

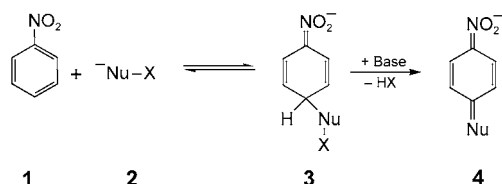
Stellvertretende Substitutionen

Direkte Beobachtung der Zwischenstufe bei stellvertretenden (vicarious) nucleophilen Substitutionen von Wasserstoff**

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.^[1] Wie in Schema 1 gezeigt wird, wurde postuliert, dass die Reaktion über energetisch hochliegende σ^H -Addukte **3** als Zwischenstufen verläuft.^[2] 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.^[2b]



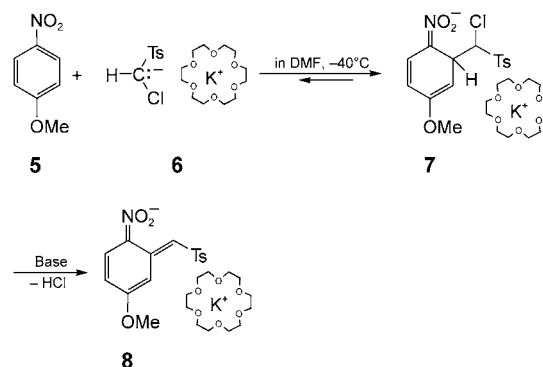
Schema 1. Stellvertretende nucleophile Substitution von Wasserstoff.^[1]

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

Wir berichten nun erstmals von der UV/Vis- und NMR-spektroskopischen Beobachtung von σ^H -Addukten aus einem α -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**,^[4] dem am besten untersuchten Carbanion bei stellvertretenden nucleophilen Substitutionen (Schema 2), führt zur Bildung eines gelben Produkts mit $\lambda_{\max} = 408$ nm (Abbildung 1). Da die Intensität der Endabsorption nicht von der Konzentration von **6** abhängt, muss die Umsetzung von **5** zum σ^H -Addukt **7** vollständig sein.



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

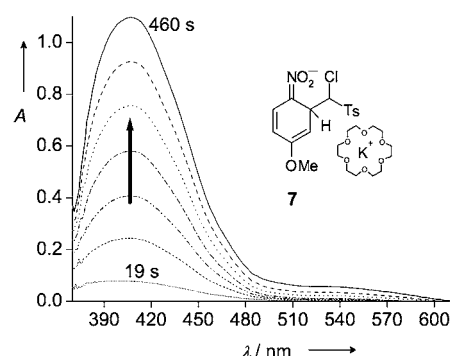


Abbildung 1. Bildung des σ^H -Addukts **7** aus **6** (0.01 M) und **5** (2×10^{-4} M) in DMF bei -40°C .

Wurden die Reaktionen unter Bedingungen pseudo-erster Ordnung ausgeführt ($[6]_0 \gg [5]_0$), ergaben die Auftragsungen 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 σ^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*BuOK und **5** in $[D_8]$ THF gelöst und zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von TsCH_2Cl und $[18]\text{Krone-6}$ in $[D_8]\text{THF}$ gegeben wurden. Das anschließend bei -40°C aufgenommene ^1H -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.

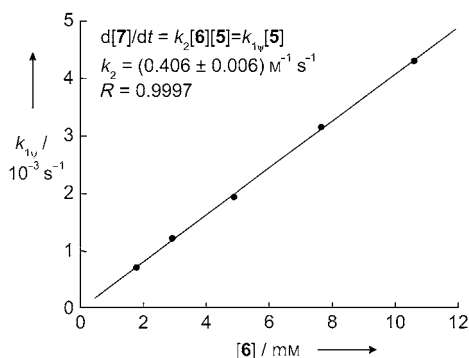
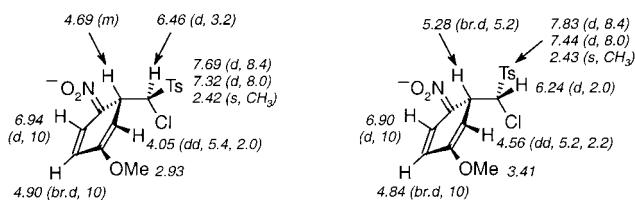


Abbildung 2. Geschwindigkeitskonstanten pseudo-erster Ordnung für die Additionsreaktion von **5** an **6** in DMF bei -40°C ($[6]_0 \gg [5]_0$).

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}C -NMR-Spektrum weiter untermauert werden.^[5]



7, Nebendiastereoisomer

7, Hauptdiastereoisomer

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

Eliminierung: Wird eine DMF-Lösung von **7** bei -40°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 $\lambda_{\text{max}} = 408\text{ nm}$ ($< 10\%$ innerhalb von 30 min), das vom Auftreten einer neuen Absorptionsbande bei $\lambda_{\text{max}} = 534\text{ nm}$ begleitet wird und auf die in Schema 2 formulierte Eliminierung **7** \rightarrow **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,^[2b] 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 λ_{max} der beiden Ionen haben. Die Beobachtung eines isobestischen Punktes 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,

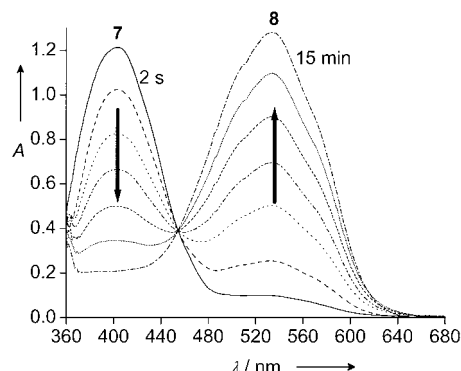


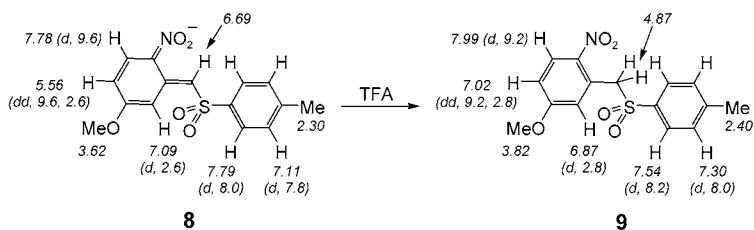
Abbildung 3. Bildung des Anions **8** durch Behandlung des σ^{H} -Addukts **7** ($2 \times 10^{-4}\text{M}$) mit *t*BuOK ($2 \times 10^{-2}\text{M}$) (DMF, -40°C). Die Farbe des Reaktionsgemischs ändert sich von Gelb nach Violett.

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 0.02M Lösung des $[\text{18}]\text{Krone-[6]-K}^+$ -Salzes von **7** in $[\text{D}_8]\text{THF}$ auf -20°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°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 Stereoisomere von **7** durch eine Retroaddition ($\rightarrow \text{5} + \text{6}$) 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).^[6]



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

Dass die gleiche Reaktionssequenz, nämlich die quantitative Bildung eines σ^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^[2a] die zunächst gebildeten σ^H -Addukte häufig keine hochenergetischen Zwischenstufen sind, sondern normalerweise durch exergone Reaktionen aus den α -Halogenocarbanionen und Nitroarenen gebildet werden.

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 σ^H -Addukte, die keine β -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}C -NMR ($[\text{D}_8]\text{THF}$, 100.7 MHz): $\delta = 21.77$ (q, CH_3), 41.98 (d), 54.56 (q, OCH_3), 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.