

Macrocyclische quartäre Ammoniumsalze, V<sup>1)</sup>

## Katalyse aromatischer nucleophiler Substitutionen nach enzymanalogen Prinzipien

Franz P. Schmidtchen

Lehrstuhl für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität München,  
Lichtenbergstr. 4, D-8046 Garching

Eingegangen am 13. Juni 1983

Die Reaktion aktivierter Aromaten mit anionischen Nucleophilen in Gegenwart der Macrocyclen **1**, **2** und **3** wird mit kinetischen Methoden untersucht. Während **1** und **3** diese Reaktionen katalysieren, zeigt **2** keinen Geschwindigkeitseffekt. Dies in Synopse mit den Unterschieden in den Geschwindigkeitseffekten der Nucleophile **7–14** führt zu dem Schluß, daß der katalytische Prozeß auf dem Einschluß der anionischen Nucleophile in die Molekülhöhle der Macrocyclen und ihrer damit einhergehenden Dehydratation beruht. Besonders hohe Geschwindigkeitssteigerungen durch **3** werden in der Umsetzung der beiden anionischen Reaktionspartner **6** und **11** gefunden. Die Katalyse ist dabei ausschließlich das Resultat der Erniedrigung der Aktivierungsenthalpie. Die Eignung von **3** als Enzymmodell im Vergleich zu Micellen und Cyclodextrinen wird diskutiert.

### Macrocyclic Quaternary Ammonium Salts, V<sup>1)</sup>

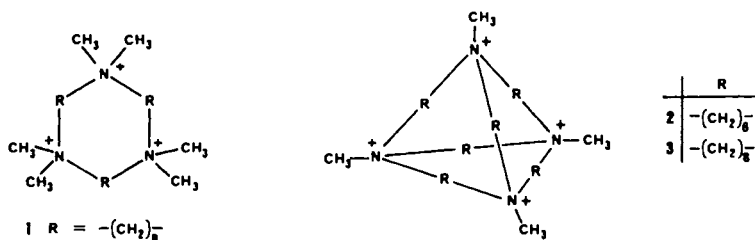
#### The Catalysis of Aromatic Nucleophilic Substitutions Following Enzyme-analogous Principles

The reactions of activated arenes with anionic nucleophiles in the presence of the macrocycles **1**, **2**, and **3** are studied by kinetic methods. Whereas catalysis by **1** and **3** is observed in these reactions, **2** displays no rate effect. This result in combination with the differences in the acceleration ratios shown by the nucleophiles **7–14** leads to the conclusion that catalysis is caused by the inclusion of the anionic nucleophiles into the molecular cavities of the macrocycles and their concomitant dehydration. The rate augmentation caused by **3** in the reaction between the anionic substrates **6** and **11** is found particularly high. Catalysis in this case is solely due to the lowering of the enthalpy of activation. The utility of **3** as an enzyme model in relation to micelles and cyclodextrins is discussed.

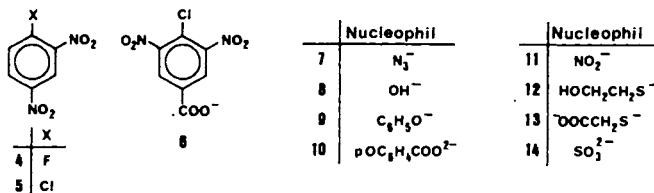
Die Katalyse bimolekularer Reaktionen durch Enzyme beruht nach heutigem Verständnis zu wesentlichen Teilen auf dem Einschluß beider Reaktionspartner vor dem geschwindigkeitsbestimmenden Umsetzungsschritt in ihr aktives Zentrum<sup>2,3,4)</sup>, einem nach außen mehr oder weniger abgeschlossenen Raum im Innern des Proteins. Diese Höhle (Tasche, Spalte, Furche) im Macromolekül bietet eine dichtgepackte sehr hydrophobe Umgebung<sup>5)</sup>, so daß die dorthin eingelagerten Substratmoleküle beim Übertritt aus der wäßrigen Lösung weitgehend dehydratisiert werden müssen. Die Desolvatation insbesondere ionischer Substrate wird als eine der Hauptursachen enzymatischer Reaktionsbeschleunigungen angesehen<sup>6)</sup>. Synthetische Moleküle oder Molekülaggregate, die aus wäßriger Lösung Substrate in eine hydrophobe Umgebung in ihrem Innern transferieren können, simulieren damit enzymatische Katalyseprinzipien. Diesem Umstand verdanken

Micellen<sup>7,8)</sup> oder Cyclodextrine<sup>9,10)</sup> ihre Charakterisierung als Enzymmodelle. Der Vergleich von Micellen mit den Biokatalysatoren leidet vor allem an der dynamischen Natur ersterer, die im Gegensatz zu den Enzymen keine eindeutig definierte Größe und Struktur aufweisen. Cyclodextrine enthalten zusätzlich zu einer hydrophoben Molekülhöhle noch funktionelle OH-Gruppen, auf deren Beteiligung die meisten der katalysierten Reaktionen angewiesen sind<sup>9,10)</sup>.

Das einfachste vorstellbare Enzymmodell wäre ein chemisch inertes, molekulardispers in Wasser lösliches Wirtsmolekül ohne katalytisch aktive Gruppen, das jedoch mindestens eine hydrophobe Höhle mit einer durch kovalente Bindungen fixierten Struktur zur Aufnahme der Reaktionspartner bereithält. Diese Forderungen erfüllen die vollsynthetischen quartären Ammonium-macrocyclen **1**, **2** und **3**<sup>11,12)</sup>, die darüber hinaus noch eine gewisse Substratselektivität zeigen, weil sie nur anionische und/oder hydrophobe Gastmoleküle passender Größe binden<sup>13)</sup>.



Das Attribut „Enzymmodell“ impliziert, daß bestimmte Reaktionen in Gegenwart der Macrocyclen beschleunigt ablaufen, der Übergangszustand (ÜZ) dieser Umsetzungen durch das Wirtsmolekül also stärker stabilisiert werden muß als die Reaktionspartner im Grundzustand. Als zwingende Voraussetzung für die Katalyse gilt dabei, daß der ÜZ unter den sterischen Beschränkungen in der Molekülhöhle der Wirte überhaupt gebildet werden kann. Man kann also erwarten, daß die katalytischen Effekte ebenso wie die Substratbindung im Grundzustand<sup>14)</sup> sterischer Diskriminierung unterliegen. Diese Überlegung verbunden mit der Vorstellung, daß besonders hoch delokalisierte anionische ÜZ der Stabilisierung durch die Anionenwirte **1**–**3** zugänglich sein sollten, ließ aromatische nucleophile Substitutionen als Testreaktionen für Beschleunigungseffekte geeignet erscheinen<sup>14)</sup>. Die Reaktion von Azid mit den aktivierten Halogenaromaten **4**–**6**<sup>1)</sup> bestätigte dieses Konzept, so daß ich anschließend die Wirkung der Anionenwirte auf die Umsetzungen mit weiteren Nucleophilen erprobte. Ich berichte hier über diese Untersuchungen, die Einblicke in die maßgeblichen Ursachen für die katalytischen Leistungen der Anionenwirte erlauben.

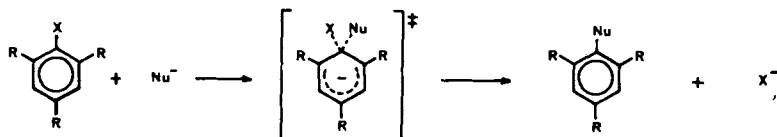


## Reaktionsschema und kinetische Analyse

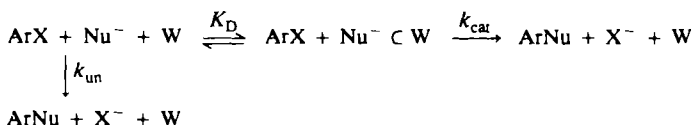
Die Ergebnisse der Studie mit Azid als Nucleophil hatten gezeigt<sup>1)</sup>, daß die Kinetik der Reaktionen nach Schema 1 quantitativ durch Schema 2 beschrieben werden kann, wenn die Konzentration an aromatischem Substrat  $[Ar]_0$  kleiner als  $1.0 \cdot 10^{-3}$  mol/l

bleibt. Mit der Festlegung dieser experimentellen Randbedingung weicht man der Frage aus, ob *beide* Reaktionspartner in einem schnellen Assoziationschritt an das Wirtsmolekül W gebunden werden, *bevor* die chemische Umsetzung stattfindet.

Schema 1



Schema 2



Zusammen mit der zusätzlichen Bedingung  $[\text{Nu}^-]_0 \gg [\text{W}]_0$ ,  $[\text{ArX}]_0$  kann man so erzwingen, daß nur der in Schema 2 aufgeführte Reaktionsweg kinetisch relevant ist. Alle anderen möglichen, aber bisher nicht nachgewiesenen Reaktionswege dienen nicht dem Ziel dieser Studie – der Erkundung der Reaktivität von  $\text{Nu}^- \cdot \text{C} \cdot \text{W}$  – und werden unter den angegebenen Experimentalbedingungen vernachlässigbar. Die kinetischen Parameter  $k_{\text{cat}}$  und  $k_{\text{un}}$  sowie die Dissoziationskonstante des  $\text{Nu}^- \cdot \text{C} \cdot \text{W}$ -Komplexes  $K_D$  können aus einem Satz von Reaktionen pseudo-erster Ordnung unter Variation von  $[\text{Nu}]_0$  bzw.  $[\text{W}]_0$  berechnet werden. Experimentell beobachtet man die Produktion des Substitutionsproduktes, so daß für die Reaktionsgeschwindigkeit Gleichung (1) gilt.

$$\frac{d[\text{ArNu}]}{dt} = (k_{\text{un}} [\text{Nu}^-] + k_{\text{cat}} [\text{Nu}^- \cdot \text{C} \cdot \text{W}]) [\text{ArX}] \quad (1)$$

Die Berücksichtigung der experimentellen Bedingungen und einfache arithmetische Umwandlungen ergeben dann Gleichung (2), bei der  $k_{\text{cat}}$  und  $K_D$  aus dem Achsenabschnitt bzw. der Steigung einer Geraden bestimmbar sind.

$$k_{\text{obs}} - k_{\text{un}} [\text{Nu}^-]_0 = -K_D \frac{k_{\text{obs}} - k_{\text{un}} [\text{Nu}^-]_0}{[\text{Nu}^-]_0} + k_{\text{cat}} \cdot [\text{W}]_0 \quad (2)$$

Weitere einfache Beziehungen hängen von der Größe von  $[\text{Nu}^-]_0$  relativ zu  $K_D$  ab: Wenn man den Wirt mit dem Nucleophil sättigt ( $[\text{Nu}^-]_0 \gg K_D$ ), resultiert Gleichung (3).

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{un}} [\text{Nu}^-]_0 + k_{\text{cat}} [\text{W}]_0 \quad (3)$$

In der Mehrzahl der untersuchten Reaktionen ist jedoch  $K_D$  höher als die experimentell erreichbaren Nucleophilkonzentrationen ( $[\text{Nu}^-]_0 \ll K_D$ ), so daß weder Gl. (2) noch

Gl. (3) angewendet werden kann. Die Auftragung von  $k_{\text{obs}}$  gegen  $[\text{Nu}^-]_0$  ist in diesen Fällen linear, und es gelingt dann nur die Bestimmung von  $k_{\text{cat}}/K_D$  nach Gl. (4).

$$k_{\text{obs}} = k_{\text{un}} [\text{Nu}^-]_0 + \frac{k_{\text{cat}}}{K_D} [\text{Nu}]_0 [\text{W}]_0 \quad (4)$$

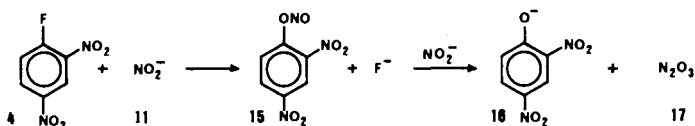
Wenn  $k_{\text{obs}} = 2 k_{\text{un}} [\text{Nu}^-]_0$ , erhält man aus (4) Gl. (5).

$$[\text{W}]_0 = \frac{k_{\text{un}}}{k_{\text{cat}}} \cdot K_D \quad (5)$$

Somit stellt (5) die Wirtskonzentration dar, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit der unkatalysierten Reaktion unter den experimentellen Randbedingungen verdoppelt wird. Gl. (5) definiert also eine Gütezahl (GZ) des Macrocyclus bezüglich einer betrachteten Reaktion, die um so kleiner ausfällt, je wirkungsvoller die Katalyse ist.

### Substitutionen an 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol (4)

Aromatische nucleophile Substitutionen mit Nitrit als Nucleophil sind in den vergangenen Jahren intensiv bearbeitet worden. Die Reaktion mit **4** als Substrat in Methanol ist eine saubere Reaktion zweiter Ordnung und läuft über den geschwindigkeitsbestimmenden Angriff des Nitrit-O-Atoms zum Arylnitrit, gefolgt von dessen schnellem Zerfall zum detektierten Phenolat ab<sup>15-17)</sup>.



Wir wählten diese Umsetzung als Testsystem zur Erprobung der katalytischen Wirkung der drei Macrocyklen **1**–**3** (siehe Tab. 1). Während unter den experimentellen Bedingungen ( $[\text{NO}_2^-]_0 \gg [\text{W}]_0$ ) mit dem kleineren Tetraederwirt **2** überhaupt kein signifikanter Geschwindigkeitseffekt feststellbar war, zeigten sich mit **1** schwache, mit **3** jedoch ausgeprägte Geschwindigkeitssteigerungen. Das Ausbleiben der Reaktionsbeschleunigung bei Verwendung des kleinen Macrocyclus **2**, während der größere Wirt **3** sehr wohl katalytisch wirkt, muß wohl auf die sterische Behinderung der Ausbildung des ÜZ in der Molekülhöhle von **2** zurückgeführt werden, denn **2** bildet in noch stärkerem Maße als **3** einen 1:1-Komplex mit Nitrit in wäßriger Lösung ( $K_D = 8 \cdot 10^{-3}$  mol/l; potentiometrisch bestimmt durch Konkurrenz mit Bromid) und sollte bei der angewandten Nucleophilkonzentration gesättigt sein. Diese Deutung liefert ein weiteres Argument dafür, daß die katalysierten Reaktionen tatsächlich in der Molekülhöhle der Wirte stattfinden müssen, denn eine Assoziation am äußeren Rand des Wirtsmoleküls ist mit der beobachteten sterischen Hinderung unvereinbar.

Diese Sicht wird auch gestützt durch den Vergleich der Beschleunigungseffekte von **1** und **3**. Während **1** seiner Struktur und Größe nach identisch ist mit einer Tetraederfläche von **3** und nur einen schwachen katalytischen Effekt besitzt, bringt der Übergang

von der „zweidimensionalen“ Höhle von **1** zur symmetrisch dreidimensionalen Höhle von **3** eine Verbesserung der Gütezahl auf das Siebzigfache. Solche Steigerungsfaktoren sind nur verständlich, wenn die Reaktionspartner sich bei beiden Wirten in qualitativ verschiedenen Umgebungen befinden. Der einfache Bau der Macrocyclen läßt dann allerdings kaum einen anderen Schluß zu, als daß die Reaktanden im *Innern* des Tri-cyclus umgesetzt werden.

Der Unterschied zu Micellen, bei denen ebenfalls die Überführung der Substrate aus wäßriger Lösung in das unpolare Innere als Teil des katalytischen Prozesses angenommen wird, wird deutlich sichtbar in der Abhängigkeit von  $k_{\text{obs}}$  von **3** bei Sättigung

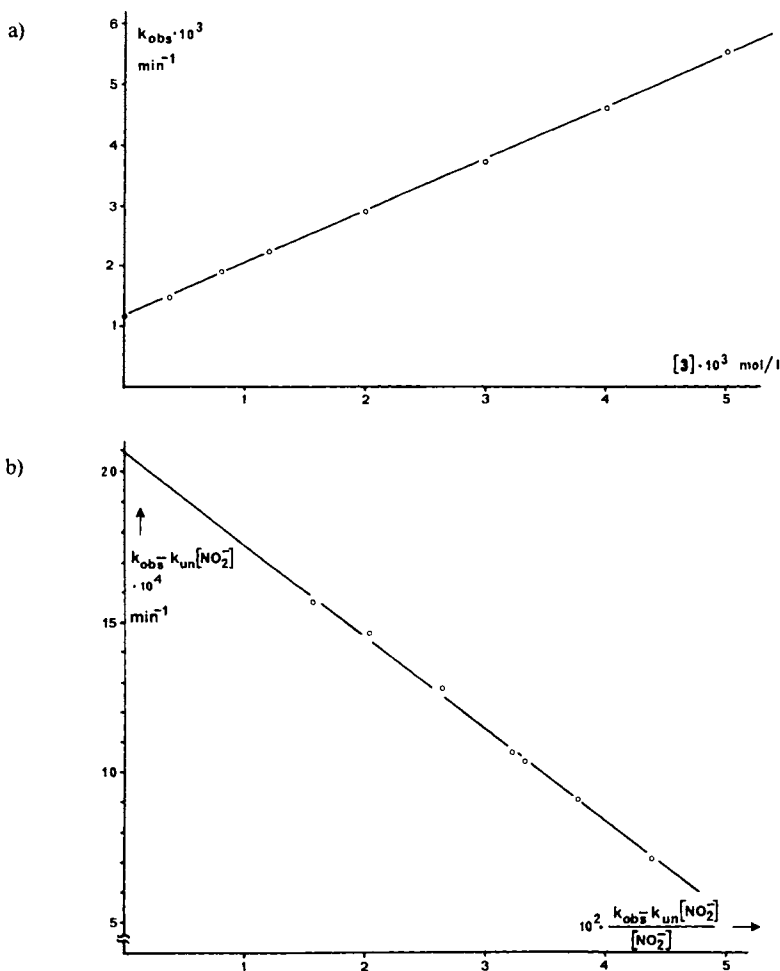


Abb. 1. Katalyse der Reaktion von **4** mit Nitrit durch **3** in 25proz. Methanol bei 25 °C

a) Abhängigkeit der experimentellen Geschwindigkeitskonstante  $k_{\text{obs}}$  von  $[\mathbf{3}]_0$  unter Sättigungsbedingungen ( $[\text{NO}_2^-]_0 = 0.25 \text{ mol/l}$ )

b) Auftragung der experimentellen Daten nach Gl. (2) ( $[\text{NO}_2^-]_0 = 0.016 - 0.1 \text{ mol/l}$ )

Tab. 1. Reaktion von 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol (4) mit Nucleophilen in Gegenwart und Abwesenheit der macrocyclischen Ammoniumsalze 1-3 (25proz. Methanol/Wasser;  $T = 25^\circ\text{C}$ )

Katalysator	$[\text{Nu}]_0$ [mol/l]	$[\text{4}]_0$ [mol/l]	$[\text{W}]_0$ [mol/l]	$k_{\text{un}}^{-1}$ [ $\text{l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ ]	$k_{\text{cat}}^{-1}$ [ $\text{l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ ]	$\frac{k_{\text{cat}}}{k_{\text{un}}}$ [ $\text{l}^2\cdot\text{mol}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$ ]	$\frac{K_{\text{D}}}{K_{\text{D}}}$ [mol/l]	GZ [mol/l]
1 $\text{NO}_2^-$	0.2	$3.5\cdot 10^{-4}$	$5.5\cdot 10^{-3}$ - $4.4\cdot 10^{-2}$	$7.7\cdot 10^{-5}$	—	—	$7.7\cdot 10^{-3}$ —	$1.0\cdot 10^{-2}$
2 $\text{NO}_2^-$	0.1	$4.5\cdot 10^{-4}$	$2.6\cdot 10^{-3}$ - $1.2\cdot 10^{-2}$	$7.7\cdot 10^{-5}$	keine signifikante Katalyse			—
3 $\text{NO}_2^-$	$1.6\cdot 10^{-2}$ - 0.1	$4.5\cdot 10^{-4}$	$2.0\cdot 10^{-3}$	$7.7\cdot 10^{-5}$	$1.72\cdot 10^{-2}$	223	$0.555$	$3.1\cdot 10^{-2}$
$\text{NO}_2^-$	0.25	$1.0\cdot 10^{-4}$	$0\text{--}5\cdot 10^{-3}$	$7.7\cdot 10^{-5}$	$1.46\cdot 10^{-2}$	190	—	$1.39\cdot 10^{-4}$
$\text{N}_3^-$ a)	$4\cdot 10^{-3}$ - $1.5\cdot 10^{-2}$	$5.0\cdot 10^{-4}$	$4.0\cdot 10^{-4}$	$4.0\cdot 10^{-2}$	1.92	48	$278$	$6.9\cdot 10^{-3}$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$	$2\cdot 10^{-3}$ - $1.5\cdot 10^{-2}$	$1.1\cdot 10^{-4}$	$4.0\cdot 10^{-4}$	0.89	—	—	2360	$3.8\cdot 10^{-4}$

a) Werte aus Lit. <sup>1)</sup>.

Tab. 2. Katalyse der Reaktion von 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (5) mit Nucleophilen durch 3 in 25proz. Methanol bei  $25^\circ\text{C}$

Nucleophil	$[\text{Nu}]_0$ [mol/l]	$[\text{5}]_0$ [mol/l]	$[\text{3}]_0$ [mol/l]	$k_{\text{un}}^{-1}$ [ $\text{l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ ]	$k_{\text{cat}}^{-1}$ [ $\text{l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ ]	$\frac{k_{\text{cat}}}{k_{\text{un}}}$ [ $\text{l}^2\cdot\text{mol}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$ ]	GZ [mol/l]
$\text{NO}_2^-$	0.5	$1.0\cdot 10^{-3}$	$1.7\cdot 10^{-3}$ - $8.3\cdot 10^{-3}$	$3.2\cdot 10^{-6}$	$1.9\cdot 10^{-3}$	590	$6.1\cdot 10^{-2\text{a}}$
$p\text{-OC}_6\text{H}_4\text{COO}^-$	$2\cdot 10^{-2}$	$2\cdot 10^{-4}$	$4\cdot 10^{-4}$ - $1.8\cdot 10^{-3}$	$3.6\cdot 10^{-4}$	—	38.1	$9.5\cdot 10^{-6}$
$\text{OH}^-$ b)	0.33	$3\cdot 10^{-4}$	$5\cdot 10^{-4}$ - $2.5\cdot 10^{-3}$	$1.38\cdot 10^{-4}$	—	$3.6\cdot 10^{-2}$	$3.8\cdot 10^{-3}$
$\text{N}_3^-$ c)	0.3	$5\cdot 10^{-4}$	$6.7\cdot 10^{-4}$ - $2.7\cdot 10^{-3}$	$7.9\cdot 10^{-5}$	$1.04\cdot 10^{-2}$	131	$4.4\cdot 10^{-5}$
$\text{HOCH}_2\text{S}^-$	$2\cdot 10^{-3}$ - $4\cdot 10^{-2}$	$4\cdot 10^{-5}$	$4\cdot 10^{-4}$	2.51	—	2240	$1.1\cdot 10^{-3}$
$^- \text{O}_2\text{CCH}_2\text{S}^-$	$3.3\cdot 10^{-3}$ - $1.5\cdot 10^{-2}$	$1.3\cdot 10^{-4}$	$6.7\cdot 10^{-4}$	4.1	—	7140	$5.7\cdot 10^{-4}$
$\text{SO}_3^{2-}$ d)	$1.5\cdot 10^{-2}$ - $6.5\cdot 10^{-2}$	$1\cdot 10^{-3}$	$1.0\cdot 10^{-3}$	$7.0\cdot 10^{-2}$	—	16.1	$4.3\cdot 10^{-3}$

a) Wert berechnet unter Verwendung von  $K_{\text{D}} \text{NO}_2^- \text{C}3 = 3.1\cdot 10^{-2}$  mol/l (Tab. 1). — b) In Wasser. — c) Daten aus Lit. <sup>1)</sup>. — d)  $T = 28^\circ\text{C}$ .

gemäß Gl. (3) (Abb. 1a)). Micellbildende Detergentien verlieren unterhalb der kinetischen Micellkonzentration ihre Aktivität fast völlig<sup>8)</sup>, wogegen **3** sie auch bei sehr kleinen Konzentrationen noch bewahrt.

Die Auftragung der experimentellen Daten gemäß Gl. (2), wie sie in Abb. 1b) als Beispiel für die Reaktion von **4** mit  $\text{NO}_2^-$  gezeigt ist, lieferte die in Tab. 1 aufgeführten kinetischen Konstanten. Die errechnete Gütezahl dieser Reaktion und der mit Azid als Nucleophil stimmen praktisch überein. Die Analyse enthüllt aber, daß Azid diese Gütezahl einem stabileren Wirt-Gast-Komplex verdankt, während die Nitrit-Reaktion den höheren katalytischen Effekt aufweist.

Die Verwendung von Phenolat als Nucleophil schien uns zunächst besonders aussichtsreich, weil hier der hydrophobe Aromat für eine gute Substratbindung an **3** sorgen könnte, während die Dehydratation der reaktiven Sauerstofffunktion auch einen hohen katalytischen Effekt erwarten ließ. Leider konnte diese Reaktion nur bei kleinen Nucleophilkonzentrationen gemäß Gl. (4) untersucht werden, weil sonst eine Fällung auftrat, aber die erhaltene Gütezahl erfüllte unsere Hoffnung nicht. Man kann nur vermuten, daß die Delokalisierung der negativen Ladung über den gesamten Aromaten zu einem besonders stabilen Wirt-Gast-Komplex und damit zu einer Desaktivierung des nucleophilen Sauerstoffatoms führt. Allerdings ist auch eine Assoziationsweise des großen Gastes denkbar, bei der nur der Aromat in die Molekülhöhle des Wirtes eintaucht, der Phenolatsauerstoff aber noch der Hydratation zugänglich und deshalb in seiner Reaktivität nur wenig verändert ist. Die Inspektion raumfüllender CPK-Modelle lehrt jedenfalls, daß die Molekülhöhle von **3** erheblich weiter aufgespannt werden kann als zur Bindung des Phenolats benötigt würde.

### Reaktionen mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (**5**)

$\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ -Reaktionen, in deren biphasigem Verlauf der Additionsschritt geschwindigkeitslimitierend ist, erreichen mit Fluor als austretendem Substituenten weit höhere Geschwindigkeiten als mit Chlor<sup>18)</sup>. Da die Reaktionen von **4** mit starken Nucleophilen zu schnell waren, als daß sie mit unseren Methoden verfolgt werden konnten, setzten wir deshalb das entsprechende Chlorderivat **5** ein (Tab. 2). In der Umsetzung mit Nitrit konnten wir dann einen unerwartet hohen Geschwindigkeitseffekt bei Sättigung feststellen ( $k_{\text{cat}}/k_{\text{un}} = 590$ ). Seine Interpretation wird allerdings dadurch erschwert, daß Nitrit auf **5** sowohl als Sauerstoff- als auch als Stickstoffnucleophil wirken kann, wobei der Angriff via das N-Atom weit überwiegt<sup>16,17)</sup>. Als Endprodukt tritt in jedem Fall das Dinitrophenolat auf, doch äußert sich die zwischenzeitliche Bildung des Trinitrobenzols durch eine lange Induktionsphase. Die Daten in Tab. 2 wurden unter Bedingungen von Reaktionen pseudo-erster Ordnung nach Ablauf dieser lag-Phase erhalten. Die hohe Beschleunigung, die diese Reaktion beim Übergang von protischen in dipolar aprotische Lösungsmittel erfährt<sup>16)</sup>, wird einer Reaktivitätserhöhung durch spezifische Desolvation der Sauerstoffe im Vergleich zum Stickstoff im Nitrit zugeschrieben<sup>17)</sup>. Das Ausmaß der Katalyse durch **3** kann durch dasselbe Argument erklärt werden: Die Aufnahme des Gastnucleophils in die Molekülhöhle von **3** bewirkt eine Dehydratation des gesamten Ions, die aber auch den Wechsel von N- zum O-Angriff, verbunden mit einem zusätzlichen Bonus für die Reaktionsgeschwindigkeit, zur Folge hat.

Die Vorstellung, daß hohe Katalyseeffekte dann zu erwarten sind, wenn kleine, „harte“, in Wasser stark solvatisierte Anionen beim Übertritt in das hydrophobe Innere des Wirtsmoleküls ihre Hydrathülle abstreifen, leitete uns zur Erprobung von *p*-Hydroxybenzoesäure und  $\text{OH}^-$  als Nucleophile. Während das Dianion der Hydroxysäure tatsächlich die günstigste Gütezahl für die Katalyse mit **3** in dieser Serie hervorbrachte, wird die alkalische Hydrolyse nur äußerst schwach durch **3** beschleunigt.

Dieser Befund ist einleuchtend, denn das Hydroxid-Ion ist Teil eines größeren Wasser-Clusters und als solches schwer<sup>19,20</sup> in eine hydrophobe Umgebung transferierbar. Die alkalische Hydrolyse von **5** wird also bestenfalls an der Peripherie der Molekülhöhle des Wirts mit den entsprechenden kleinen Geschwindigkeitssteigerungen ablaufen.

Die hohe Nucleophilie von Thiolaten im Vergleich zu O- und N-Nucleophilen in protischen Lösungsmitteln wird dadurch erklärt, daß die Reaktivität dieser leicht polarisierbaren Anionen nur wenig durch Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Solvens geschwächt wird<sup>21</sup>. Man kann deshalb nur eine bescheidene Katalyse durch **3** erwarten, wenn die Desolvatation des Gastes die Hauptursache der Geschwindigkeitserhöhung wäre. Die experimentelle Beobachtung, daß die Katalyseeffizienz von **3** für die Reaktionen mit Schwefelnucleophilen<sup>22</sup> insgesamt wesentlich kleiner (hohe Gütezahl) ist als für O- oder N-Nucleophile, stützt diese These. Die auftretenden Unterschiede sind ohne weiteres aus den Erfahrungen bei der Anionenkomplexierung im Grundzustand (Einfluß auf  $K_D$ ) ableitbar.

Die Katalyse von  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ -Reaktionen durch **3** stellt sich also dar als Optimierungsproblem gegensinniger Faktoren: Hohe Polarisierbarkeit des Nucleophils fördert die Substratbindung und sorgt durch die Verkleinerung von  $K_D$  für eine bessere Gütezahl [Gl. (5)]. Gleichzeitig sind diese Nucleophile dann aber schlechte Wasserstoffbrückenakzeptoren, was den maximal realisierbaren Reaktivitätsgewinn bei der Desolvatation schmälert. Dagegen werden kleine harte Anionen, die als gute H-Brücken-Akzeptoren bei Dehydratation durch Einschluß in die Molekülhöhle einen bedeutenden Reaktivitätszuwachs erlangen könnten, eben wegen ihrer Hydrophilie schlecht gebunden.

### Reaktionen mit 4-Chlor-3,5-dinitrobenzoat **6**

Die Theorie der Solvenneffekte sagt für Reaktionen zwischen gleichgeladenen Ionen ein Absinken der Reaktionsgeschwindigkeit mit der Verringerung der Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels voraus<sup>21</sup>. Die Ursache liegt in der zunehmenden elektrostatischen Abstoßung der Reaktionspartner. Sieht man **3** ausschließlich als ein hydrophobes „Mikrosolvens“ der Reaktionspartner an, so wäre für die Reaktionen anionischer Nucleophile mit dem Substrat-Anion **6** eine Verzögerung zu erwarten. Es liegt auf der Hand, daß hier das spezielle Merkmal des Wirtsmoleküls **3**, das positive elektrostatische Potential in der Molekülhöhle, zusätzlichen Einfluß auf die Katalyse gewinnt. Die Befunde der Anionenbindung an **3** lehren, daß höhergeladene Gastionen stärker gebunden werden als niedrig geladene<sup>13</sup>. Ein zweifach geladenes Anion, wie es der ÜZ einer Reaktion eines Nucleophils mit **6** repräsentiert, sollte daher relativ zum Grundzustand des Wirt-Gast-Komplexes stabilisiert und die entsprechende Reaktion damit katalysiert werden. Diese Erwartung wird durch die experimentellen Befunde voll be-



Tab. 3. Katalyse der Reaktion von 4-Chlor-3,5-dinitrobenzoesäure **6** mit Nucleophilen durch **3** in 25proz. Methanol bei 25 °C

Nucleophil	[Nu] <sub>0</sub> [mol/l]	[ <b>6</b> ] <sub>0</sub> [mol/l]	[W] <sub>0</sub> [mol/l]	k <sub>un</sub> [l·mol <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup> ]	k <sub>cat</sub> [l·mol <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup> ]	$\frac{k_{cat}}{k_{un}}$	$\frac{k_{cat}}{K_D}$ [l <sup>2</sup> ·mol <sup>-2</sup> ·s <sup>-1</sup> ]	K <sub>D</sub> [mol/l]	GZ [mol/l]
p <sup>-</sup> -OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COO <sup>-</sup>	0.02	1·10 <sup>-3</sup>	4·10 <sup>-4</sup> –2.4·10 <sup>-3</sup>	8.8·10 <sup>-4</sup>	–	–	44.6	–	2·10 <sup>-5</sup>
OH <sup>-</sup> a)	5.5·10 <sup>-2</sup> –0.23	2.4·10 <sup>-4</sup>	2·10 <sup>-3</sup>	8.9·10 <sup>-4</sup>	–	–	5.8	–	1.5·10 <sup>-4</sup>
N <sub>3</sub> <sup>-</sup> b)	5·10 <sup>-3</sup> –1.5·10 <sup>-2</sup>	5·10 <sup>-4</sup>	5·10 <sup>-4</sup>	9.3·10 <sup>-4</sup>	0.62	670	132	4.7·10 <sup>-3</sup>	7.0·10 <sup>-6</sup>
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	0.2	2·10 <sup>-4</sup>	1.7·10 <sup>-4</sup> –8.3·10 <sup>-4</sup>	1.75·10 <sup>-4</sup>	0.167	950	–	–	3.3·10 <sup>-5</sup> c)

a) In Wasser. – b) Werte aus Lit. 1). – c) Berechnet mit Hilfe des Wertes K<sub>D</sub> NO<sub>2</sub><sup>-</sup> C **3** = 3.1·10<sup>-2</sup> mol/l (Tab. 1).

Tab. 4. Temperaturabhängigkeit der unkatalysierten und der durch **3** katalysierten Reaktion von **6** mit NO<sub>2</sub><sup>-</sup> ([NO<sub>2</sub><sup>-</sup>] = 0.2 mol/l; [**6**] = 2·10<sup>-4</sup> mol/l; [**3**] = 1.7·10<sup>-4</sup>–8.3·10<sup>-4</sup> mol/l; 25proz. Methanol)

T [K]	k <sub>un</sub> [l·mol <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup> ]	$\frac{k_{cat}}{k_{un}}$ [l·mol <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup> ]	$\frac{k_{cat}}{k_{un}}$	ΔH <sup>‡</sup> [kJ·mol <sup>-1</sup> ] unkat.	ΔH <sup>‡</sup> [kJ·mol <sup>-1</sup> ] kat.	ΔS <sup>‡</sup> [J·mol <sup>-1</sup> ·K <sup>-1</sup> ] unkat.	ΔS <sup>‡</sup> [J·mol <sup>-1</sup> ·K <sup>-1</sup> ] kat.
288	7.5·10 <sup>-5</sup>	9.2·10 <sup>-2</sup>	1275	–	–	–	–
298	1.75·10 <sup>-4</sup>	0.167	950	61.9 ± 3	41.4 ± 3	-109.2 ± 8	-121.0 ± 8
308	4.2·10 <sup>-4</sup>	0.31	740	–	–	–	–

stätigt. Alle Reaktionen von **6** mit kleinen Nucleophilen weisen bessere Gütezahlen auf, als die entsprechenden mit dem ungeladenen Substrat **5**. Lediglich *p*-Hydroxybenzoat läßt sich nicht nach dieser Regel einordnen, was wir auf die sterische Hinderung bei der Bildung des ÜZ aus dem großen Nucleophil und dem relativ zu **5** sperrigen Substrat **6** zurückführen. Wie schon die Substrate **4** und **5** erfährt auch **6** in der Umsetzung mit Nitrat den größten katalytischen Effekt, der allerdings nur wenig höher ausfällt als mit Azid. Broxton<sup>23)</sup> hat gefunden, daß **6** in freier Lösung nur über den Nitritsauerstoff angegriffen wird. Die katalytische Geschwindigkeitssteigerung ist nur 30% höher als für Azid und somit relativ kleiner als für das Substrat **5**, bei dem der Angriff in Lösung über den Stickstoff des ambidenten Nitrits erfolgt<sup>16)</sup>. Diese Beobachtung verleiht der Annahme zusätzliches Gewicht, daß die hohe Geschwindigkeitssteigerung mit **5** auch aus einem Wechsel im Angriffsmodus des Nucleophils resultiert.

Zur Diskussion der Katalyseeffizienz wurde bislang die Gütezahl [Gl. (5)] herangezogen, die sowohl der Substratbindung im Grundzustand wie auch der Stabilisierung des ÜZ Rechnung trägt und deshalb die Geschwindigkeit der Produktbildung bei Konkurrenz der Nucleophile um das aromatische Substrat determiniert. Die Faktoren, die zur Stabilisierung des ÜZ relativ zum Grundzustand im Wirt-Gastkomplex beitragen, müssen dagegen aus  $k_{cat}$  bzw. seiner Temperaturabhängigkeit abgeleitet werden. Da die Reaktion von **6** mit Nitrit gut untersucht ist<sup>23)</sup> und ein Wechsel des Reaktionsmechanismus mit der Temperatur oder bei Zusatz der quartären Ammoniumsalze ausgeschlossen werden kann, schien sie ein geeignetes Testsystem zu sein, um etwas über die maßgeblichen Katalyseursachen zu erfahren. Die Messung der Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeit der unkatalysierten und der durch **3** katalysierten Reaktion lieferte zwei lineare Arrhenius-Diagramme, aus denen die in Tab. 4 aufgeführten Aktivierungsparameter bestimmt wurden. Die unkatalysierte Reaktion in verdünntem Methanol ist ebenso wie die in reinem Wasser<sup>23)</sup> charakterisiert vor allem durch eine stark negative Aktivierungsentropie, die neben dem gewöhnlich beobachteten Entropieverlust bei der Bildung des ÜZ aus zwei unabhängigen Reaktionspartnern auch die verstärkte Solvation des doppelt geladenen ÜZ widerspiegelt<sup>21)</sup>. Der Vergleich mit den Aktivierungsparametern der katalysierten Reaktion enthüllt nun, daß die Reaktionsbeschleunigung durch **3** ausschließlich auf der Erniedrigung der Aktivierungsenthalpie beruht, während die leichte Abnahme der Aktivierungsentropie dem Beschleunigungseffekt noch entgegenwirkt. Dieser Befund deckt sich mit unseren Erwartungen, die auf der Annahme einer Desolvatation des Nucleophils durch **3** basieren. Der Verlust der Hydrathülle und die Verminderung der elektrostatischen Abstoßung der anionischen Reaktionspartner durch das positive Potential des Wirtes wirken gleichsinnig auf die Verkleinerung der Enthalpiebarriere hin. Dagegen resultiert die beobachtete negative Aktivierungsentropie als Summe des Sockelentropieverlustes bimolekularer Reaktionen und der sterischen Hinderung bei Annäherung des aromatischen Substrates an das in der Höhle des Wirtes eingeschlossene Nucleophil.

Trotz der auf den ersten Blick sehr ähnlichen Struktur von **3** und Detergentien vom Typ des Cetyltrimethylammoniumbromids (CTAB) unterscheiden sich diese Katalysatorsysteme nicht nur in ihrem Aggregationsverhalten sondern auch in ihren katalytischen Effekten: Micellen von CTAB katalysieren die Reaktion von  $\text{OH}^-$  bzw.  $\text{NO}_2^-$  mit den aktivierten Aromaten in der Folge  $5 > 4 > 6$ <sup>23,24)</sup>, wobei das anionische Sub-

strat **6** die geringste beobachtete Geschwindigkeitserhöhung erfährt (bei [CTAB]  $\gg$  [6]  $k_{\text{obs}}/k_{\text{un}} = 46$  ( $\text{OH}^-$ ) bzw. 282 ( $\text{NO}_2^-$ )). Demgegenüber findet man mit **3** die Reihenfolge für Nitrit als Nucleophil:  $6 > 5 > 4$ . Leider muß man darauf verzichten, die absolute Größe der experimentellen katalytischen Effekte zu vergleichen, denn sie beziehen sich auf verschiedene Prozesse: Während in den Micellen das aromatische Substrat solubilisiert wird und der Katalysator unter Bedingungen ermittelt wird, bei denen die Katalysatorkonzentration die des gebundenen Substrates weit übertrifft, wird durch **3** das Nucleophil komplexiert und die Bestimmung des Katalysators findet unter den gewöhnlichen katalytischen Konzentrationsverhältnissen statt ( $[\text{Substrat}] \gg [\text{Katalysator}]$ ).

Dieser Umstand zusammen mit der Größe der Geschwindigkeitseffekte erlaubt im Gegensatz zu Micellen und auch Cyclodextrinen<sup>25)</sup> ihre kinetische Analyse nach Gleichungen, wie sie für natürliche Enzyme entwickelt wurden. Als künstliches Enzymalogon scheint uns deshalb **3** besser brauchbar zu sein als die anderen genannten Modellsysteme.

Die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit durch die *Deutsche Forschungsgemeinschaft* erkenne ich dankend an.

## Experimenteller Teil

### Materialien

Die macrocyclischen quartären Ammoniumsalze **1**, **2** und **3** wurden nach publizierten Verfahren erhalten<sup>1,11,13)</sup> und als Stammlösungen der Fluoridsalze in die kinetischen Versuche eingesetzt. Die aromatischen Substrate sind käuflich und wurden noch weiter durch Chromatographie an bas.  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (**4**, **5**) und Kristallisation aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexan gereinigt. Die Nucleophile wurden entweder als Salze von p. A.-Qualität gekauft oder im Reaktionsansatz durch Zugabe stöchiometrischer Mengen Natronlauge aus den käuflichen konjugierten Säuren höchster Reinheit in Freiheit gesetzt.

### Kinetische Messungen

Die Reaktionsmischungen wurden durch Zusammenpipettieren entsprechender Volumina von Stammlösungen mittels gasdichter Hamilton-Spritzen in Küvetten (Volumen 250–500  $\mu\text{l}$ ) bereitet. Neben den Reaktionspartnern und dem Katalysator enthielten die Ansätze noch KF zur Justierung der Ionenstärke. Darüber hinaus enthielten die Ansätze mit basischeren Nucleophilen (Phenolate, Thiolate) auch äquimolare Mengen der konjugierten Säure, um die Solvolyse zurückzudrängen. Die Reaktionen wurden durch Zugabe der methanolischen oder wäßrigen Stammlösungen (für Reaktion mit  $\text{OH}^-$ ) der aktivierten Aromaten zur thermostatisierten Reaktionsmischung gestartet. Man verfolgte die Umsetzungen UV-spektrometrisch kontinuierlich im Eppendorf-Photometer mit programmierbarem Küvettenwechsel relativ zu einem Standard bis zu 10 Tagen. Selbst die langsamsten Reaktionsansätze hatten dann einen Umsatz von  $\approx 75\%$  erreicht. Aus den Schreiberkurven wurde nach der integrierten Geschwindigkeitsgleichung  $\ln(A_\infty - A_t) = -k_{\text{obs}} \cdot t + \text{const.}$  bzw. für langsame Reaktionen ( $T_{1/2} \geq 1$  Tag) nach  $\ln(A_t + \Delta t - A_t) = -k_{\text{obs}} \cdot t + \text{const.}$  die experimentelle Geschwindigkeitskonstante pseudo-erster Ordnung  $k_{\text{obs}}$  bestimmt, die auf  $\pm 4\%$  reproduziert werden konnte. Den 5 bis 8 so erhaltenen  $k_{\text{obs}}$ -Einzelwerten wurde über lineare Regression die Ausgleichsgerade entsprechend den Gleichungen (2)(3) oder (4) angepaßt, wobei in allen Fällen Korrelationskoeffizienten von  $r \geq 0.985$  erzielt wurden. Die in

den Tabellen 1 – 3 angegebenen kinetischen Parameter konnten daraus auf  $\pm 20\%$  bestimmt werden.

Die Aktivierungsparameter berechneten wir aus den Arrheniusschen Aktivierungsenergien  $E_a$  nach den Gleichungen<sup>26)</sup>:  $\Delta H^\ddagger = E_a - RT$  und  $\Delta S^\ddagger = 4.776 \cdot (\log k - \log T - 10.735) + E_a/T$ .

- 
- 1) IV. Mittel.: *F. P. Schmidtchen*, Chem. Ber. **117**, 725 (1984).
  - 2) *W. P. Jencks*, Adv. Enzymol. **43**, 219 (1975).
  - 3) *A. R. Fersht*, Enzyme Structure and Mechanism, Kapitel 2, W. H. Freeman Comp., San Francisco 1977.
  - 4) *W. N. Lipscomb*, Acc. Chem. Res. **15**, 232 (1982).
  - 5) *R. M. Richards*, J. Mol. Biol. **82**, 1 (1974).
  - 6) *A. R. Fersht*, in Enzymic and Non-Enzymic Catalysis, Kapitel 1 (Hrsg.: *P. Dunnill*, *A. Wiseman*, *N. Blakebrough*), Ellis Horwood Ltd., Chichester 1980.
  - 7) *J. H. Fendler*, Pure Appl. Chem. **54**, 1809 (1982).
  - 8) *C. A. Bunton*, Catal. Rev.-Sci. Eng. **20**, 1 (1979).
  - 9) *I. Tabushi*, Acc. Chem. Res. **15**, 66 (1982).
  - 10) *W. Saenger*, Angew. Chem. **92**, 343 (1980); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **19**, 344 (1980).
  - 11) *F. P. Schmidtchen*, Chem. Ber. **113**, 864 (1980).
  - 12) *F. P. Schmidtchen*, J. Am. Chem. Soc., eingesandt.
  - 13) *F. P. Schmidtchen*, Chem. Ber. **114**, 597 (1981).
  - 14) *F. P. Schmidtchen*, Angew. Chem. **93**, 469 (1981); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **20**, 466 (1981).
  - 15) *D. H. Rosenblatt*, *W. H. Dennis* und *R. D. Goodin*, J. Am. Chem. Soc. **95**, 2133 (1973).
  - 16) *T. J. Broxton*, *D. M. Muir* und *A. J. Parker*, J. Org. Chem. **40**, 2037 (1975).
  - 17) *T. J. Broxton*, *D. M. Muir* und *A. J. Parker*, J. Org. Chem. **40**, 3230 (1975).
  - 18) *J. Miller*, Aromatic Nucleophilic Substitution, in Reaction Mechanisms in Organic Chemistry (Hrsg.: *C. Eaborn* und *N. B. Chapman*), Elsevier, Amsterdam 1968.
  - 19) *C. A. Bunton*, *K. Ohmenzetter* und *L. Sepulveda*, J. Phys. Chem. **81**, 2000 (1979).
  - 20) *D. Bartet*, *C. Gamboa* und *L. Sepulveda*, J. Phys. Chem. **84**, 272 (1980).
  - 21) *C. Reichardt*, Solvent Effects in Organic Chemistry, Bd. 3 der Reihe: Monographs in Modern Chemistry, Kapitel 5, Verlag Chemie, Weinheim 1979.
  - 22) *M. A. Adeniran*, *C. W. L. Bevan* und *J. Hirst*, J. Chem. Soc. **1963**, 5868.
  - 23) *T. J. Broxton*, Aust. J. Chem. **34**, 969 (1981).
  - 24) *T. J. Broxton*, Aust. J. Chem. **34**, 2313 (1981).
  - 25) Bisher sind sehr wenige bimolekulare Reaktionen bekannt, die durch Cyclodextrine *ohne* Beteiligung einer funktionellen OH-Gruppe katalysiert werden. Eine nucleophile Substitution zeigt einen experimentellen Geschwindigkeitseffekt von 2.5 – 3.5: *I. Tabushi*, *K. Yamamura*, *K. Fujita* und *H. Kawakubo*, J. Am. Chem. Soc. **101**, 1019 (1979).
  - 26) *J. F. Bunnett*, in Investigations of Rates and Mechanisms of Reactions, Teil I, Kapitel VI, Band VIII der Serie Technique of Organic Chemistry (Hrsg.: *A. Weissberger*), Interscience, New York 1961.

[204/83]