

## Geschwindigkeit chemischer Reaktionen

Analyse ausgewählter Substituenteneffekte für Benzylbromide und deren Relevanz für Mutagenität

Halogenhaltige Chemikalien sind wichtige Substanzen in der Pharmazie. Dazu gehören z. B. Benzylbromide, bei denen Halogenatome am Molekülring gebunden sind. Durch Messung der Leitfähigkeit in der Probelösung werden Geschwindigkeitskonstante, Reaktionsenthalpie und Reaktionsentropie für die Hydrolyse bestimmt. Die Ergebnisse belegen, dass die Stabilität des Übergangszustands maßgeblich durch das Lösungsmittel Wasser beeinflusst wird, allerdings anders als bisher angenommen. Durch Berechnungen könnte man künftig die Nebenwirkung einer Substanz innerhalb des Körpers abschätzen. Je schneller die Reaktion, umso stärker die Wirkung.

### 1 Einleitung

Substituenten, also funktionelle Gruppen, beeinflussen wesentlich die Reaktivität, den Reaktionsmechanismus und die Gleichgewichtslage einer chemischen Reaktion. Kenntnisse über diese Einflüsse gehören zu den wichtigsten Grundlagen in der Chemie, um Reaktionen zu erklären.

Der Einfluss der Substituenten beruht auf polarer und sterischer Wechselwirkung. Bei den polaren Effekten unterscheidet man zwischen induktiven Effekten (I-Effekt), verursacht

durch die Polarisierung der Bindung, und mesomeren Effekten (M-Effekt), bedingt durch die Beteiligung von  $\pi$ -Bindungen [1].

Die beiden Effekte treten selten alleine auf. Ein gutes Beispiel sind die Halogene mit einem +M/-I-Effekt; in der Richtung Fluor (F), Chlor (Cl), Brom (Br) nimmt der +M-Effekt und -I-Effekt ab. Alkylgruppen besitzen einen +I/+M-Effekt (+M über Hyperkonjugation), in der Richtung Methyl (Me =  $\text{CH}_3$ -), iso-Propyl [iPr =  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -], tertiär-Butyl [tBu =  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -] nimmt der +I-Effekt zu und der +M-Effekt ab.

### 1.1 Nucleophile Substitution [2]

Benzylbromide (BnBr) sind ausgezeichnete Modellverbindungen, um polare Substituenteneffekte in meta- und para-Stellung am Beispiel der nucleophilen Substitutionsreaktion ( $\text{S}_\text{N}$ -Reaktion) zu studieren, da hier keine sterischen Effekte auftreten und eine Stabilisierung des Carbeniumions nur durch den Aromaten möglich ist. Prinzipiell können zwei unterschiedliche Mechanismen auftreten,  $\text{S}_\text{N}2$  (Abb. 1) oder  $\text{S}_\text{N}1$  (Abb. 2), wie für die Reaktion mit Wasser (Hydrolyse) zu Benzylalkohol gezeigt wird. Die  $\text{S}_\text{N}2$ -Reaktion

### Autor

Jeffrey Hammann, \*1987  
Babenhausen

Schule:  
Friedrich Dessauer Gymnasium,  
Aschaffenburg

Eingang der Arbeit:  
Juni 2007

Zur Veröffentlichung angenommen:  
November 2007



gehört einem Geschwindigkeitsgesetz 2. Ordnung, da die Konzentrationen von Benzylbromid ( $R', R'' = H$  und  $Y = Br$  in Abb. 1) und Wasser im Übergangszustand benötigt werden (siehe Gleichung 1).

Die  $S_N1$ -Reaktion verläuft über das Carbeniumion, so dass hier nur die Konzentration von Benzylbromid verantwortlich für die Geschwindigkeit ist. Der zweite Schritt verläuft schnell und spielt für die Kinetik keine Rolle; man beobachtet ein Zeitgesetz 1. Ordnung (siehe Gleichung 2). Ein Spezialfall ist die pseudo- $S_N1$ -Reaktion mit Wasser in hohem Überschuss (Solvolyse), wobei die Änderung der Konzentration ( $[H_2O]$ ) so klein ist, dass man eine Reaktion 1. Ordnung beobachtet. Für optisch aktive Verbindungen ( $R'$  ungleich  $R''$ ) würde man eine Racemisierung für  $S_N1$  bzw. Inversion für  $S_N2$  beobachten.

Geschwindigkeitsgesetz 2. Ordnung für  $S_N2$  Reaktion:

$$-\frac{d[BnBr]}{dt} = k \cdot [BnBr] \cdot [H_2O] \quad (1)$$

Geschwindigkeitsgesetz 1. Ordnung für  $S_N1$  Reaktion:

$$-\frac{d[BnBr]}{dt} = k \cdot [BnBr] \quad (2)$$

$k$  = Geschwindigkeitskonstante für  $S_N1$ ,  
 $[BnBr]$  = Konzentration von Benzylbromid

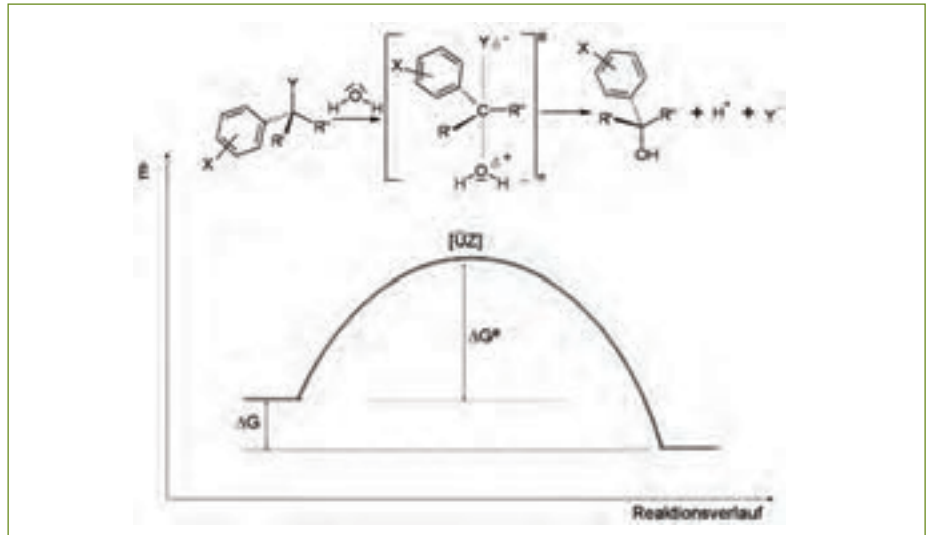


Abb. 1: Reaktionsmechanismus und Energiediagramm der  $S_N2$ -Reaktion, ÜZ = Übergangszustand

Für den Reaktionsmechanismus der Benzylbromide in polaren Lösungsmitteln kann eine nucleophile Substitutionsreaktion 1. Ordnung ( $S_N1$ ) erwartet werden. Bedingt durch die Polarisation der C-Halogen-Bindung, der mesomeren Beteiligung des Aromats im Übergangszustand, der Stabilisierung des Carbeniumions in einem polaren Lösungsmittel und Wasser als schwaches Nucleophil, dissoziiert das Molekül in solvatisierte Ionen im ersten Schritt, die anschließend mit dem Reaktionspartner zum Endprodukt reagieren (Abb. 2). Man kann annehmen, dass der Übergangszustand zur Bildung des Carbeniumions dem Zwischenzustand sehr ähnlich ist, da er spät im Reaktionsverlauf auftritt.

Speziell bei einer  $S_N1$ -Reaktion haben die Substituenten einen großen Einfluss auf die Stabilisierung des Carbeniumions durch direkte Konjugation, wie am Beispiel von Halogenen diskutiert werden kann.

## 1.2 Hammett-Gleichung und freie Enthalpie-Beziehungen

Eine erste quantitative Beschreibung von Substituenteneffekten gelang L. P. Hammett 1940 [3] bis [5]. Meta- und para-Substituenten haben einen Einfluss auf die Säurestärke von substituierten Benzoesäuren, deren Effekt rein elektronischer Natur ist. Die Acidität, also die Säurestärke von Benzoesäure, wird durch Elektronenakzeptoren vergrößert, der pKs-Wert wird kleiner im Vergleich zu dem der unsubstituierten Benzoesäure. Der pKs-Wert der Benzoesäure beträgt  $pK_s = 4,21$ , für die para-Nitrobenzoesäure ( $-NO_2$ : -M- und -I-Effekt) findet man einen Wert von  $pK_s = 3,43$ . Die Ursache der höheren Acidität ergibt sich durch die Stabilisierung des bei der Dissoziation entstehenden Carboxylatanions.

Substituenten, die Elektronendonatoren sind, erniedrigen die Säurestärke, z. B. die Methoxygruppe ( $MeO- = CH_3O-$ , +M und -I-Effekt, wobei  $+M > -I$  ist). Der pKs-Wert für para-Methoxybenzoesäure beträgt  $pK_s = 4,48$  und ist damit größer als für die Benzoesäure.

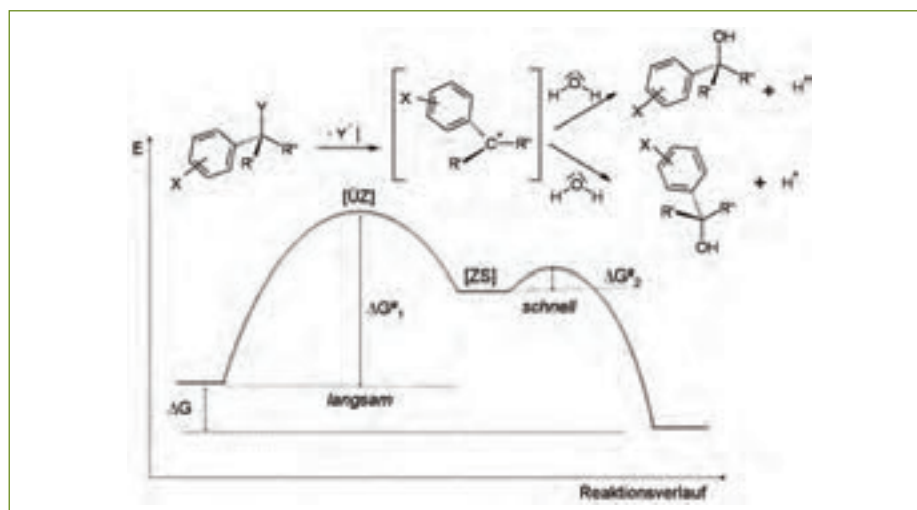


Abb. 2: Reaktionsmechanismus und Energiediagramm der  $S_N1$ -Reaktion, mit ÜZ = Übergangszustand und ZS = Zwischenzustand

## Glossar

### Mutagenität:

Eigenschaft bestimmter Chemikalien oder energiereicher Strahlung, Veränderungen in einem Gen (DNA = Desoxiribonucleinsäure) hervorzurufen. Diese Veränderung kann z. B. das unkontrollierte Wachstum verursachen, eine der Voraussetzungen für die Entstehung einer Krebserkrankung.

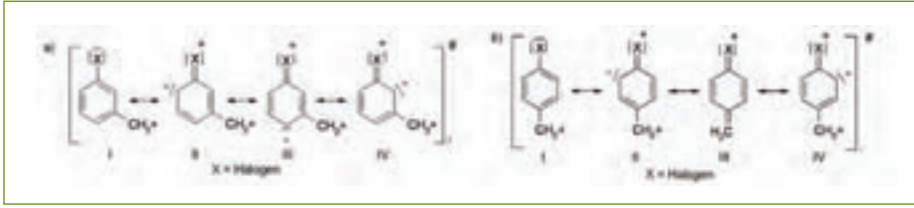


Abb. 3: Zwischenzustand bei a) meta- und b) para-halogen substituierten Benzylcarbeniumionen. Auch im meta-Fall wird die Elektronendichte in Richtung Carbeniumion verschoben (Abb. 3a, III und IV), obwohl es nur im para-Fall zu einem Ladungsausgleich kommt (Abb. 3b, III).

Der +M-Effekt des Sauerstoffs ist offensichtlich stärker als der -I-Effekt. Ein entsprechender Substituent in meta Stellung kann, wie in Abb. 3 gezeigt, natürlich keine direkte Konjugation mit der Carboxylgruppe eingehen. Der  $pK_s$ -Wert für meta-Methoxybenzoesäure beträgt  $pK_s = 4,09$ , da der elektronegative Sauerstoff die Ladungsdichte verringert (nur -I-Effekt). Die Verbindung ist also acider als die entsprechende para-Verbindung und die Benzoesäure. Hammett nahm die Benzoesäure als Referenz und berechnete die Stärke von Substituenteneffekten, also die Hammett-Konstante  $\sigma$ , durch die Differenz der logarithmierten Säurekonstanten für die meta- und para-Stellung. Ortho-Substituenten werden aufgrund von sterischen Wechselwirkungen nicht berücksichtigt.

$$\sigma_{x,0} = \log K_{s,x} - \log K_{s,0} = (pK_s)_0 - (pK_s)_x \quad (3)$$

$K_{s,0}$ ,  $X$  = Säurekonstante der substituierten Benzoesäuren;

$K_{s,0}$  = Säurekonstante der Benzoesäure, ( $X = H$ )

$pK_s = -\log K_s$

$\sigma > 0$ , Elektronenakzeptoren erhöhen die Säurestärke

$\sigma < 0$ , Donatoren verkleinern die Säurestärke.

Man würde z. B. für die meta-Methoxygruppe den Werte  $\sigma_{m-CH_3O} = 4,21 - 4,09 = 0,12$  erhalten. Die Größe des  $\sigma$  Wertes ist ein Maß für die Stärke des Elektronenakzeptors bzw. Elektronendonators, wie man einfach erkennen kann (s. Tabelle 1).

Diese Daten können mit kinetischen Daten (z. B. der Solvolyse von substituierten Benzylhalogeniden, Benzoesäureestern oder Phenylloxiranen) für aromatische Verbindungen korreliert werden, wenn ähnliche polare Effekte, die die Acidität der Benzoesäure beeinflussen, auch den Übergangszustand für die Reaktion entsprechend stabilisieren bzw. destabilisieren. Die entsprechende Gleichung ist die Hammett-Gleichung (4).

$$\log \frac{k_x}{k_0} = \rho \sigma_{x,0} \quad (4)$$

$k_x$  = Geschwindigkeitskonstante für substituierte Verbindungen,

$k_0$  = Konstante für unsubstituierte Verbindung

$\rho$  = Proportionalitätskonstante (Steigung der Geraden).

Die Steigung  $\rho$  zeigt den Einfluss von Substituenten auf die Reaktion an. Im Falle der Hydrolyse von substituierten Benzoesäureestern ist  $\rho$  positiv, da die Elektronendonatoren die Reaktion verlangsamen und auch die Acidität der Benzoesäuren (+M, +I) verringern. Im Falle der in Abb. 1 und 2 gezeigten Hydrolyse von Benzylhalogeniden ist  $\rho$  negativ, da Elektronendonatoren die Reaktion beschleunigen, aber die Acidität der Benzoesäure verkleinern. Die Größe von  $\rho$  ist ein Maß für die Ladung, die im Übergangszustand auftritt. Im Falle der  $S_N1$ -Reaktion ist  $\rho$  größer als im  $S_N2$ -Fall.

Die Hammett-Gleichung ist deshalb eine wertvolle Hilfe beim Studium von Reaktionsmechanismen und zur Abschätzung von Reaktivitäten. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Gleichgewichtskonstante und der Reaktionsenthalpie bzw. Entropie, womit auch energetische Abschätzungen in Kombination mit der Hammett-Gleichung möglich sind.

Die Gleichgewichtskonstante kann mit der Gleichung für die freie Reaktionsenthalpie berechnet werden [6]:

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0 \quad (5)$$

$$\Delta G^0 = -RT \cdot \ln K_s \quad (6)$$

$R = 8,314 \text{ J/molK}$ ;  $\Delta G^0$  = Freie Reaktionsenthalpie (kJ/mol),  $\Delta H^0$  = Reaktionsenthalpie (kJ/mol),

$\Delta S^0$  = Reaktionsentropie (J/molK),  $T$  = Temperatur (K),  $K$  = Gleichgewichtskonstante für Edukt und Produkt

Eine analoge Gleichung gilt für die freie Aktivierungsenthalpie [6]

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad (7)$$

$$\Delta G^\ddagger = -RT \cdot \ln K^\ddagger \quad (8)$$

$\Delta G^\ddagger$  = freie Aktivierungsenthalpie (kJ/mol),

$\Delta H^\ddagger$  = Aktivierungsenthalpie (kJ/mol),

$\Delta S^\ddagger$  = Aktivierungsentropie (J/molK),

$T$  = Temperatur (K),

$K^\ddagger$  = Gleichgewichtskonstante für Edukt und ÜZ

Für die Annahme eines Gleichgewichtes zwischen Edukt und Übergangszustand gilt nach Eyring, als Ergebnis aus der statistischen Thermodynamik, Gleichung (9) [7].

$$k = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot K^\ddagger \quad (9)$$

$k_B$  = Boltzmannkonstante ( $1,381 \cdot 10^{-23} \text{ J/K}$ ),

$h$  = Plancksche Konstante ( $6,626 \cdot 10^{-34} \text{ Js}$ )

Ersetzt man  $K^\ddagger$  in Gleichung (8) mit Hilfe von Gleichung (9) folgt

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln \frac{k \cdot h}{k_B \cdot T} \quad \text{bzw.}$$

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln k - RT \ln \frac{h}{k_B \cdot T} \quad (10)$$

daraus folgt (bei  $T = \text{konst.}$ ) mit  $\Delta G^\ddagger \approx \log k$  sowie  $\Delta G^0 \approx \log K_s$  und Vergleich mit Gleichung (4)

$$\Delta \Delta G^\ddagger_{x,0} = \rho \cdot \Delta \Delta G^0_{x,0} \quad (11)$$

Die Hammett-Gleichung (4) ist also eine lineare freie Enthalpie Beziehung (LFEB). Da  $\Delta G^0$  und  $\Delta G^\ddagger$  aus je einem Enthalpie- und Entropieterm bestehen, kann die Linearität drei Ursachen haben:

1.  $\Delta H$  und  $\Delta H^\ddagger$  sind konstant und  $\Delta S$  und  $\Delta S^\ddagger$  sind proportional
2.  $\Delta S$  und  $\Delta S^\ddagger$  sind konstant und  $\Delta H$  und  $\Delta H^\ddagger$  sind proportional
3.  $\Delta H$  und  $\Delta S$  sowie  $\Delta H^\ddagger$  und  $\Delta S^\ddagger$  sind linear verknüpft (wird sehr häufig beobachtet)

Eine Weiterführung für Systeme, in denen eine starke direkte Konjugation, bedingt durch das Carbeniumion im Übergangszustand, stattfindet (Abb. 3b), basiert auf der  $S_N1$ -Reaktion der Hydrolyse von substituierten  $\alpha, \alpha$ -Dimethylbenzylchloriden (Abb. 2:  $R'$ ,  $R'' = \text{Me}$ )

Tabelle 1

X	$\sigma_m$	$\sigma_m^+$	$\sigma_p$	$\sigma_p^+$
MeO	0,12	0,05	-0,27	-0,78
Me	-0,07	-0,07	-0,17	-0,31
iPr	-0,09	-0,06	-0,15	-0,28
tBu	-0,1	-0,06	-0,2	-0,26
H	0	0	0	0
F	0,34	0,35	0,06	-0,07
Cl	0,37	0,4	0,23	0,11

Tabelle 1: Ausgewählte  $\sigma$  und  $\sigma^+$  Werte aus [4],  
m = meta-Stellung und p = para-Stellung

thyl und Y = Cl). Durch Vergleich mit den  $\sigma$ -Werten und Korrektur der entsprechenden Abweichungen erhält man die  $\sigma^+$  Werte [5]. Die  $\sigma$ -Werte charakterisieren am besten die  $S_N2$ -Reaktion, die  $\sigma^+$ -Werte am besten die  $S_N1$ -Reaktion. Negative  $\sigma^+$ - bzw.  $\sigma$ -Werte bedeuten, dass die entsprechende Verbindung schneller reagiert als das unsubstituierte Molekül. Je kleiner der  $\sigma^+$ - bzw.  $\sigma$ -Wert, umso schneller reagiert die Verbindung. Diese Reihenfolge gilt natürlich auch für die einfachen Benzylbromide (Abb. 1 und Abb.2, R', R'' = H, Y = Br), die in dieser Arbeit diskutiert werden.

### 1.3 Problemstellung

Die Abschätzung der Reaktionsgeschwindigkeiten für eine  $S_N1$ -Reaktion von Benzylbromiden anhand der  $\sigma^+$ -Werte (Tabelle 1) ergibt folgende Reihenfolge. Die Alkylverbindungen zeigen alle eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit als die unsubstituierte Verbindung ( $\sigma_m^+$  und  $\sigma_p^+ < 0$ ). Die Erklärung für den +M-Effekt der para-Substituenten basiert auf dem Hyperkonjugationseffekt, während die Reaktivität in der meta-Position durch den +I-Effekt erklärt wird. Die Reaktionsgeschwindigkeit für para-Halogene nimmt trotz steigender Elektronegativität in der Reihe Br, Cl, F zu ( $\sigma_p^+$  nimmt in der Reihe ab). Dies erklärt sich durch die Zunahme des +M-Effektes. Das elektronegativste Element Fluor in para-Stellung reagiert sogar schneller ( $\sigma^+ < 0$ ) als die unsubstituierte Verbindung, so dass für Fluor offensichtlich +M > -I ist.

Überraschend ist allerdings, dass für meta-Halogene die Reaktionsgeschwindigkeit ebenfalls in der Reihe Br, Cl, F zunimmt. Der mesomere Effekt (+M) kann in meta-Stellung vernachlässigt werden (Abb. 3a), aber der -I-Effekt sollte basierend auf der steigenden Elektronegativität in dieser Reihe zunehmen.

Man würde also die umgekehrte Reihenfolge für die Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit erwarten, nämlich F, Cl, Br.

Die theoretische Erklärung der Substituenteneffekte bezieht sich im Allgemeinen nur auf das Molekül selbst (intramolekular), ohne den Einfluss des Lösungsmittels (intermolekular) zu berücksichtigen, was letztendlich nur für die Gasphase gilt. Weiterhin haben Benzylhalogenide und verwandte Verbindungen, wie z. B. Phenylloxirane, verschiedene biologische Aktivitäten, aber Quantitative-Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (QSAB) für die Korrelation von Aktivität mit Strukturelementen über  $\sigma$  und  $\sigma^+$  führen teilweise zu keinen guten Ergebnissen. Eine genauere Analyse sollte mit experimentellen Daten für Aktivierungsenthalpie und -entropie möglich sein, die aber in der Literatur nicht gefunden werden konnten.

Aufgabe dieser Arbeit ist die Ermittlung dieser kinetischen Daten am Beispiel von substituierten Benzylbromiden und deren Anwendung für die theoretische Erklärung dieser Reaktion, sowie für die Verbesserung der Korrelation mit biologischen Aktivitäten.

### 2 Messmethodik

Grundlage für die kinetische Auswertung ist die Bestimmung der Konzentration entweder eines Edukts oder eines Produkts.



Mit BnBr = Benzylbromid und BnOH = Benzylalkohol

Bei der Solvolyse von Benzylhalogeniden ist es am einfachsten, die Zunahme der entstehenden Säure zu messen. Eine entsprechende Methode, die entstehenden Ionen (HBr) über die Leitfähigkeit  $\kappa$  der Reaktionslösung zu bestimmen, ist in [8] und [9] beschrieben.

Für die Annahme einer  $S_N1$ -Reaktion gilt Gleichung (2) [10], und man erhält nach Integration:

$$-\ln[\text{BnBr}] = kt - \ln[\text{BnBr}]_0 \quad (12)$$

Die graphische Auftragung von  $-\ln[\text{BnBr}]$  gegen  $t$  ergibt eine Gerade mit der Steigung  $k$ . Die Konzentration von [BnBr] zum Zeitpunkt  $t$  wird über die Leitfähigkeit  $\kappa$  und der Anfangskonzentration  $[\text{BnBr}]_0$  wie folgt

Tabelle 2

Para-Halogene			Meta-Halogene		
Nr.	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	Nr.	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>
1	H	H	8	H	F
2	F	H	9	H	Cl
3	Cl	H	10	H	Br
4	Br	H	11	H	Me
5	Me	H	12	H	iPr
6	iPr	H	13	H	t-Bu
7	t-Bu	H			

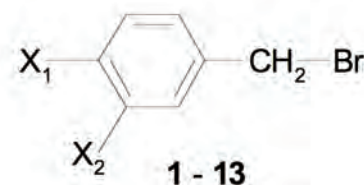


Tabelle 2: Untersuchte Verbindungen für die Solvolyse

bestimmt, mit  $[\text{BnBr}] = [\text{BnBr}]_0 - [\text{HBr}]$  und  $[\text{HBr}] \approx \kappa$  folgt:

$$\ln[\text{BnBr}] = \ln \left\{ [\text{BnBr}]_0 \cdot \left( 1 - \frac{\kappa}{\kappa_{\text{Ende}}} \right) \right\} \quad (13)$$

$\kappa$  = spezifische Leitfähigkeit am Ende der Reaktion (mS/cm),

$\kappa_{\text{Ende}}$  = spezifische Leitfähigkeit am Ende der Reaktion (mS/cm)

Die Regressionsgerade sowie der Korrelationskoeffizient werden mit Hilfe von Excel berechnet.

### 3 Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten für die Solvolyse der substituierten Benzylbromide

Das Mischungsverhältnis Wasser zu Aceton muss der Löslichkeit der entsprechenden Benzylbromide angepasst werden. Hierzu wurde jeweils 1 mmol der als Festsubstanz vorliegenden Verbindung in 100 ml Lösungsmittelverschiedenen Aceton zu Wasser-Mischungen – bei 30 °C gelöst und optisch die Löslichkeit überprüft. Es zeigte sich, dass ein Verhältnis Wasser zu Aceton von 6:4 benötigt wird. Als Beispiel wird die Solvolyse von p-Fluorbenzylbromid (entspricht Verbindung 2 aus Tabelle 2) zu p-Fluorbenzylalkohol bei 30 °C diskutiert.

Für die in Abb. 4 dargestellte Reaktion wurden 1 mmol von 2 in 60 ml Wasser und 40 ml Aceton bei 30 °C unter Rühren umgesetzt. Die Leitfähigkeit wurde alle 30 Minuten gemessen.

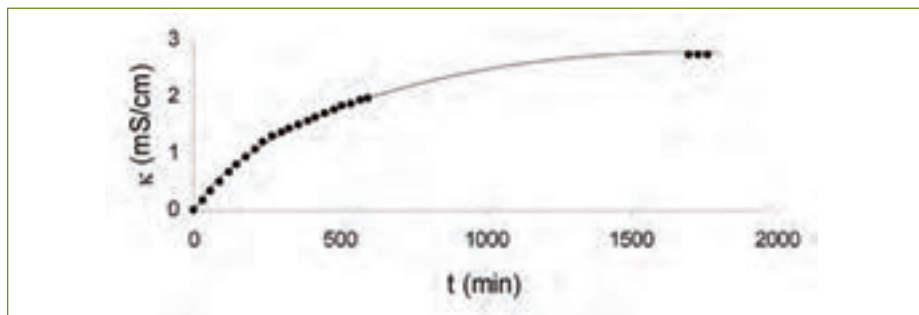


Abb. 4: Die spezifische Leitfähigkeit  $\kappa = f(t)$  für die Hydrolyse der Verbindung **2**

sen. Nach 600 Minuten wurde ein Wert von  $\kappa = 1,978$  mS/cm erreicht, nach 1750 Minuten betrug  $\kappa_{\text{Ende}} = 2,75$  mS/cm. Die Berechnung von  $-\ln [\text{BnBr}]$  nach Gleichung (13) als  $f(t)$  ergibt: s. Abb. 5.

Die Steigung der Geraden entspricht der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten  $k$ . Es wurden nur die Daten bis  $t = 600$  Minuten für die Berechnung der Steigung  $k$  verwendet. Der Korrelationskoeffizient  $r$  bezieht sich auf die Funktion  $-\ln [\text{BnBr}] = f(t)$  und beträgt 0,9998. Die Reaktionsbedingungen und die Ergebnisse für alle Verbindungen **1** bis **13** bei 30 °C und 40 °C sind in der Tabelle

3 zusammengefasst. Für die Bestimmung der  $\kappa_{\text{Ende}}$ -Werte wurde jeweils so lange bei 30 °C bzw. 40 °C gerührt, bis keine Änderung der Leitfähigkeit  $\kappa$  mehr festgestellt wurde (zwischen 12 h für **5** und 275 h bei 30 °C für **9**). Die kontinuierliche Messzeit lag zwischen 360 Minuten und 600 Minuten. Hierbei wurden Umsätze ( $\kappa_{t\text{-kont.}}/\kappa_{\text{Ende}}$ ) zwischen 12 % für die langsamen Reaktionen und bis zu 88 % für die schnelleren Reaktionen erhalten. Die Messgenauigkeit der spezifischen Leitfähigkeit betrug  $\kappa = \pm 0,04$  (mS/cm). Dies führt zu einem maximalen Fehler für  $k$  von  $\pm 1,5$  %.

Tabelle 3

Nr.		30°C				40°C			
		k (1/s)	Korr.-koeffiz. r	$\kappa_{\text{Ende}}$ (mS/cm)	lg (k/k <sub>0</sub> )	k (1/s)	Korr.-koeffiz. r	$\kappa_{\text{Ende}}$ (mS/cm)	lg (k/k <sub>0</sub> )
<b>5</b>	p-Me	1,14E-04	0,9991	2,85	0,652	1,64E-04	0,9965	2,9	0,359
<b>6</b>	p-iPr	7,64E-05	0,9873	2,65	0,478	1,50E-04	0,9964	2,68	0,321
<b>7</b>	p-tBu	5,99E-05	0,9769	1,71	0,373	1,39E-04	0,9991	1,75	0,288
<b>2</b>	p-F	3,50E-05	0,9998	2,75	0,139	8,24E-05	0,99	2,78	0,060
<b>11</b>	m-Me	3,22E-05	0,9979	2,7	0,103	8,00E-05	0,9919	2,69	0,048
<b>12</b>	m-iPr	3,14E-05	0,9949	2,65	0,092	7,94E-05	0,9989	2,65	0,044
<b>13</b>	m-tBu	3,13E-05	0,9952	2,63	0,091	7,92E-05	0,9959	2,65	0,043
<b>1</b>	H	2,54E-05	0,9981	2,51	0	7,17E-05	0,9973	2,55	0
<b>3</b>	p-Cl	1,56E-05	0,9998	2,42	-0,212	4,85E-05	0,9908	2,48	-0,170
<b>4</b>	p-Br	1,08E-05	0,9911	2,3	-0,371	3,78E-05	0,997	2,32	-0,278
<b>8</b>	m-F	5,44E-06	0,9985	2,25	-0,669	2,38E-05	0,9975	2,7	-0,479
<b>9</b>	m-Cl	4,67E-06	0,9989	2,15	-0,736	2,18E-05	0,9966	2,47	-0,517
<b>10</b>	m-Br	4,84E-06	0,9966	2,09	-0,720	1,99E-05	0,9958	2,1	-0,557

Tabelle 3: Geschwindigkeitskonstante  $k$  bei der Hydrolyse von jeweils 1 mmol substituierter Benzylbromide in 100 ml Lösung (Wasser/Aceton = 6/4) bei 30 °C und 40 °C.

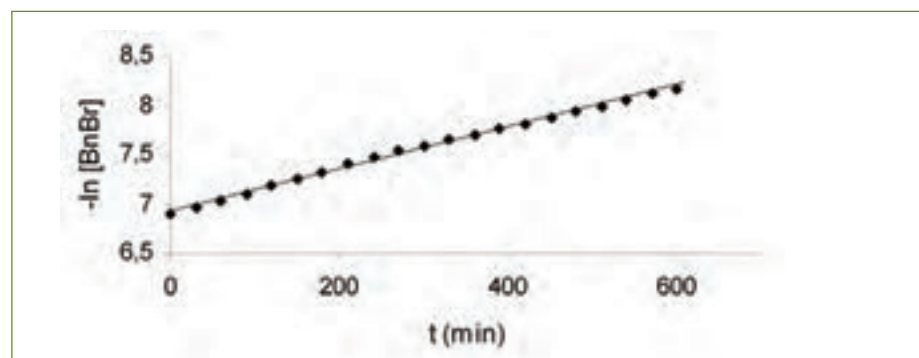


Abb. 5: Auswertung der Messung aus Abb. 4 nach Gleichung (13); die Steigung entspricht  $k$  für die Hydrolyse von **2**

## 4 Ergebnisse und weiterführende Berechnungen

### 4.1 Analyse des Reaktionsmechanismus

Die Qualität der gemessenen Daten lässt sich am besten durch einen grafischen Vergleich mit den  $\sigma^+$  Werten bestimmen; es sollte nach Gleichung (4) eine Gerade resultieren. Die Auftragung  $\log(k_x/k_0)$  gegen  $\sigma^+$  bei 30 °C und 40 °C ergibt gute lineare Korrelationen, als Beispiel für die 40 °C Werte siehe Abbildung 6. Man erhält nach Gleichung (4) die folgende Geradengleichung für 40 °C:

$$\log(k_x/k_0) = -1,265 \sigma^+ - 0,025 \quad (14)$$

mit einem Korrelationskoeffizienten  $r = 0,989$

Und für 30 °C erhält man analog:

$$\log(k_x/k_0) = -1,825 \sigma^+ - 0,017 \quad (15)$$

mit einem Korrelationskoeffizienten  $r = 0,994$

Die Korrelation von  $\log(k_x/k_0)$  mit den  $\sigma$  Werten bei 30 °C bzw. 40 °C ergibt nur einen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,964$  bzw.  $r = 0,965$ . Die bessere Korrelation mit den  $\sigma^+$  Werten ist eine klare Indikation für eine  $S_N1$ -Reaktion. Ein Literaturvergleich ergibt für analoge Benzylchloride unter  $S_N1$ -Bedingungen einen vergleichbaren Wert für  $\rho$  von  $-1,33$  [10]. Es kann deshalb bei der hier beschriebenen Reaktion ebenfalls von einem  $S_N1$ -Mechanismus ausgegangen werden.

Die Tatsache, dass bei 30 °C die Reaktionsgeschwindigkeit für m-Br > m-Cl (**9** > **10**) ist, bei 40 °C aber m-Cl > m-Br (**10** > **9**) beobachtet wird, ist bei den geringen Differenzen von  $k$  nur im Rahmen der Messgenauigkeit zu erklären. Wie erwartet, nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit in der Reihe Br, Cl, F für para- wie auch die meta-Verbindungen zu, und die Alkylverbindungen reagieren schneller als die Halogene.

### 4.2 Berechnung von $\Delta G^\ddagger$ , $\Delta H^\ddagger$ und $\Delta S^\ddagger$

Ersetzt man in Gleichung (10)  $\Delta G^\ddagger$  durch Gleichung (7) und löst nach  $\ln(k/T)$  auf, resultiert Gleichung (16), aus der  $\Delta H^\ddagger$  und  $\Delta S^\ddagger$  über die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten  $k$  von der Temperatur  $T$  bestimmt wird.

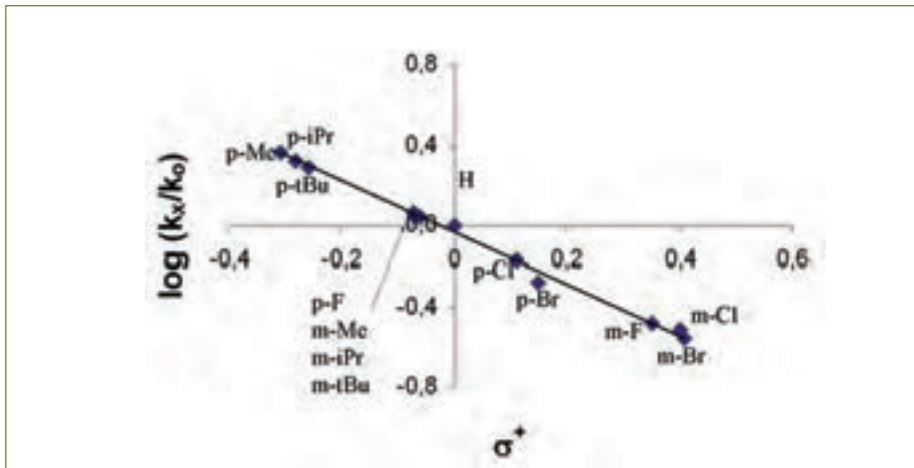


Abb. 6: Korrelation der  $\sigma^+$ -Werte aus Tabelle 1 mit  $\log(k_x/k_0)$  nach Tabelle 3 bei 40 °C

Die Bestimmung von  $\Delta H^\ddagger$  und  $\Delta S^\ddagger$  erfolgt bei nur zwei Werten für die Temperatur über:

$$\ln \frac{k}{T} = -\frac{\Delta H^\ddagger}{R} \frac{1}{T} + \ln \frac{k_b}{h} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} \quad (16)$$

$$m = \frac{\ln \frac{k_2}{T_2} - \ln \frac{k_1}{T_1}}{\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}}$$

und  $\Delta H^\ddagger = -m \cdot R$

sowie  $b = \ln \frac{k_1}{T_1} + \frac{\Delta H^\ddagger}{RT_1}$

und  $\Delta S^\ddagger = R \cdot \left( b - \ln \frac{k_b}{h} \right)$

Der abgeschätzte maximale Fehler, bedingt durch den Fehler in der Bestimmung von  $k$  ( $\pm 1,5\%$ ) und  $T$  ( $\pm 0,2\text{ K}$ ), ergibt für  $\Delta H^\ddagger = \pm 7\%$  und für  $\Delta S^\ddagger = \pm 24\text{ J/molK}$ . Der Fehler für  $\Delta G^\ddagger$  ist sehr klein.

### 4.3 Analysen der berechneten Daten

Man sieht an den Werten in Tabelle 4, dass die Aktivierungsenthalpie und Aktivierungsentropie parallel zunehmen, d. h. umso mehr der Übergangszustand stabilisiert wird (kleineres  $\Delta H^\ddagger$ ), umso größer ist die Ordnung ( $\Delta S^\ddagger$  wird kleiner und sogar negativ). Die Stabilisierung des Carbeniumions bedingt also eine eingeschränkte Bewegung des Moleküls. Diese zwei Ereignisse gehören zusammen, da eine Auftragung von  $\Delta H^\ddagger$  gegen  $\Delta S^\ddagger$  für die entsprechenden Verbindungen eine lineare Beziehung ergibt (Abb. 7, siehe auch Absatz

1.2.). Obwohl für die entsprechenden Werte ein gewisser Fehler beobachtet wird, ist die Tendenz eindeutig.

Alle Daten aus Tabelle 4 liegen auf einer Geraden. Aufgrund der Übersichtlichkeit sind jedoch nicht alle in Abb. 7 eingezeichnet. Diese lineare Änderung von  $\Delta H^\ddagger$  mit  $\Delta S^\ddagger$  wird sehr häufig beobachtet [5]. Überraschend ist, dass  $\Delta H^\ddagger$  und  $\Delta S^\ddagger$  für die para-Verbindungen in der Reihe F, Cl, Br zunehmen, mit negativen  $\Delta S^\ddagger$ -Werten, aber für die meta-Verbindungen in der genannten Reihe abnehmen, diesmal mit positiven  $\Delta S^\ddagger$ -Werten. Alle  $\Delta H^\ddagger$ -Werte sind wie erwartet positiv, da man für den Bindungsbruch Energie benötigt. Für  $\Delta S^\ddagger$  erwartet man ebenfalls positive Werte, da nach Abb. 2 im Übergangszustand aus einem Molekül zwei entstehen, die Unordnung nimmt zu. Positive  $\Delta S^\ddagger$ -Werte werden aber nur für die meta-Verbindungen **8** – **10** beobachtet.

### 4.4 Modell für eine Reaktion in einem Lösungsmittelkäfig

Die Erklärung der Beobachtungen erfolgt über die Berücksichtigung der Lösungsmittelleffekte und basiert auf einem Modell für die Ursache des Racemisierungsanteils bei  $S_N1$ -Reaktionen [11]. Im ersten Schritt der  $S_N1$ -Reaktion erfolgt die Bildung des Carbeniumions. Die Atombindung (Abb. 8, I) wird im ersten Schritt der Reaktion gelöst und es bildet sich ein inneres Ionenpaar in einem Lösungsmittelkäfig (II) aus Wassermolekülen, symbolisiert durch das Rechteck. Das entstehende Ionenpaar wird über das Lösungsmittel getrennt (III) und es resultiert in (IV) eine vollständige Dissoziation in zwei Ionen. Für die Trennung der C-Br Bindung wird Energie benötigt. Durch die Solvatation der beiden Ionen wird Energie gewonnen, so dass die innere Stabilisierung des Carbeniumions einen wichtigen Beitrag für die Gesamtenthalpie leistet. Je stabiler das Carbeniumion ist, umso kleiner wird die Aktivierungsenthalpie des Übergangszustandes sein, der dem Zwischenzustand sehr ähnlich ist.

Mit zunehmender Stabilisierung (kleineres  $\Delta H^\ddagger$ ) wird der Übergangszustand mehr (IV) ähneln als in (II). Allerdings verursachen die zwei Ionen (II) eine stärkere Ordnung in der Solvathülle als in (IV) und damit eine niedrigere Entropie (kleineres  $\Delta S^\ddagger$ ). Die Reaktionsentropie ist eine direkte Folge der Stabilisierung, also der Reaktionsenthalpie. Nimmt man einen kontinuierlichen Übergang für die verschiedenen Substituenten an, erklärt dies die Linearität von  $\Delta H^\ddagger$  und  $\Delta S^\ddagger$ .

	Verb. Nr.	$\Delta H^\ddagger$ (kJ/mol)	$\Delta S^\ddagger$ (kJ/molK)	$\Delta G^\ddagger$ (kJ/mol)
	<b>p-F</b> <u>2</u>	65,0	-115,9	101,29
	<b>H</b> <u>1</u>	79,5	-70,8	101,67
	<b>p-Cl</b> <u>3</u>	87,0	-50,2	102,69
	<b>p-Br</b> <u>4</u>	96,3	-22,4	103,31
	<b>m-F</b> <u>8</u>	126,7	72,0	104,15
	<b>m-Cl</b> <u>9</u>	119,2	46,0	104,80
	<b>m-Br</b> <u>10</u>	109,0	12,6	105,05

	Verb. Nr.	$\Delta H^\ddagger$ (kJ/mol)	$\Delta S^\ddagger$ (kJ/molK)	$\Delta G^\ddagger$ (kJ/mol)
	<b>p-Me</b> <u>5</u>	26,2	-234,0	99,51
	<b>p-iPr</b> <u>6</u>	50,8	-156,4	99,74
	<b>p-tBu</b> <u>7</u>	64,0	-114,9	99,94
	<b>m-Me</b> <u>11</u>	70,0	-100,2	101,36
	<b>m-iPr</b> <u>12</u>	70,6	-98,3	101,40
	<b>m-tBu</b> <u>13</u>	70,7	-98,1	101,41

Tabelle 4: Berechnung der Enthalpieparameter nach Eyring,  $\Delta G^\ddagger$  für 40 °C wird nach Gleichung (7) berechnet

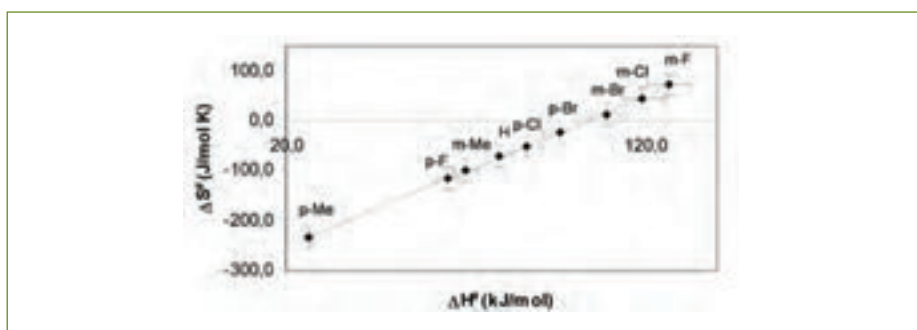


Abb. 7:  $\Delta S^\ddagger = f(\Delta H^\ddagger)$ , mit ausgewählten Daten aus Tabelle 4. Der Fehler für  $\Delta H^\ddagger$  ist  $\pm 7\%$  und für  $\Delta S^\ddagger = \pm 24\text{ J/molK}$

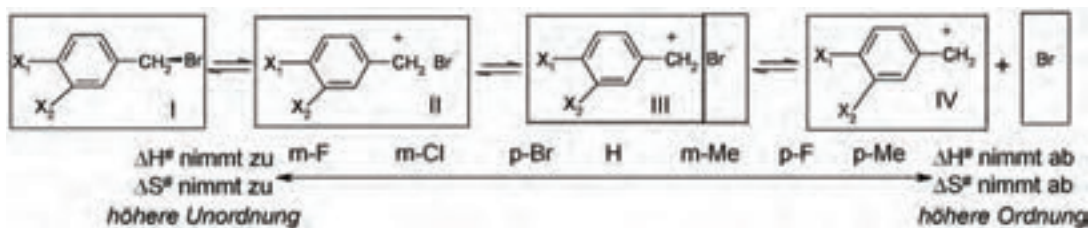


Abb. 8: Solvatisierte Carbeniumionen (II -IV) im Zwischenzustand der  $S_N1$ -Reaktion

Die Aktivierungsentropie  $\Delta S^\ddagger$  wird maßgeblich durch intermolekulare Interaktionen beeinflusst (Ordnung), während die Aktivierungsenthalpie  $\Delta H^\ddagger$  vor allem aus der intramolekularen Interaktion resultiert. Der Solvenseffekt kann nicht allein für  $\Delta H^\ddagger$  verantwortlich sein, da sonst alle Werte etwa die gleiche Größe haben müssten. Der Anteil der Aktivierungsenthalpie  $\Delta H^\ddagger$  bedingt durch das Lösungsmittel kann aber von dem intramolekularen Beitrag nicht getrennt werden, aber beide gehen parallel in die gleiche Richtung.

## 4.5 Berechnung des I- und M-Anteils

Mit den hier gemessenen Daten (Tabelle 4) ist es nun möglich, die induktiven und mesomeren Effekte bzgl. ihres Aktivierungsenthalpie- bzw. Aktivierungsentropiebeitrages zu separieren. Es wird allgemein angenommen, dass  $\sigma_m$  eine ungefähre Größe für den induktiven Effekt  $\sigma_I$  ist und  $\sigma_p - \sigma_m$  die Größe für den mesomeren Effekt  $\sigma_M$  darstellt [4].

$$\sigma_M = \sigma_p - \sigma_m \quad (17)$$

$$\sigma_I = \sigma_m \quad (18)$$

In Analogie zur Gleichung (17) und Gleichung (18) werden nun die einzelnen Enthalpieparameter für den induktiven und mesomeren Effekt berechnet [6]. Diese beziehen sich auf das unsubstituierte Molekül, Benzylbromid ( $\Delta H_0^\ddagger$ ), da auch  $\sigma$  auf unsubstituierte

Systeme bezogen ist (Daten aus Tabelle 4).

$$\begin{aligned} \Delta\Delta H_M^\ddagger &= (\Delta H_p^\ddagger - \Delta H_0^\ddagger) - \\ &(\Delta H_m^\ddagger - \Delta H_0^\ddagger) = \\ \Delta H_p^\ddagger - \Delta H_m^\ddagger \end{aligned} \quad (19)$$

Analog werden auch  $\Delta\Delta S_M^\ddagger$  und  $\Delta\Delta S_I^\ddagger$  bzw.  $\Delta\Delta G_M^\ddagger$  und  $\Delta\Delta G_I^\ddagger$  berechnet.

## 5 Interpretation der Effekte

### 5.1 Erklärung der Einflüsse von Halogensubstituenten

Der -I-Effekt nimmt in der Reihe Br, Cl, F zu. Man beobachtet zunehmende  $\Delta\Delta H_{-I}^\ddagger$ - und  $\Delta\Delta S_{-I}^\ddagger$  Werte, aber abnehmende  $\Delta\Delta G_{-I}^\ddagger$  Werte (siehe Tabelle 5). Die Zunahme der  $\Delta\Delta H_{-I}^\ddagger$  Werte erklärt sich durch die steigende Elektronegativität der Substituenten in dieser Richtung. Die Anlagerung der Hydrathülle ist nur um das Ionenpaar II möglich, so dass eine höhere Unordnung resultiert ( $\Delta\Delta S_{-I}^\ddagger$  nimmt zu). Der -I-Effekt wird durch die Entropie dominiert. Der meta-Effekt entspricht dem -I-Effekt, da  $\sigma_I = \sigma_m$ . Das erklärt die Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit parallel zur Elektronegativität in der Reihe meta-Br, Cl, F. Fluor reagiert am schnellsten, wegen der höchsten Reaktionsentropie  $\Delta S^\ddagger$ .

Der +M-Effekt nimmt in der Reihe Br, Cl, F zu und damit auch die Stabilisierung des Carbeniumions. Man beobachtet eine Abnahme der  $\Delta\Delta H_M^\ddagger$ ,  $\Delta\Delta S_M^\ddagger$  und  $\Delta\Delta G_M^\ddagger$  Werte. Der Zwischenzustand ähnelt mehr (IV), was eine Stabilisierung des Carbeniumions bedeutet, aber auch eine deutlich höhere Ordnung des Lösungsmittels. Der +M-Effekt wird durch den Enthalpieanteil dominiert. Der para-Effekt der Halogene ergibt sich aus folgenden Überlegungen. Nur für p-Fluor ist  $\Delta\Delta G_p^\ddagger = \Delta\Delta G_M^\ddagger + \Delta\Delta G_I^\ddagger$  negativ, d. h. es reagiert schneller als die unsubstituierte Verbindung (+M > -I). Für Chlor und Brom reicht die Stabilisierung durch +M nicht aus, obwohl die Elektronegativität abnimmt;  $\Delta\Delta G_p^\ddagger = \Delta\Delta G_M^\ddagger + \Delta\Delta G_I^\ddagger$  ist positiv (-I > +M). Allerdings reagieren alle para-Verbindungen schneller als die meta-Verbindungen.

Die Richtung für die Zunahme des +M- und -I-Effektes in der Halogengruppe kann folgendermaßen quantifiziert werden. Eine Auftragung von  $\Delta\Delta H_M^\ddagger$  über den C-X-Bindungsabstand für aromatische Verbindungen und  $\Delta\Delta H_{-I}^\ddagger$  über die Elektronegativität ergibt eine lineare Abhängigkeit (Abb. 9). Der +M-Effekt der Halogene (Abb. 9a) ist umso größer (kleinere  $\Delta\Delta H_M^\ddagger$  -Werte), je kürzer der Abstand zwischen C und Halogen ist, da eine optimale Überlappung der beteiligten p-Orbitale möglich ist. Die beste Wechselwirkung findet man bei p-C-F, die kleinste Überlappung findet man bei Brom, da hier das 2p-Orbital mit dem 4p-Orbital von Brom eine Wechselwirkung hat.

Tabelle 5

Mesomerieanteil						Anteil des induktiven Effekts					
		$\Delta\Delta H_M^\ddagger$ (kJ/mol)	$\Delta\Delta S_M^\ddagger$ (J/mol K)	$\Delta\Delta G_M^\ddagger$ (kJ/mol)	C-X- Abstand [12] (pm)			$\Delta\Delta S_I^\ddagger$ (J/mol K)	$\Delta\Delta G_M^\ddagger$ kJ/mol	$\Delta\Delta G_I^\ddagger$ (kJ/mol)	Elektro- negativität [13]
F	<b>2 - 8</b>	-61,7	-187,9	-2,9	130	<b>8 - 1</b>	47,2	142,8	2,48	2,5	4
Cl	<b>3 - 9</b>	-32,2	-96,2	-2,1	170	<b>9 - 1</b>	39,7	116,8	3,12	3,1	2,84
Br	<b>4 - 10</b>	-12,7	-35,0	-1,7	185	<b>10 - 1</b>	29,5	83,4	3,38	3,3	2,52

Tabelle 5: Berechnung der Anteile für den mesomeren und induktiven Effekt der Halogene bezogen auf **1** bei 40 °C

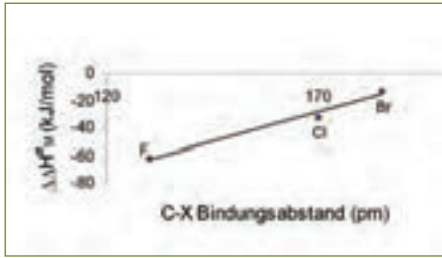


Abb. 9a: Korrelation von  $\Delta\Delta H_M^\#$  (mesomer) mit dem C-X-Bindungsabstand ( $sp^2$ - $sp^3$ )

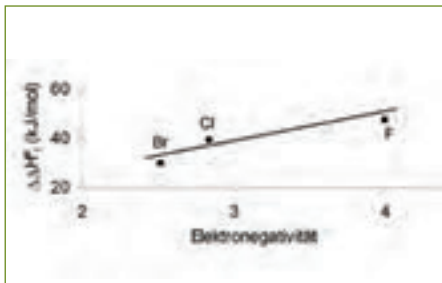


Abb. 9b: Korrelation von  $\Delta\Delta H_I^\#$  (induktiv) mit der Elektronegativität

Die Grafik für die Elektronegativität zeigt, dass der induktive Effekt direkt mit der Elektronegativität verbunden ist (Abb. 9b). Die  $\Delta\Delta H_I^\#$ -Werte werden größer mit zunehmender Elektronegativität, da die Elektronendichte im Ring reduziert wird und damit auch eine geringere Stabilisierung des Carbeniumions resultiert. Qualitativ werden diese Effekte in der Literatur diskutiert [4], aber der quantitative Beweis für diese Reaktion konnte nicht in der Literatur gefunden werden.

## 5.2 Erklärung der Einflüsse von Alkylsubstituenten

Man beobachtet für den +I-Effekt ( $\Delta\Delta H_I^\#$ ) der Alkylverbindungen in der meta-Position die Reihe Me > iPr ~ t-Bu (Tabelle 6).

Die Unterschiede sind allerdings sehr klein und liegen im Rahmen des Messfehlers. Die meta-Verbindungen reagieren alle schneller als die unsubstituierte Verbindung **1**. Die hohen Mesomerieanteile von Methyl und Iso-

propyl für  $\Delta\Delta H_M^\#$  zeigen, dass eine Hyperkonjugation [14] bei den para-Verbindungen stattfindet. Die Beschreibung des Effektes mit der Valenz-Bindungstheorie (VB) über ein gemeinsames Elektronenpaar ist hier aber nicht sehr realistisch. Die Konjugation resultiert nicht aus einer p-p Bindung, sondern einer  $sp^3$ -p Bindung.

Die Reihenfolge Me > iPr > t-Bu entspricht den Erwartungen. Man beobachtet auch im para-Fall noch einen +M-Effekt für die t-Butylgruppe, der aber deutlich kleiner ist als für die Methylgruppe. Da die Größe des Solvationsanteils nicht bekannt ist, kann über die genaue Größe des Hyperkonjugationseffektes keine Angabe gemacht werden. Allerdings existiert eine, wenn auch kleine, Wechselwirkung zwischen dem  $sp^3$  und dem p-Orbital im Phenylring.

Für die kleinere Mesomeriestabilisierung von para-t-Butyl (Abb. 11) im Vergleich zu para-Methyl (Abb. 10) spielen folgende Überlegungen eine Rolle. Das kleinere C-H Bindungsorbital im Methylfall (Bindungsabstand  $H_2C-H = 110$  pm) [12] erlaubt eine bessere Überlappung als für das größere Bindungsorbital von C- $CH_3$  im Falle von t-Butyl (Bindungsabstand  $(CH_3)_2C-CH_3 = 150$  pm)

[12]. Der Bindungsabstand zum Aromat ist ebenfalls größer für t-Butyl als für Methyl bedingt durch die sterische Behinderung, die auch die einfache Rotation erschwert, so dass die Ausrichtung der Orbitale für eine Überlappung im Falle von t-Butyl erschwert ist. Die einzelnen Beiträge zur Hyperkonjugation sind additiv, wie am Beispiel der Berechnung der Aktivierungsentalpie für die Isopropylgruppe mit den individuellen Beiträgen in Tabelle 6 gezeigt wird.

$$\Delta\Delta H_M^\# \text{ iPr} = 1 \cdot \Delta\Delta H_M^\# \text{ C-H} + 2 \cdot \Delta\Delta H_M^\# \text{ C-Me} \quad (21)$$

$$\Delta\Delta H_M^\# \text{ iPr} = 1 \cdot (-14,6) + 2 \cdot (-2,2) = -19,0 \text{ kJ/mol} \quad (22)$$

Dieser Wert aus Gleichung (22) ist sehr ähnlich zu dem gemessenen Wert aus Tabelle 6 für Isopropyl von 19,8 kJ/mol.

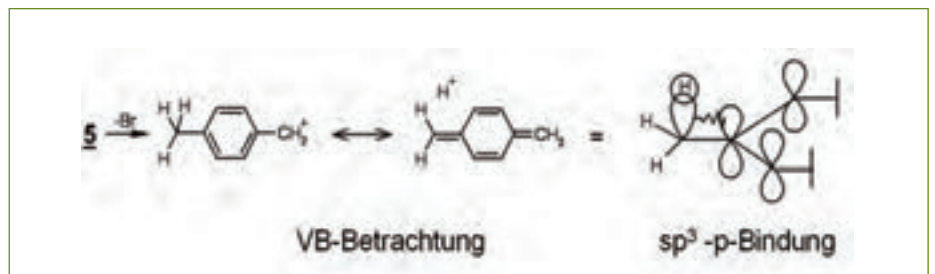


Abb. 10: Hyperkonjugation von p-Methyl

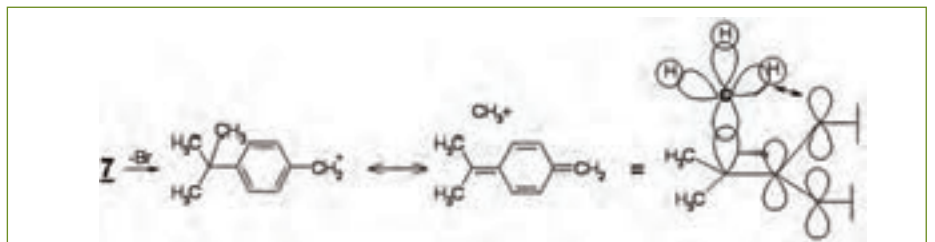


Abb. 11: Hyperkonjugation von p-t-Butyl

Tabelle 6

		Mesomerieanteil						Anteil des induktiven Effekts				
		$\Delta\Delta H_M^\#$ (kJ/mol)	$\Delta\Delta S_M^\#$ (J/molK)	$\Delta\Delta G_M^\#$ (kJ/mol)	Anzahl H-Atome am para C	Beitrag zu $\Delta\Delta H_M^\#$ pro H Atom $\Delta\Delta H_M^\# \text{ M C-H}$ (kJ/mol)	Anzahl Me-Gruppen am para C-Atom	Beitrag zu $\Delta\Delta H_M^\#$ pro Me-Gruppe $\Delta\Delta H_M^\# \text{ M C-Me}$ (kJ/mol)	$\Delta\Delta H_I^\#$ (kJ/mol)	$\Delta\Delta S_I^\#$ (J/molK)	$\Delta\Delta G_I^\#$ (kJ/mol)	
Me	<b>5 - 11</b>	-43,7	-133,9	-1,84	3	-14,6	0		<b>11 - 1</b>	-9,5	-29,2	-0,31
iPr	<b>6 - 12</b>	-19,8	-58,1	-1,66	1		2		<b>12 - 1</b>	-8,8	-27,3	-0,27
tBu	<b>7 - 13</b>	-6,7	-16,8	-1,47	0		3	-2,2	<b>13 - 1</b>	-8,8	-27,1	-0,26

Tabelle 6: M- und I-Anteile für die Alkylsubstituenten bezogen auf **1** bei 40 °C



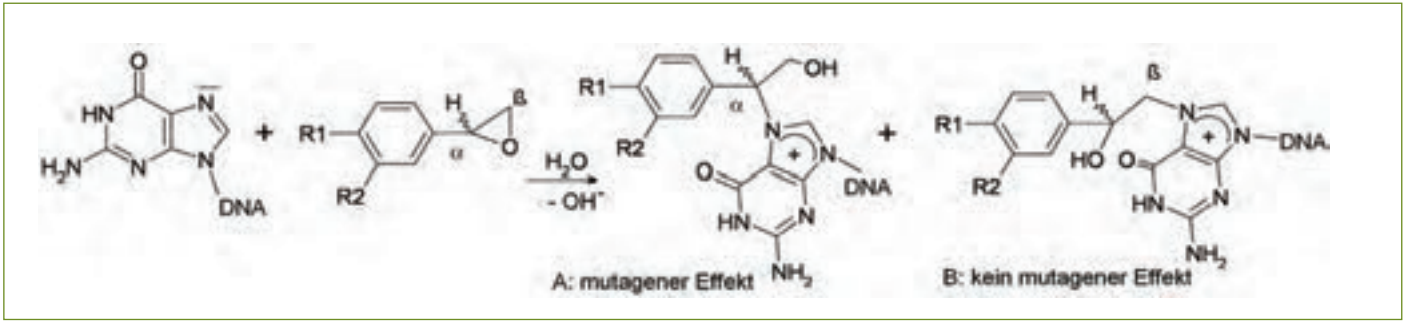


Abb. 12: Reaktion von Phenyloxiranen mit Guanin in der DNA

## Biologische Relevanz der Substituenten für Mutagenität

Das Verständnis der Reaktion von Benzylbromiden, speziell der hohe Einfluss der Entropie, bedingt durch den Lösungsmittelkäfig, führt zu weiterführenden Überlegungen für Wirkstoffe, in denen kovalente Bindungen mit biologischen Molekülen, z. B. DNA, unter  $S_N1$ - bzw.  $S_N2$ -Bedingungen gebildet werden können. Die chemische Modifizierung der Basen in der DNA kann zu Mutation führen. Die Reaktion mit der DNA im Zellkern ist erwünscht bei der Krebstherapie mit alkylierenden Verbindungen, aber eine ernste Nebenwirkung bei anderen Medikamenten.

Im World Drug Index (WDI) werden 27 Benzylchloride, 5 Benzylbromide und 34 Phenyloxirane gefunden, die wahrscheinlich unter  $S_N$ -Bedingungen am benzylicischen C-Atom mit der DNA reagieren. In der Krebsbehandlung werden 25 dieser Verbindungen diskutiert, die anderen Wirkstoffe sollten frei von Mutagenität sein. Im Labor wird die Mutagenität mit dem Ames-Test bestimmt. Hierzu werden Bakterienstämme, meist *Salmonella typhimurium* oder *Escherichia coli*, benutzt, die aufgrund eines Gendefekts nicht in der Lage sind, eine zum Wachstum benötigte Aminosäure herzustellen. Durch eine Mutation kann allerdings diese Fähigkeit zurück gewonnen werden, und diese Bakterien wachsen wieder. Eine Verbindung ist umso stärker mutagen bei einer bestimmten Konzentration, je mehr wachsende Zellen beobachtet werden. Diese Anzahl wird im einfachsten Fall als Mutagenitätsrate bezeichnet. Normalerweise werden die Mutationsraten mit den folgenden Werten korreliert, um weitere Voraussagen zu treffen, wobei  $\sigma$  durch  $\sigma^+$  oder  $\Delta\Delta G^\ddagger_{x,0}$  ersetzt werden kann.

$$\log \frac{C_x}{C_0} = A\sigma + B \log \frac{P_x}{P_0} + D \log \frac{V_{W_x}}{V_{W_0}} + E \quad (23)$$

Tabelle 7

Nr.	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>
14	Me	Me
15	Me	H
16	H	Me
17	H	H
18	H	MeO
19	Br	H
20	H	Cl

Tabelle 7: Phenyloxirane aus der Literatur

$C$  = Mutagenitätsrate (Anzahl der beobachteten Kolonien),

$P$  = Lipophilität (Verteilungskoeffizient in Octanol/Wasser, wird berechnet),

$V_w$  = Molekulares Volumen des Moleküls, wird berechnet [18].

$C_0$ ,  $P_0$  und  $V_{w0}$  bezieht sich immer auf die unsubstituierte Verbindung 17.

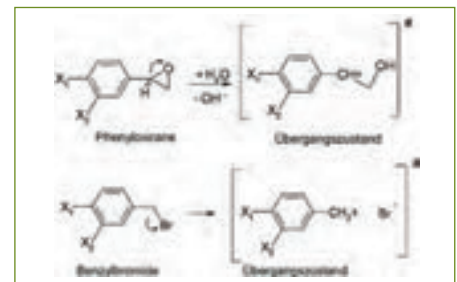
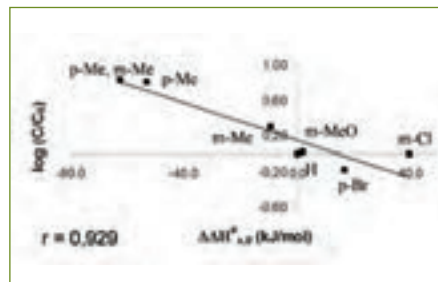
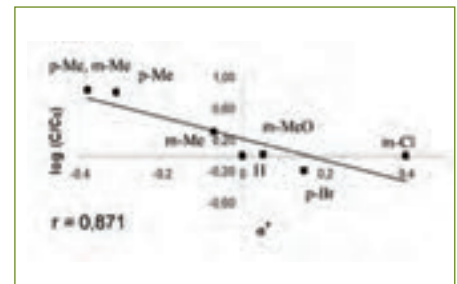
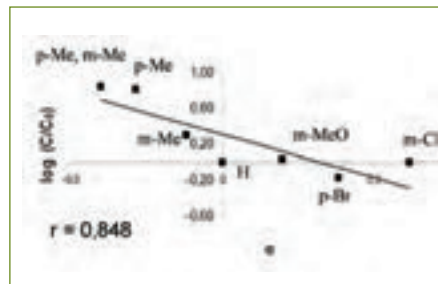


Abb. 13 a-d: Korrelationen der Mutationsraten mit kinetischen Daten. Die Erklärung erfolgt über die Ähnlichkeit der Carbeniumionen im Übergangszustand. a)  $\log(C_x/C_0) = f(\sigma)$ ; b)  $\log(C_x/C_0) = f(\sigma^+)$ ; c)  $\log(C_x/C_0) = f(\Delta\Delta G^\ddagger_{x,0})$ ; d) Ringöffnung des Oxirans zum Carbeniumion im Vergleich mit der Reaktion der Benzylbromide

Mutagene Verbindungen müssen in die Zelle gelangen, was meist über eine einfache Diffusion durch Zellwand und Zellmembran erfolgt, die polare wie aber auch unpolare Regionen enthält. Es ist einfach einzusehen, dass dieser Transportprozess von der Lipophilität ( $\log P$ ) und der Größe des Moleküls ( $V_w$ ) abhängig sein sollte. In der Zelle führt eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit für eine Verbindung zu mehr Mutationen. Die hier gemessenen individuellen Daten für  $\Delta H^\ddagger$  und  $\Delta S^\ddagger$  sollten zu einem weiteren Verständnis für den Einfluss der Kinetik auf Mutationen führen, um die Vorhersage dieser unerwünschten Wirkung zu verbessern.

Eine Suche nach entsprechenden Modellverbindungen in der Literatur resultierte in Mutagenitätsdaten für substituierte Phenyloxirane (Tabelle 7 und 8) [15], [16]. Diese reagieren mit Guanin in der DNA als Nucleophil. Die Reaktion kann am  $\alpha$ - oder  $\beta$ -C-Atom erfolgen (Abb. 12), wobei nur das  $\alpha$ -Produkt, nach Goto, für die Mutagenität verantwortlich ist [15]. Transportprozesse spielen keine Rolle, und die Daten wurden nur mit den  $\sigma$  Werten korreliert, unter Annahme

Tabelle 8

Substituent	$\sigma^+$	$\sigma$	Verb. Nr.	$\Delta H^\ddagger$ (kJ/mol)	$\Delta\Delta H^\ddagger_{x,0} = \Delta H^\ddagger_x - \Delta H^\ddagger_0$ (kJ/mol)	Verb. Nr.	$\log(P_x/P_0)^e$	$\log(V_{wx}/V_{w0})^e$	$C_x$	$\log(C_x/C_0)^a$ E. coli
p-Me, m-Me <sup>b</sup>	-0,38	-0,24	-	16,8c,d	-62,7	14	0,83	0,109	124	0,84
p-Me	-0,31	-0,17	5	26,2	-53,3	15	0,45	0,058	118	0,82
m-Me	-0,07	-0,07	11	70,0	70,0	16	0,43	0,058	36	0,30
m-MeO	0,05	0,12	-	81,5c,d	2,0	18	0,03	0,087	19	0,02
H	0	0	1	79,5	79,5	17	0,00	0,000	18	0
p-Br	0,15	0,23	4	96,3	96,3	19	0,81	0,062	12	-0,18
m-Cl	0,4	0,37	9	119,2	119,2	20	0,65	0,048	18	0

- a.)  $C_x$  ist die Anzahl der induzierten Mutationen pro  $10^9$  überlebende Zellen für E. coli (WP2uvrA), [15], [16].  
 b.) Die  $\sigma$  und  $\sigma^+$ -Werte ergeben sich durch Addition der entsprechenden p-Me und m-Me Werte (Tab. 1) [17].  
 c.) Berechnung der  $\log k$  Werte über die  $\sigma^+$ -Werte für  $40^\circ\text{C}$  und  $30^\circ\text{C}$  nach Gl. (14) bzw. Gl. (15).  
 d.) Berechnung der  $\Delta H^\ddagger$  Werte über die Gleichung (16).  
 e.) Berechnung von  $\log P$  und molekulares Volumen  $V_w$  mit Molinspiration [18].

Tabelle 8: Mutagenitätsdaten für Phenyloxirane sowie für  $\Delta H^\ddagger$ ,  $\sigma$  und  $\sigma^+$  für die entsprechenden Benzylbromide

einer  $S_N2$ -Reaktion.

Die einfache Korrelation der Anzahl an ausgelösten Mutationen  $\log(C_x/C_0)$  für E. coli mit den  $\sigma$ -,  $\sigma^+$ - (vergleichbar zu den  $\Delta G^\ddagger$  Werten nach Abb. 5) und den  $\Delta H^\ddagger$ -Werten sind in Abb. 13 a bis c dargestellt.

Die bessere Korrelation der Mutagenitätsdaten mit  $\sigma^+$  (Abb. 13b) als mit  $\sigma$  (Abb. 13a) lässt eine  $S_N1$ -Reaktion mit der DNA vermuten. Eine weitere Verbesserung der Linearität wird für die Auftragung gegen  $\Delta H^\ddagger$  beobachtet (Abb. 13c). Dies kann nur erklärt werden, wenn der Entropieanteil für die Reaktion der DNA mit den Phenyloxiranen kaum eine Rolle spielt. Die große Änderung für  $\Delta S^\ddagger$  im Falle der Benzylhalogenide ergibt sich durch Ausbildung des Lösungsmittelkäfigs im ÜZ, damit liegt eine höhere Ordnung vor als im Grundzustand. Bei der Reaktion der Phenyloxirane (Phox) mit der DNA sind die Wassermoleküle um die DNA bereits vor der Reaktion geordnet, und es

werden keine Ionen oder Moleküle im ÜZ freigesetzt, so dass keine Änderung für die Reaktionsentropie  $\Delta\Delta S^\ddagger_{\text{Phox}}$  beobachtet wird. Allerdings ist das Carbeniumion, welches aus dem Phenyloxiran entsteht, dem Benzylcarbeniumion sehr ähnlich (Abb. 13d) und wird auch ähnlich stabilisiert, so dass die Reaktionsenthalpien weiterhin miteinander korrelieren, also  $\Delta\Delta H^\ddagger_{\text{BnBr}, x,0} \sim \rho \Delta\Delta H^\ddagger_{\text{Phox}, x,0}$ . Eine multiple Regressionsanalyse unter Berücksichtigung von Lipophilität und Van der Waals Radius (Gleichung 23), durchgeführt mit Hilfe von Excel über die RGB-Funktion, führt zwar im Falle der Korrelation mit  $\sigma$  (Gleichung 26, 27) und  $\sigma^+$  (Gleichung 28, 29) zu besseren Ergebnissen, aber der Einfluss auf den Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) im Falle von  $\Delta\Delta H^\ddagger_{\text{BnBr}, x,0}$  (Gleichung 30, 31) ist minimal (Tabelle 9).

Mit der Gleichung (30) kann in diesem Fall die Mutagenität für weitere Substituenten viel genauer und einfacher vorausgesagt werden, als mit den in der Literatur beschriebenen Korrelationen. Wichtig ist, dass in keinem Fall der verschiedenen Gleichungen (Gleichung 26 – 29) in Tabelle 9 für  $\sigma$  und  $\sigma^+$  der Korrelationskoeffizient besser ist als für die Gleichung (30) bzw. (31) für die Korrelation mit  $\Delta\Delta H^\ddagger_{x,0}$ . Die Transportvorgänge, also Lipophilität  $P$  und Größe  $V_w$ , spielen für E. coli (Gleichung 24, 25) wie erwartet keine Rolle.

$$\log \frac{C_x}{C_0} = -0,010 \cdot \Delta\Delta H^\ddagger_{\text{BnBr}, x,0} + 0,157 \quad (30)$$

Dieser Ansatz liefert wichtige Beiträge zu

QSAB (Quantitative Struktur Aktivitäts-Beziehungen) und benutzt nicht wie üblich  $\Delta G^\ddagger$ , also  $\sigma$  bzw.  $\sigma^+$ , sondern die Aktivierungsenthalpie  $\Delta H^\ddagger$ . Es wurde nur eine ähnliche Korrelation in der Literatur gefunden für die Reaktionsenthalpie  $\Delta H^\ddagger$  der Guanin Addition mit  $\alpha$ -Dicarbonylverbindungen und der Mutagenität für Salmonella [19]. In diesem Fall werden thermodynamische Daten verwendet, im Gegensatz zu den hier beschriebenen kinetischen Werten.

## 7 Zusammenfassung und Ausblick

Aromatische Verbindungen sind wichtige Substanzen für die medizinische Chemie. Dazu gehören auch substituierte Benzylhalogenide und verwandte Verbindungen wie Phenyloxirane, wobei verschiedene Vertreter aus dieser Klasse als Nebenwirkung durch Reaktion mit der Erbsubstanz (DNA) in Genen signifikante Mutationen auslösen können, die letztendlich zur Entstehung von Krebs beitragen. Durch Messungen der Leitfähigkeiten für verschiedene Benzylbromide werden Geschwindigkeitskonstanten, Reaktionsenthalpien und Entropien bestimmt. Eine theoretische Begründung für die verschiedenen Reaktivitäten ergibt sich durch die unterschiedlichen Stabilitäten der Übergangszustände unter Beteiligung des Lösungsmittels.

Die Korrelation der gemessenen Werte für die Aktivierungsenthalpie mit Mutationsraten für Phenyloxirane aus der Literatur für das Bakterium E. coli zeigt, dass reaktivere Verbindungen auch mehr Mutationen verursachen und eine mathematische Beziehung zwischen der Mutationsrate und der

Tabelle 9

Gleichung	A	B	D	E	r
24		0,322		0,111	0,263
25			5,621	-0,081	0,460
Korrelation mit $\sigma$					
26	-1,603			0,313	-0,848
27	-1,568	0,293	1,478	0,088	0,904
Korrelation mit $\sigma^+$					
28	-1,351			0,227	-0,871
29	-1,318	0,265	0,372	0,089	0,900
Korrelation mit $\Delta\Delta H^\ddagger$					
30	-0,010			0,157	-0,929
31	-0,011	0,193	0,307	0,088	0,940

Tabelle 9: Multiple Regressionsanalyse, Parameter entsprechen denen in Gleichung (23)

Geschwindigkeit der Reaktion besteht. Diese Quantitative Struktur Aktivitäts-Beziehung (QSAB) für diesen Effekt erlaubt nun eine deutlich bessere Voraussage von Mutationsraten für eine Vielzahl von Verbindungen, ohne dass man weitere experimentelle Messungen durchführen muss. Dies kann einen erheblichen Einfluss auf die Sicherheit im Labor sowie die Produktivität der Pharmaforschung und letztendlich auf die Kosten von neuen Medikamenten haben.

## Dank

Mein Dank gilt der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, die es mir ermöglichte, diese Versuche durchzuführen. Mein besonderer Dank für die aktive Unterstützung meiner Idee und wertvollen Diskussionen gilt vor allem Dr. Stefan Bartoschek, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Abteilung Chemical Sciences, Frankfurt am Main. Für die Betreuung im Labor sowie die Bereitstellung der Reagenzien und Geräte möchte ich mich bei Heike Stump-Neuhaus bedanken, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Abteilung Chemical Sciences, Frankfurt am Main. Meiner Chemielehrerin Gabi Heidenfelder danke ich vor allem für die Bereitschaft, sich im Rahmen meiner Facharbeit mit dieser Thematik auseinanderzusetzen und damit diese Arbeit erst zu ermöglichen.

## Literatur

- [1] P. Sykes, Reaktionsmechanismen der organischen Chemie, 9. Aufl., VCH, Weinheim, 2001, S. 25 – 29.
- [2] F. A. Carey, R. J. Sundberg, Organische Chemie 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 2004, S. 247 – 253.
- [3] J. Shorter, Chemie in unserer Zeit 1985, 19, 197 – 208.
- [4] E. Fanghägel, Organikum, 22. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim 2004, S.163 – 165.
- [5] F. A. Carey, R. J. Sundberg, Organische Chemie, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 2004, S. 190 –198.
- [6] F. A. Carey, R. J. Sundberg, Organische Chemie 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 2004, S.177 – 190.
- [7] P. Keusch, „Demonstrations- und Praktikumsexperimente: Eyring-Gleichung“, [http://www.uni-regensburg.de/Fakultaeten/nat\\_Fak\\_IV/Organische\\_Chemie/Didaktik/Keusch/eyr.htm](http://www.uni-regensburg.de/Fakultaeten/nat_Fak_IV/Organische_Chemie/Didaktik/Keusch/eyr.htm), 15.5. 2006.
- [8] P. Keusch, „Demonstrations- und Praktikumsexperimente: Reaktionskinetik: Hydrolyse tertiärer Butylhalogenide – eine Reaktion erster Ordnung“, [http://www.uniregensburg.de/Fakultaeten/nat\\_Fak\\_IV/Organische\\_Chemie/Didaktik/Keusch/chembox\\_tert\\_buhal\\_ac.htm](http://www.uniregensburg.de/Fakultaeten/nat_Fak_IV/Organische_Chemie/Didaktik/Keusch/chembox_tert_buhal_ac.htm), 15.5.2006.
- [9] P. Keusch, „Demonstrations- und Praktikumsexperimente: Chemische Kinetik, Geschwindigkeitsgesetze, Arrhenius-Gleichung, Experimente“, [http://www.uniregensburg.de/Fakultaeten/nat\\_Fak\\_IV/Organische\\_Chemie/Didaktik/Keusch/Kinetik.htm](http://www.uniregensburg.de/Fakultaeten/nat_Fak_IV/Organische_Chemie/Didaktik/Keusch/Kinetik.htm), 15.5.2006.
- [10] S. Hammon, J. K. Kochi, J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 3445 – 3451.
- [11] P. Sykes, Reaktionsmechanismen der organischen Chemie, 9. Aufl., VCH, Weinheim, 2001, S. 105 – 106.
- [12] R. C. Weast, Handbook of Chemistry and Physics, 60. Aufl., CRC Press, Boca Raton 1979, S. F216.
- [13] F. A. Carey, R. J. Sundberg, Organische Chemie 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 2004, S.16.
- [14] P. Sykes, Reaktionsmechanismen der organische Chemie, 9. Aufl., VCH, Weinheim, 2001, S. 30.
- [15] K. Sugiura, M. Goto, Chem. Biol. Interactions 1981, 35, 71 – 91.
- [16] K. Sugiura, S. Yamanaka, M. Goto, Chemsphere, 1978, 9, 737 – 742.
- [17] L. P. Hammett, Physikalische Organische Chemie 1. Aufl., Akademie Verlag, Berlin, 1976, S. 364.
- [18] Molinspiration, zu finden unter <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>, 15.6.2007.
- [19] J. M. Roddriguez, M. Ruiz Montoya, Mut. Research, 1994, 304, 261 – 264.