

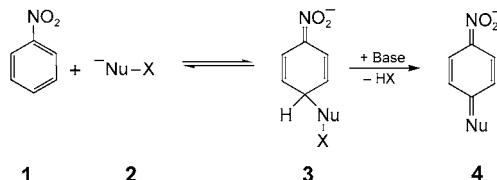
## Stellvertretende Substitutionen

### Direkte Beobachtung der Zwischenstufe bei stellvertretenden (vicarious) nucleophilen Substitutionen von Wasserstoff<sup>\*\*</sup>

Tadeusz Lemek,\* Mieczysław Mąkosza,  
David S. Stephenson und Herbert Mayr\*

In memoriam Janusz Baran

Die stellvertretende (engl. vicarious) nucleophile Substitution hat sich als allgemein anwendbare Methode für den direkten Austausch von Wasserstoff an elektronenarmen Arenen erwiesen.<sup>[1]</sup> Wie in Schema 1 gezeigt wird, wurde postuliert, dass die Reaktion über energetisch hochliegende  $\sigma^H$ -Addukte **3** als Zwischenstufen verläuft.<sup>[2]</sup> Abhängig von den Reagentien und den Reaktionsbedingungen kann entweder die nucleophile Addition (Bildung von **3**) oder die 1,2-Eliminierung (Bildung von **4**) geschwindigkeitsbestimmend sein.<sup>[2b]</sup>



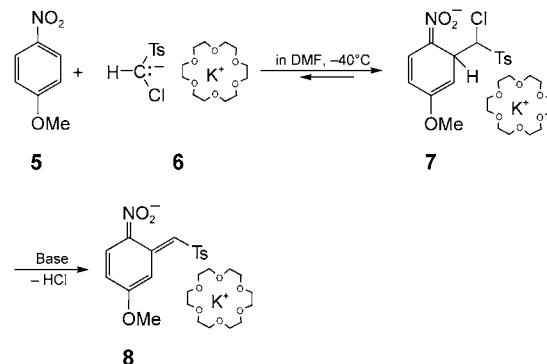
**Schema 1.** Stellvertretende nucleophile Substitution von Wasserstoff.<sup>[1]</sup>

Dieser Mechanismus ist im Einklang mit allen bisher vorliegenden experimentellen Ergebnissen, z. B. mit Substituenten-Effekten,<sup>[2a]</sup> kinetischen Isotopen-Effekten,<sup>[2b,c]</sup> der Abhängigkeit von den Abgangsgruppen<sup>[2d,e]</sup> usw.; jedoch wurden  $\sigma^H$ -Addukte allgemein als kurzlebige Intermediate dieser Reaktionen angesehen,<sup>[2a]</sup> die bislang nie direkt beobachtet worden sind.<sup>[3]</sup>

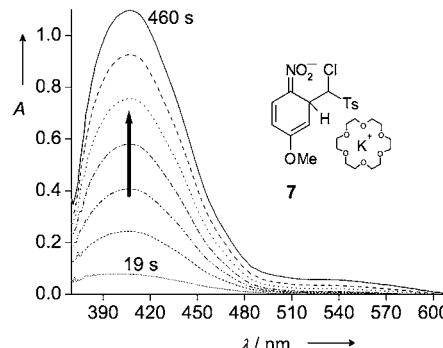
Wir berichten nun erstmals von der UV/Vis- und NMR-spektroskopischen Beobachtung von  $\sigma^H$ -Addukten aus einem  $\alpha$ -Halogen-substituierten Carbanion und Mononitro-substituierten Benzolderivaten. Dadurch ist es uns möglich, die Einzelschritte der stellvertretenden nucleophilen Substitution

von Wasserstoff zu verfolgen und die Geschwindigkeiten der Additions-Schritte zu bestimmen.

Nucleophile Addition: Die Zugabe von 4-Nitroanisol (**5**) zu farblosen Lösungen von 7–50 Äquivalenten des Carbanions **6**,<sup>[4]</sup> dem am besten untersuchten Carbanion bei stellvertretenden nucleophilen Substitutionen (Schema 2), führt zur Bildung eines gelben Produkts mit  $\lambda_{\text{max}} = 408 \text{ nm}$  (Abbildung 1). Da die Intensität der Endabsorption nicht von der Konzentration von **6** abhängt, muss die Umsetzung von **5** zum  $\sigma^H$ -Addukt **7** vollständig sein.



**Schema 2.** Stufenweise Entstehung von **8** durch stellvertretende nucleophile Substitution bei der Umsetzung des Chlor-4-tolylsulfonylmethyl-Anions **6** mit 4-Nitroanisol (**5**).



**Abbildung 1.** Bildung des  $\sigma^H$ -Addukts **7** aus **6** (0.01 M) und **5** ( $2 \times 10^{-4} \text{ M}$ ) in DMF bei  $-40^\circ\text{C}$ .

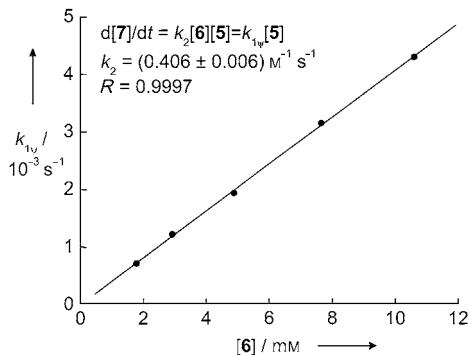
Wurden die Reaktionen unter Bedingungen pseudo-erster Ordnung ausgeführt ( $[6]_0 \gg [5]_0$ ), ergaben die Auftragungen von  $\ln(A_\infty - A_t)$  gegen  $t$  lineare Beziehungen, die auf eine Kinetik erster Ordnung bezüglich des Arens hinweisen. Aus den Steigungen dieser Korrelationen wurden die Geschwindigkeitskonstanten pseudo-erster Ordnung  $k_{1,\psi}$  abgeleitet, deren Auftragung gegen **6** die Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung  $k_2$  lieferte (Abbildung 2).

Um die Identität der  $\sigma^H$ -Zwischenstufe abzusichern, wurde die Reaktion von **5** mit **6** auch NMR-spektroskopisch untersucht. Eine 0.02 M Lösung von **7** wurde hergestellt, indem nacheinander äquimolare Mengen von  $t\text{BuOK}$  und **5** in  $[\text{D}_8]\text{THF}$  gelöst und zu einer auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von  $\text{TsCH}_2\text{Cl}$  und  $[\text{K}^{+}\text{K}^{+}]$  in  $[\text{D}_8]\text{THF}$  gegeben wurden. Das anschließend bei  $-40^\circ\text{C}$  aufgenommene  $^1\text{H-NMR}$ -Spek-

[\*] Dr.-Ing. T. Lemek, Prof. Dr. H. Mayr, Dr. D. S. Stephenson  
Department Chemie  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Butenandtstraße 5–13 (Haus F), 81377 München (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-2180-77717  
E-mail: tadeusz.lemek@cup.uni-muenchen.de  
herbert.mayr@cup.uni-muenchen.de

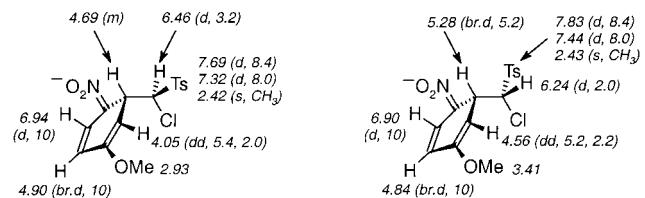
Prof. Dr. M. Mąkosza  
Institute of Organic Chemistry  
Polish Academy of Sciences  
Kasprzaka 44, 01-224 Warszawa (Polen)

[\*\*] Wir danken der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Stipendium (T.L.) sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.



**Abbildung 2.** Geschwindigkeitskonstanten pseudo-erster Ordnung für die Additionsreaktion von **5** an **6** in DMF bei  $-40^{\circ}\text{C}$  ( $[\mathbf{6}]_0 \gg [\mathbf{5}]_0$ ).

trum (400 MHz) zeigte die Anwesenheit von zwei Diastereomeren in einem Verhältnis von 1:3, denen vorläufig die in Schema 3 gezeigten Molekülstrukturen zugeordnet werden. Die Struktur des hauptsächlich gebildeten Diastereomers konnte durch ein  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum weiter untermauert werden.<sup>[5]</sup>



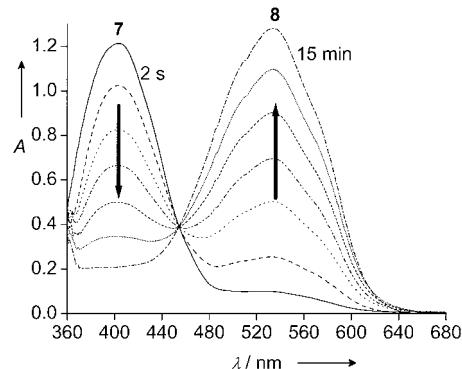
**7**, Nebendiastereoisomer

**7**, Hauptdiastereoisomer

**Schema 3.**  $^1\text{H}$ -NMR-chemische Verschiebungen des 1:3-Gemisches der beiden Diastereomere von **7**, wie sie durch COSY-Experimente zugeordnet wurden ( $-40^{\circ}\text{C}$ ,  $[\mathbf{D}_8]\text{THF}$ ,  $\delta$  [ppm], in Klammern:  $J$  [Hz]).

**Eliminierung:** Wird eine DMF-Lösung von **7** bei  $-40^{\circ}\text{C}$  aus **5** ( $2 \times 10^{-4} \text{ M}$ ) und einem Überschuss von **6** ( $5 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) hergestellt, zeigen die UV/Vis-Spektren ein langsames Abfallen der Absorption von **7** bei  $\lambda_{\max} = 408 \text{ nm}$  ( $< 10\%$  innerhalb von 30 min), das vom Auftreten einer neuen Absorptionsbande bei  $\lambda_{\max} = 534 \text{ nm}$  begleitet wird und auf die in Schema 2 formulierte Eliminierung **7** → **8** zurückzuführen ist. Der kleine Wert der Absorption bei  $\lambda = 534 \text{ nm}$  in Abbildung 1 zeigt, dass diese Folgereaktion während der Bildung von **7** aus **5** und **6** praktisch vernachlässigt werden kann.

Übereinstimmend mit früheren Untersuchungen,<sup>[2b]</sup> lässt sich die Umwandlung von **7** in **8** durch den Zusatz weiterer Basen beschleunigen, z.B. mit *t*BuOK, der Standard-Base bei stellvertretenden nucleophilen Substitutionen im präparativen Maßstab. Abbildung 3 verdeutlicht, dass **7** und **8** vergleichbare Absorptionskoeffizienten bei  $\lambda_{\max}$  der beiden Ionen haben. Die Beobachtung eines isobestischen Punkts belegt, dass keine weiteren langlebigen Zwischenstufen beteiligt sind. Weil die Geschwindigkeit der Umwandlung von **7** in **8** nicht linear mit der *t*BuOK-Konzentration zunimmt,



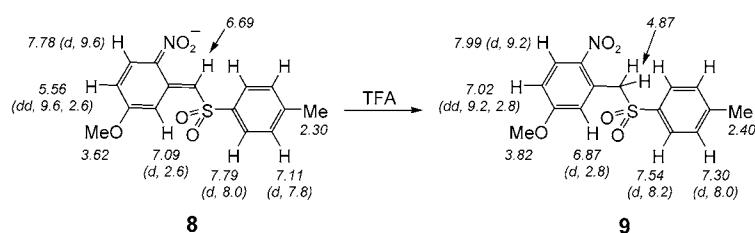
**Abbildung 3.** Bildung des Anions **8** durch Behandlung des  ${}^{\text{oH}}$ -Addukts **7** ( $2 \times 10^{-4} \text{ M}$ ) mit *t*BuOK ( $2 \times 10^{-2} \text{ M}$ ) (DMF,  $-40^{\circ}\text{C}$ ). Die Farbe des Reaktionsgemisches ändert sich von Gelb nach Violett.

wurden Geschwindigkeitskonstanten für diesen Schritt nicht bestimmt.

Die NMR-spektroskopische Untersuchung der Umwandlung von **7** in **8** zeigte, dass sich die beiden Diastereomere unterschiedlich verhalten. Beim Erwärmen einer  $0.02 \text{ M}$  Lösung des [18]Krone-[6]-K $^+$ -Salzes von **7** in  $[\mathbf{D}_8]\text{THF}$  auf  $-20^{\circ}\text{C}$  wurde das langsame Verschwinden der Signale des Nebendiastereomers von **7** und die Bildung von **8** beobachtet, während die Signale des Hauptdiastereomers von **7** unverändert blieben. Die Umwandlung beider Diastereomere von **7** in **8** wurde erreicht, indem **7** bei ca.  $-40^{\circ}\text{C}$  mit einem Überschuss an *t*BuOK versetzt und das Gemisch dann auf Raumtemperatur erwärmt wurde.

Während eine *anti*-Eliminierung von HCl das Nebendiastereomer von **7** direkt in das *E*-Isomer von **8** umwandelt, sollte das Hauptdiastereomer von **7** durch *anti*-Eliminierung das entsprechende *Z*-Isomer von **8** liefern. Es ist nicht klar, ob die ausschließliche Bildung des *E*-Isomers von **8** durch eine Stereoisomerisierung auf der Stufe von **7** (durch Deprotonierung-Protonierung von **7** an der CHCl-Position) verursacht wird oder ob eine Basen-induzierte Isomerisierung des *Z*-Isomers von **8** in das thermodynamisch günstigere *E*-Isomer von **8** vorliegt. Eine Stereomutation der beiden Stereoisomeren von **7** durch eine Retroaddition ( $\rightarrow \mathbf{5} + \mathbf{6}$ ) lässt sich aufgrund der Tatsache ausschließen, dass die Bildung von **8** aus dem Hauptstereoisomer von **7** eine hohe Konzentration an Base erfordert.

Die Behandlung der violetten Lösung von **8** mit Trifluoressigsäure (TFA) führt zur Bildung von **9**, dessen Spektren mit Angaben in der Literatur übereinstimmen (Schema 4).<sup>[6]</sup>



**Schema 4.**  $^1\text{H}$ -NMR-chemische Verschiebungen des Benzylanions **8** und seines Protonierungsprodukts **9** (in  $[\mathbf{D}_8]\text{THF}$ ).

Dass die gleiche Reaktionssequenz, nämlich die quantitative Bildung eines  $\sigma^H$ -Addukts mit nachfolgender langsamer HCl-Eliminierung, auch bei der Reaktion von **6** mit 4-Bromnitrobenzol beobachtet wurde, belegt eindeutig, dass im Unterschied zur akzeptierten Auffassung<sup>[2a]</sup> die zunächst gebildeten  $\sigma^H$ -Addukte häufig keine hochenergetischen Zwischenstufen sind, sondern normalerweise durch exergone Reaktionen aus den  $\alpha$ -Halogencarbanionen und Nitroarenen gebildet werden.

Ein eingegangen am 7. März 2003 [Z51352]

**Stichwörter:** Aromatische Substitutionen · Carbanionen · Eliminierungen · Nucleophile Substitutionen · Reaktionskinetik

- 
- [1] a) M. Mąkosza, J. Winiarski, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 282–289; b) M. Mąkosza, *Synthesis* **1991**, *103*–111; c) M. Mąkosza, *Pol. J. Chem.* **1992**, *66*, 3–23; d) M. Mąkosza, *Chem. Unserer Zeit* **1996**, *30*, 134–140; e) M. Mąkosza, *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 491–503; f) M. Mąkosza, K. Wojciechowski, *Liebigs Ann.* **1997**, *1805*–1816; g) F. Terrier, *Nucleophilic Aromatic Displacement: The Influence of the Nitro Group*, VCH, New York, **1991**; h) O. N. Chupakin, V. N. Charushin, H. C. van der Plas, *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*, Academic Press, San Diego, **1994**; i) S. Ostrowski, *Pol. J. Chem.* **2001**, *75*, 1661–1687; j) O. V. Donskaya, G. V. Dolgushin, V. A. Lopyrev, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 371–383; Khim. Geterotsikl. Soedin. **2002**, 435–449.
  - [2] a) M. Mąkosza, A. Kwast, *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 341–349; b) M. Mąkosza, T. Lemek, A. Kwast, F. Terrier, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 394–400; c) T. Glinka, M. Mąkosza, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3860–3861; d) S. Ostrowski, M. Mąkosza, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1721–1726; e) M. Mąkosza, T. Ziobrowski, M. Serebriakov, A. Kwast, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4739–4750.
  - [3] Zu Reaktionen von Carbanionen, die Abgangsgruppen enthalten, mit stark elektrophilen Arenen unter Bildung stabiler  $\sigma^H$ -Addukte, die keine  $\beta$ -Eliminierung eingehen, siehe: a) G. P. Stahly, B. C. Stahly, J. R. Maloney, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 690–692; b) G. P. Stahly, *J. Fluorine Chem.* **1989**, *45*, 431–433; c) S. Ostrowski, M. Mąkosza, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *367*, 95–100; d) P. Müller, G. Bernardinelli, S. Motallebi, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1242–1249; siehe auch: e) F. Terrier, R. Goumont, M. J. Pouet, J. C. Halle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1629–1637.
  - [4] Das Carbanion **6** ( $\lambda_{\max} = 317$  nm) wird augenblicklich generiert (< 0.1 s), wenn eine Lösung von *t*BuOK (0.2 mmol) in THF (0.8 mL) zu einer auf –40 °C gekühlten Mischung aus 1 Äquivalent Chlormethyl-4-tolylsulfon und 1 Äquivalent [18]Krone-[6] in DMF (20 mL) gegeben wird.
  - [5]  $^{13}\text{C}$ -NMR ([D<sub>8</sub>]THF, 100.7 MHz):  $\delta = 21.77$  (q, CH<sub>3</sub>), 41.98 (d), 54.56 (q, OCH<sub>3</sub>), 74.09 (d), 87.99 (d), 109.59 (d), 113.27 (s), 127.13 (d), 129.68 (d), 130.67 (d), 136.73 (s), 145.92 (s), 157.97 ppm (s).
  - [6] a) W. Verboom, E. O. H. Orlemans, H. J. Berga, H. W. Scheltinga, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5053–5064; b) M. Mąkosza, Z. Wróbel, *J. Prakt. Chem.* **1992**, *334*, 131–134.
-