

- [19] *J. F. Taylor, A. A. Green & G. T. Cori*, *J. biol. Chemistry* **173**, 591 (1948); *T. V. Rajkumar, B. M. Woodfin & W. J. Rutter*, *Methods Enzymol.* **9**, 491 (1967).
- [20] *E. Penhoet, M. Kochman & W. J. Rutter*, *Biochemistry* **8**, 4391 (1969).
- [21] *H. G. Leberherz & W. J. Rutter*, *Biochemistry* **8**, 109 (1969).
- [22] *C. L. Markert & E. J. Massaro*, *Science* **162**, 695 (1968).
- [23] *O. P. Chilson, G. B. Kitto, J. Pudles & N. O. Kaplan*, *J. biol. Chemistry* **241**, 2431 (1966).
- [24] *A. L. Latner & A. W. Skillen*, *Isoenzymes in Biology and Medicine*, S.22, Academic Press, New York 1968.
- [25] *I. Gibbons, P. J. Anderson & R. N. Perham*, *FEBS Letters* **10**, 49 (1970).
- [26] *C. Y. Lai & T. Oshima*, *Arch. Biochemistry Biophysics* **144**, 363 (1971); *C. Y. Lai & C. Chen*, *ibid.* **144**, 467 (1971); *S.-M. Ting, C. L. Sia, C. Y. Lai & B. L. Horecker*, *ibid.* **144**, 485 (1971).
- [27] *O. Vesterber & H. Svensson*, *Acta chem. scand.* **20**, 820 (1966).
- [28] *B. J. Davis*, zit. in *H. R. Maurer*, «Disk-Elektrophorese», S.42, W. de Gruyter, Berlin 1968.
- [29] *D. H. Spackman, W. H. Stein & S. Moore*, *Analyt. Chemistry* **30**, 1190 (1958).

304. Nucleophile Substitution von Methyltosylat in dipolar aprotischen Lösungsmitteln¹⁾

von Paul Müller und Bernard Siegfried

Département de Chimie Organique de l'Université
30, quai Ecole-de-Médecine, 1211 Genève 4

(23. VII. 71)

Summary. The rate of the reaction between methyl tosylate and lithium bromide has been measured in various aprotic solvents. There is no simple correlation between rate and dielectric constant in aprotic solvents with low dielectric constant. In propylene carbonate the reaction is much slower than would be predicted on the basis of solvent activity coefficients. Solvation of substrate and transition state seems to play a role in determining the reaction rate in this solvent.

Gewisse bimolekulare nucleophile Substitutionen laufen in dipolar aprotischen Lösungsmitteln viel rascher als in protischen ab [1]. So wird z. B. die Reaktion von Lithiumbromid mit Methyljodid beim Übergang von Methanol zu Dimethylformamid als Solvens um einen Faktor von $5,8 \times 10^4$ beschleunigt [2]. Ferner ändert sich die Nucleophilie der Halogenid-Ionen von $J^- > Br^- > Cl^-$ in protischen zu $Cl^- > Br^- > J^-$ in aprotischen Lösungsmitteln.

Nimmt man an, dass die Nucleophilie der unsolvatisierten Halogenid-Ionen in der Reihenfolge $Cl^- > Br^- > J^-$ abnimmt, so können die beobachteten Phänomene folgendermassen in befriedigender Weise erklärt werden: Die Halogenid-Ionen werden durch protische Lösungsmittel durch Bildung von Wasserstoffbrücken umgekehrt zu ihrer Grösse stabilisiert, so dass sich ihre relative Reaktivität umkehrt, während die viel schwächere Solvation durch aprotische Lösungsmittel zu einer Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit führt, ohne dass sich die Reaktivitätssequenz ändert [3].

Es ist schwieriger, die manchmal beträchtlichen Reaktivitätsunterschiede innerhalb der Gruppe der aprotischen Lösungsmittel zu erklären. So reagiert z. B. n-Butylbromid mit Natriumazid in Hexamethylphosphortriamid ca. 10000mal schneller als

¹⁾ Vorläufige Mitteilung; eine ausführliche Publikation soll in *Helv.* erscheinen.

in Äthylencarbonat [4], und in anderen aprotischen Lösungsmitteln ergeben sich Reaktionsgeschwindigkeiten, die in unvorausehbarer Weise dazwischen liegen. Nach *Delpuech* [4] nimmt die Geschwindigkeitskonstante der Reaktion von n-Butylbromid mit Azidionen mit wachsender Dielektrizitätskonstante des aprotischen Mediums ab. Im allgemeinen [1] geben jedoch makroskopische Konstanten keinen Hinweis auf Lösungsmittelleffekte, da diese auf komplexe Weise von den Wechselwirkungen des Solvens mit dem Grundzustand und dem Übergangszustand abhängen. Die allgemeine Gültigkeit der Beziehung von *Delpuech* wird ausserdem dadurch in Frage gestellt, dass er keine Lösungsmittel mit niedriger Dielektrizitätskonstante als 30 berücksichtigt hat. Darum haben wir seine Beziehung anhand der Reaktion von Methyltosylat mit Lithiumbromid in einer Reihe von aprotischen Lösungsmitteln überprüft, deren Dielektrizitätskonstanten von 20,7 (Aceton) bis 69,0 (Propylencarbonat) gingen (s. Tab.). In den Lösungsmitteln, bei denen Ionenpaarbildung beobachtet werden konnte, wurde die Reaktivität der freien Bromid-Ionen durch Extrapolation auf unendliche Verdünnung bestimmt [5] [6].

Geschwindigkeitskonstanten k_s der Reaktion von Lithiumbromid mit Methyltosylat in aprotischen Lösungsmitteln bei 25°

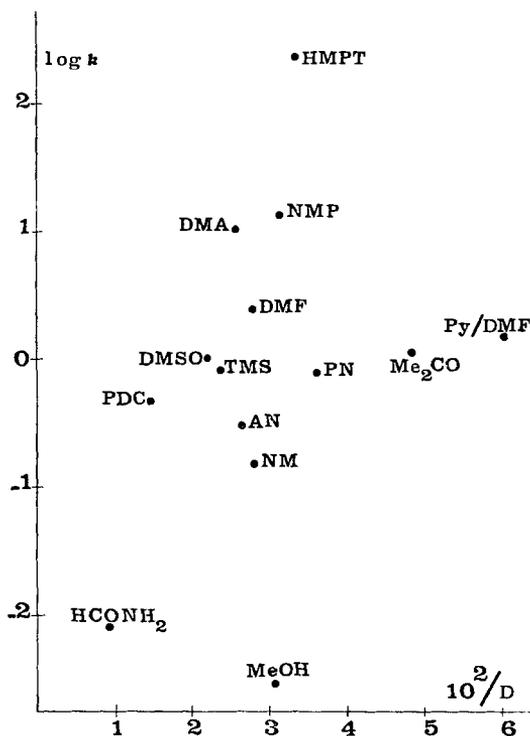
Lösungsmittel	Abkürzung	D [7]	k_s [min ⁻¹ M ⁻¹]	$\log k_s/k_{\text{MeOH}}$	$\log k_s/k_{\text{MeOH}}$ berechnet nach (1) mit C = -2.0	C be- rechnet nach (1)
Propylencarbonat	PDC	69,0	0,48	2,27	4,0	-3,7
Dimethylsulfoxid	DMSO	45,0	1,0	2,57	1,6	-1,0
Sulfolan	TMS	42,0	0,82 ^{a)}	2,48	2,8	-2,3
N,N-Dimethyl- acetamid	DMA	38,9	10,25 ^{a)}	3,58	3,9	-2,3
Acetonitril	AN	38,0	0,30	2,04	2,2	-2,2
N,N-Dimethyl- formamid	DMF	36,1	2,40 ^{a)}	2,95	2,9	-2,0
Nitromethan ^{b)}	NM	35,9	0,15	1,74	2,5	-2,8
N-Methyl- 2-pyrrolidon	NMP	32,0	13,2	3,69	4,1	-2,4
Hexamethyl- phosphortriamid	HMPT	30,0	240	4,95	5,1	-2,2
Propionitril	PN	27,7	0,77	2,45	-	-
Aceton	Me ₂ CO	20,7	1,1 ^{a)}	2,61	-	-
Pyridin-DMF 83,3%	Py/DMF	16,3	1,5 ^{a)}	2,74	-	-
Methanol	MeOH	32,6	0,0027	0	-	-
Formamid	HCONH ₂	109	0,0081	0,477	-2,1	+0,6

a) Extrapoliert auf unendliche Verdünnung [6] [7]

b) Hier wurde anstatt LiBr Tetra-n-butylammoniumbromid verwendet

Die graphische Darstellung (s. Fig.) von $\log k$ gegen die reziproken Dielektrizitätskonstanten der Lösungsmittel zeigt, dass die Beziehung von *Delpuech* [4] auf unsere Reaktion nicht angewendet werden kann. Ausserdem finden sich in der Literatur [8] Geschwindigkeitskonstanten, aus denen abgeleitet werden kann, dass die *Delpuech*-sche Beziehung für verschiedene andere S_N2-Reaktionen ebenfalls nicht zutrifft. Besonders *Parker* [8] hat die Messungen von *Delpuech* [4] um einige Lösungsmittel

erweitert: Das Azid-Ion reagiert mit n-Butylbromid in Aceton *ca.* 5mal langsamer als in Hexamethylphosphortriamid, während auf Grund der Dielektrizitätskonstanten eine grössere Reaktionsgeschwindigkeit in Aceton zu erwarten wäre. Diese Resultate, die qualitativ mit unseren übereinstimmen, zeigen eindeutig, dass keine einfache Beziehung zwischen Reaktionsgeschwindigkeit und Dielektrizitätskonstante besteht. Mit andern makroskopischen Lösungsmittelparametern (Basizität, Polarisierbarkeit, Dipolmoment usw.) haben wir ebenso unbefriedigende Korrelationen wie *Delpuech* [4] selbst erhalten.



Logarithmus der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k in Funktion der reziproken Dielektrizitätskonstanten, $1/D$, des Lösungsmittels. Daten gemäss Tabelle

Die Geschwindigkeit von S_N2 -Reaktionen in aprotischen Lösungsmitteln lässt sich mit Hilfe der von *Parker* [8] vorgeschlagenen Gl. (1) voraussagen, in der die

$$\log [k_S/k_{MeOH}] = \log [^{MeOH}\gamma_i^S] + C \quad (1)$$

Stabilität des Nucleophils i im Lösungsmittel S , bezogen auf Methanol, durch den Aktivitätskoeffizienten γ ausgedrückt wird. Die Konstante C ist charakteristisch für die verschiedenen Substrattypen. Für Tosylate setzt *Parker* $C = -2,0 \pm 0,8$ [8]. Die nach (1) berechneten Geschwindigkeitskonstanten stimmen mit den gemessenen Werten unter Berücksichtigung der Unsicherheit des C -Wertes überein. Die grosse Ungewissheit von 0,8 logarithmischen Einheiten rührt daher, dass die vereinfachte Beziehung (1) nur bei konstantem Verhältnis der Aktivitätskoeffizienten von Substrat

und Übergangszustand in verschiedenen Lösungsmitteln gilt. In Wirklichkeit variieren die C -Werte beim Wechsel des Lösungsmittels beträchtlich. Für Tosylate sind besonders grosse Abweichungen zu erwarten, da ihre S_N2 - und $E2$ -Reaktionen Übergangszustände besitzen, deren Position auf der Reaktionskoordinate ausserordentlich stark von den Reaktionsbedingungen abhängen [9].

Unter Benützung von (1) können aber Werte von C für die Reaktion von Methyltosylat mit Lithiumbromid in verschiedenen Reaktionsmedien berechnet werden (s. letzte Kolonne der Tab.). Besonders auffällig ist die grosse negative Konstante von $-3,73$ für Propylencarbonat. Die niedrige Geschwindigkeit ist in diesem Falle nicht auf Ionenpaarbildung zurückzuführen, da Messungen mit Lithiumbromid und Tetra- n -butyl-ammoniumbromid die gleiche Konstante ergeben. Die Sonderstellung der cyclischen Carbonate geht auch aus der niedrigen Geschwindigkeit der Reaktion des Azid-Ions mit n -Butylbromid in Äthylencarbonat im Vergleich mit andern aprotischen Lösungsmitteln hervor [4]. In diesem Falle erhält man eine Geschwindigkeitskonstante der gleichen Grössenordnung wie für das protische Medium Formamid. Die auffällige Herabsetzung der Reaktivität in Propylencarbonat muss auf dem Zusammenspiel der Stabilitäten von Substrat und Übergangszustand begründet sein, da diese beiden Faktoren definitionsgemäss die Grösse von C bestimmen. Dabei dürfte die Destabilisierung des Übergangszustandes die dominierende Rolle spielen: Aktivitätskoeffizienten von Anionen hängen ganz allgemein stärker vom Lösungsmittel ab als die Aktivitätskoeffizienten von Nichtelektrolyten und dies sollte ebenfalls für den Übergangszustand der S_N2 -Reaktion im Vergleich zum Substrat gelten, wenn auch nur in vermindertem Ausmass. Andererseits ist eine besondere Stabilisierung des Methyltosylats in Propylencarbonat nicht wahrscheinlich. Die Herabsetzung der Reaktionsgeschwindigkeit in Propylencarbonat deutet jedenfalls an, dass in gewissen Fällen die Solvatisierung der Nucleophilen allein zur Erklärung der Reaktivität nicht ausreicht und dass die Stabilisierung von Substrat und Übergangszustand bei der Interpretation der Reaktionsgeschwindigkeit in protischen und aprotischen Lösungsmitteln berücksichtigt werden muss.

Wir danken dem «Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung» für Unterstützung dieser Arbeit (Projekt Nr. 2251.69).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *A. J. Parker*, Chem. Rev. 69, 1 (1969); Advances physico-organic Chemistry 5, 173 (1967); Advances org. Chemistry 5, 1 (1965); Quart. Rev. 16, 162 (1962).
- [2] *A. J. Parker*, J. chem. Soc. 1961, 1328.
- [3] *R. F. Rodewald, K. Mahendran, J. L. Bear & R. Fuchs*, J. Amer. chem. Soc. 90, 6698 (1968).
- [4] *J. J. Delpuech*, Tetrahedron Letters 25, 2111 (1965); Bull. Soc. Chim. France 1966, 1624.
- [5] *W. M. Weaver & J. D. Hutchinson*, J. Amer. chem. Soc. 86, 261 (1964).
- [6] *S. Winstein, L. G. Savedoff, S. Smith, I. D. R. Stevens & J. S. Gall*, Tetrahedron Letters 9, 24 (1960).
- [7] *V. Gutmann*, Chimia 23, 285 (1969).
- [8] *R. Alexander, E. C. F. Ko, A. J. Parker & T. J. Broxton*, J. Amer. chem. Soc. 90, 5049 (1968).
- [9] *H. M. R. Hoffmann*, J. chem. Soc. 1965, 6762.