrsg.: G. A. Olah, P. v. R. Schleyer), Wiley-Interscience, New York, **1968–1976**; c) C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2nd ed, Cornell Univ. Press, Ithaca, **1969**; d) P. Vogel, *Carbocation Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1985**; e) *Advances in Carbocation Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg: X. Creary), JAI, Greenwich, **1989**; f) *Advances in Carbocation Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: J. Coxon), JAI, Greenwich, **1995**.
- [2] a) S. Winstein, E. Clippinger, A. H. Fainberg, R. Heck, G. C. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 328–335; b) J. M. Harris, *Prog. Phys. Org. Chem.* **1974**, *11*, 89–173; c) D. J. Raber, J. M. Harris, P. v. R. Schleyer in *Ions and Ion Pairs in Organic Reactions*, Vol. 2 (Hrsg: M. Szwarc), Wiley, New York, **1974**.
- [3] H. F. Schaller, A. A. Tishkov, X. Feng, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3012–3022.
- [4] H. Mayr, S. Minegishi, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4674–4676; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4493–4495.
- [5] a) P. Mendes, *Comput. Appl. Biosci.* **1993**, *9*, 563–571; b) P. Mendes, *Trends Biochem. Sci.* **1997**, *22*, 361–363; c) P. Mendes, D. Kell, *Bioinformatics* **1998**, *14*, 869–883; d) weitere Informationen über Gepasi: www.gepasi.org.
- [6] In der Anfangsphase der Reaktion beruht die Leitfähigkeit teilweise auf der Anwesenheit von Benzhydryliumionen. Da das Maximum der Benzhydryliumionenkonzentration nur 3 % des eingesetzten Benzhydrylacetats beträgt, haben wir die Tatsache vernachlässigt, dass die spezifischen Leitfähigkeiten der Benzhydryliumionen und die der Trialkylammoniumionen unterschiedlich sind.
- [7] S. Minegishi, S. Kobayashi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5174–5181.
- [8] Unter diesen Bedingungen kann das Auftreten von S_N2 -Reaktionen ausgeschlossen werden: N. Streidl, A. Antipova, H. Mayr, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [9] B. Denegri, S. Minegishi, O. Kronja, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2353–2356; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2302–2305.
- [10] E. Gelles, E. D. Hughes, C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1954**, 2918–2929.
- [11] *Stable Carbocation Chemistry* (Hrsg.: G. K. S. Prakash, P. v. R. Schleyer), Wiley-Interscience, New York, **1997**.
- [12] 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) R. Lucius, R. Loos, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 97–102; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 91–95; c) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66–77.
- [13] a) B. Denegri, A. Streiter, S. Juric, A. R. Ofial, O. Kronja, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1648–1656; B. Denegri, A. Streiter, S. Juric, A. R. Ofial, O. Kronja, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5415; b) B. Denegri, A. R. Ofial, S. Juric, A. Streiter, O. Kronja, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1657–1666; c) B. Denegri, O. Kronja, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8427–8433.