

Elektrophile Alkylierungen in neutralen wässrigen oder alkoholischen Lösungen^{**}

Matthias Hofmann, Nathalie Hampel, Tanja Kanzian und Herbert Mayr*

Professor Johann Mulzer zum 60. Geburtstag gewidmet

Friedel-Crafts-Alkylierungen und mechanistisch verwandte Reaktionen wie *tert*-Alkylierungen von Silylenolethern oder Alkoxyalkylierungen von Allylsilanen und Enolethern werden üblicherweise von Lewis-Säuren in inertnen Lösungsmitteln induziert.^[1] Führt man solche Reaktionen in wässrigen oder alkoholischen Lösungen durch, werden gewöhnlich Brönsted- oder nichthydrolysierbare Lewis-Säuren verwendet, um niedrige Gleichgewichtskonzentrationen von Carbokationen zu erzeugen.^[2] Basische oder auch neutrale wässrige oder alkoholische Lösungen wurden für solche Umsetzungen als ungeeignet angesehen, da Wasser und Alkohole intuitiv als starke Nucleophile eingeschätzt werden, die die Intermediate von S_N1 -Reaktionen sofort abfangen und π -Nucleophilen keine Möglichkeit lassen, mit den kurzlebigen Carbokationen zu reagieren.

In zahlreichen Veröffentlichungen haben wir gezeigt, dass die Reaktionen von Carbokationen mit Nucleophilen durch Gleichung (1) beschrieben werden können.^[3-5] Hierbei ist k eine Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung ($\text{Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}$) oder erster Ordnung (s^{-1}) bei 20°C, s ein Nucleophil-spezifischer Steigungsparameter, N (oder N_1) der Nucleophilieparameter und E der Elektrophilieparameter.

$$\lg k = s(N + E) \quad (1)$$

Kürzlich bestimmten wir die Nucleophilieparameter N_1 einiger Lösungsmittel^[6] (Abbildung 1, rechts) und verglichen sie mit Nucleophilieparametern N von π -Systemen, die wir bereits früher^[3,4] veröffentlicht hatten (Abbildung 1, links). Bezieht man sich auf 1M Lösungen der π -Nucleophile, lassen sich die Geschwindigkeitskonstanten erster und zweiter Ordnung, die mit Gleichung (1) aus N_1 bzw. N berechnet wurden, direkt miteinander vergleichen (Geschwindigkeitskonstante pseudo-erster Ordnung $k_{1\psi} = k[\text{Nucleophil}]_0$). Wir hatten daher erwartet, dass solvolytisch erzeugte Carbokationen

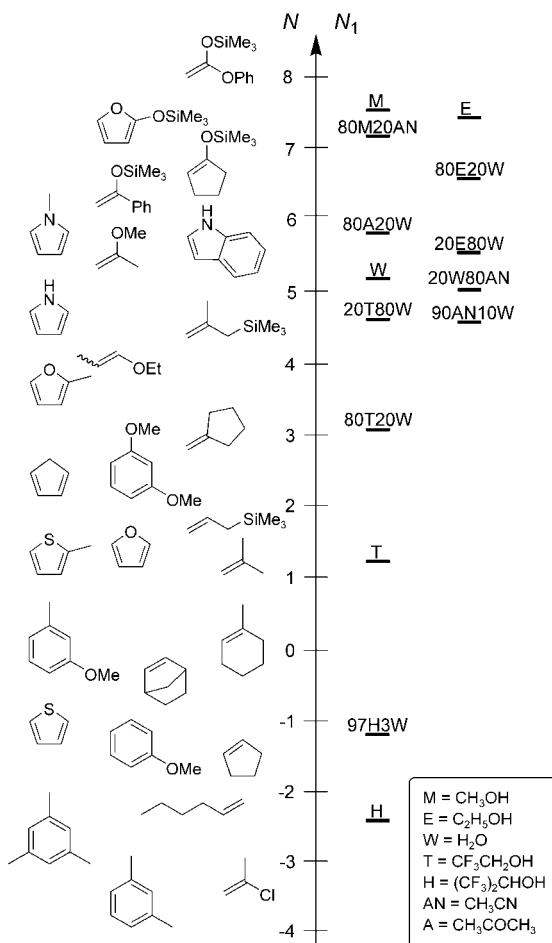
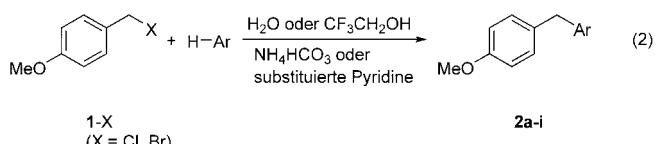


Abbildung 1. Vergleich der Nucleophilieparameter N_1 von Lösungsmitteln mit den N -Parametern typischer π -Systeme. Lösungsmittelgemische sind in Vol.-% angegeben, z.B. 80A20W = 80% Aceton/20% Wasser.

dann von π -Nucleophilen^[6] (z.B. 1M Alkenen oder Arenen) abgefangen werden, wenn N des entsprechenden π -Nucleophils größer ist als N_1 des betreffenden Lösungsmittels und somit in einer grafischen Darstellung wie Abbildung 1 oberhalb des Solvens steht. Wir berichten nun über eine experimentelle Bestätigung dieser Vorhersage und bereiten damit die Grundlagen für eine neue Methodik in der Friedel-Crafts-Chemie.^[7]

Um den Reaktivitätsbereich von Nucleophilen abzustecken, haben wir die Reaktionen von 4-Methoxybenzylhalogeniden (1-X) mit Arenen und Enolethern in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht. Tabelle 1 zeigt, dass elektrophile aromatische Substitutionen von Arenen (1M Lösungen) mit 4-Methoxybenzylhalogeniden [Gl. (2)] immer dann gelingen, wenn N der Arene größer ist als N_1 des Solvens. Die Bildung



[*] Dipl.-Chem. M. Hofmann, N. Hampel, T. Kanzian, Prof. Dr. H. Mayr
Department Chemie und Biochemie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5-13 (Haus F), 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-77717
E-mail: herbert.mayr@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung sowie Dr. G. Remennikov und Dipl.-Chem. M. Westermaier für die Synthese der Verbindungen 4c und 4f.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

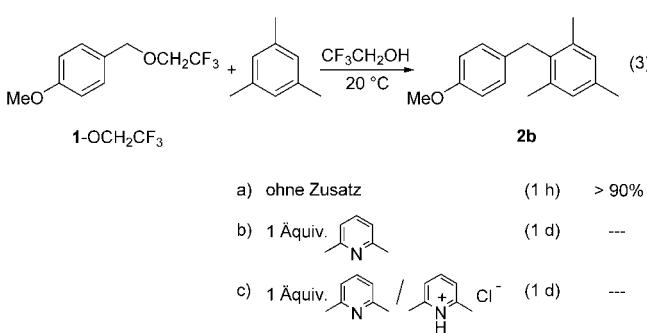
Tabelle 1: Reaktionen von 4-Methoxybenzylhalogeniden (1-X) mit Arenen [nach Gl. (2)].

H-Ar	N	Produkt (R=4- CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂)	X	Solvans	Base	Ausb. [%]
	-3.54		Cl	H	NH ₄ HCO ₃	47
					NH ₄ HCO ₃	66
					2,6-Lutidin	+[^b]
	ca. -2.6		Cl	H	NH ₄ HCO ₃	85
					NH ₄ HCO ₃	88
					2,6-Lutidin	79
	-1.18		Cl	H	NH ₄ HCO ₃	77
					NH ₄ HCO ₃	86
					2,6-Lutidin	+[^b]
	0.13		Br	T	NH ₄ HCO ₃	97
	1.26		Cl	T	2-Chlorpyridin	84
	2.48		Cl	T	2,6-Lutidin	91
					–	84
					NH ₄ HCO ₃	+[^b]
	ca. 4		Cl	T	2,6-Lutidin	88
					Br	90AN10W
					NH ₄ HCO ₃	65
	5.80		Br	80A20W	NH ₄ HCO ₃	75
	5.85		Br	80A20W	NH ₄ HCO ₃	70

[a] Enthält Spuren von 1,2,3-substituiertem Produkt. [b] Quantitative Umsetzung, bestimmt durch GC-MS. [c] Enthält Spuren von 1,2-substituiertem Produkt. [d] Isoliert als Regioisomerengemisch. [e] Enthält 7% 1,2,3-substituiertes Produkt. [f] Enthält 17% des entsprechenden 2-Isomers. [g] Enthält 21% des entsprechenden 3-substituierten Produkts.

von **2a-d** in 2,2,2-Trifluorethanol (T) zeigt, dass Abfangreaktionen mit π -Nucleophilen auch dann gelingen, wenn der *N*-Parameter des π -Systems geringfügig kleiner ist als *N*₁ des Lösungsmittels.

Kann die Entstehung der Produkte **2a-d** in 2,2,2-Trifluorethanol durch Folgereaktionen eines zunächst gebildeten Trifluorethylethers **1-OCH₂CF₃** mit den Arenen erklärt werden? Die Reaktion von **1-OCH₂CF₃** mit Mesitylen in 2,2,2-Trifluorethanol bei Raumtemperatur führte zur vollständigen Umsetzung zu **2b** [Gl. (3a)]. Da jedoch in Gegenwart von 2,6-Lutidin keine Reaktion stattfand [Gl. (3b,c)],

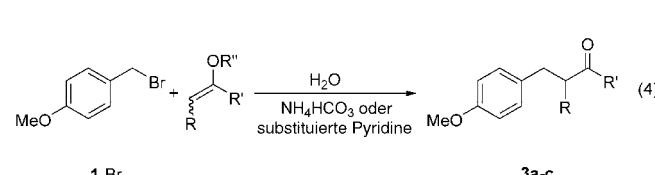


müssen die Produkte, die in Gegenwart einer Base isoliert wurden (Tabelle 1), als Ergebnis kinetischer Kontrolle entstanden sein. Wir folgern daher, dass das 4-Methoxybenzylkation in 2,2,2-Trifluorethanol schneller mit Mesitylen als mit dem Lösungsmittel reagiert.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Nucleophilie von π -Systemen in protischen Lösungsmitteln deutlich ansteigt – im Widerspruch zu früheren Befunden, wonach die Geschwindigkeiten der Reaktionen von Carbokationen mit Olefinen nur geringfügig von der Polarität des Lösungsmittels beeinflusst werden [$k(\text{CH}_3\text{NO}_2)/k(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 4$].^[8] Da das Diphenylmethylkation, das eine ähnliche Elektrophilie wie das 4-Methoxybenzylkation aufweist,^[9] nicht mit *m*-Xylol oder Mesitylen reagierte, wenn es aus Diphenylmethylchlorid in 2,2,2-Trifluorethanol in Gegenwart dieser Arene erzeugt wurde, ist der Einfluss des Lösungsmittels auf diese Reaktionen noch unklar.

Vereinigt man 4-Methoxybenzylbromid (**1-Br**) mit 1-Methylpyrrol ohne Lösungsmittel oder in Acetonitril, wird **2i** (neben einer Reihe weiterer Produkte) viel langsamer gebildet als bei der Umsetzung in Gegenwart von Wasser und Base (Tabelle 1). Weniger nucleophile Arene wie 2-Methylfuran, das in 90-proz. wässrigem Acetonitril (90AN10W) das Produkt **4e** in 68% Ausbeute ergibt (siehe unten), reagieren in reinem Acetonitril dagegen nicht mit **1-Br**.

Die Isolierung der Carbonylverbindungen **3a** und **3b** aus den Reaktionen von 4-Methoxybenzylbromid mit Alkylenolethern zeigt, dass die Enolether in 90-proz. wässrigem Acetonitril schneller mit dem 4-Methoxybenzylkation reagieren als Wasser [Gl. (4), Tabelle 2], während Wasser unter den gleichen Bedingungen schneller mit den dabei gebildeten



α -Alkoxykarbeniumionen reagiert. Diese Umkehr der Selektivität kann durch die geminale Wechselwirkung der beiden Sauerstoff-Substituenten in den Halbacetalen erklärt werden,

Tabelle 2: Reaktionen von 4-Methoxybenzylbromid (1-Br) mit Enolethern [nach Gl. (4)].

Enolether	N	Produkt (R=4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂)	Solvans	Base	Ausb. [%]
	ca. 4		90AN10W	NH ₄ HCO ₃	60
	5.41		90AN10W	2,6-Lutidin	67
	6.22		90AN10W	NH ₄ HCO ₃	33

die aus α -Alkoxycarbeniumionen und Wasser gebildet werden (anomere Stabilisierung).^[10]

In einer dritten Versuchsreihe haben wir 2-Methylfuran als Nucleophil verwendet, um die Variationsbreite an einsetzbaren Elektrophilen zu bestimmen [Gl. (5), Tabelle 3]. Es

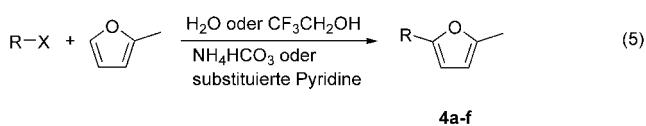


Tabelle 3: Reaktionen von S_N1-aktiven Substraten mit 2-Methylfuran [nach Gl. (5)].

R-X	Produkt (R=4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂)	Solvans	Base	Ausb. [%]
		T	2-Chlorpyridin	85
		T	2,6-Lutidin	70
		90AN10W	NH ₄ HCO ₃	48
		T	2,6-Lutidin	87
		T	2,6-Lutidin	74
		90AN10W	NH ₄ HCO ₃	73
		90AN10W	—	68
		90AN10W	NH ₄ HCO ₃	61

[a] Isoliert als Gemisch aus **4f** und dessen Allylisomer 2-Methyl-5-(1-phenylallyl)furan (84:16, NMR).

zeigte sich, dass eine große Vielfalt an S_N1-aktiven Substraten, vor allem Benzyl- und Allylhalogenide, für Friedel-Crafts-Reaktionen dieses Typs verwendet werden können. Derzeit untersuchen wir den Anwendungsbereich und die Grenzen dieser neuen Methodik.

Experimentelles

Allgemeines Syntheseprotokoll (am Beispiel von **4e**): 25 mL einer Lösung von 2-Methylfuran (2.05 g, 25.0 mmol) in 90-proz. wässrigem

Acetonitril (v/v) (90AN10W) und Ammoniumhydrogencarbonat (786 mg, 9.94 mmol) wurden bei Raumtemperatur unter Rühren tropfenweise mit 4-Methoxybenzylbromid (1.00 g, 4.97 mmol) versetzt. Nach 2 h wurde Wasser (20 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch mit Diethylether (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Pantan/Ether 7:1) gereinigt, wobei **4e** (737 mg, 73 %) in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten wurde.

Eingegangen am 27. Mai 2004

Stichwörter: Alkylierungen · Carbokationen · Friedel-Crafts-Reaktionen · S_N1-Reaktionen · Solvenseffekte

- [1] a) C. Friedel, J. M. Crafts, *J. Chem. Soc.* **1877**, 32, 725; b) G. A. Olah, *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Bde. 1 und 2, Wiley, New York, **1963–1964**; c) R. M. Roberts, A. A. Khalaf, *Friedel-Crafts Alkylation Chemistry: A Century of Discovery*, Marcel Dekker, New York, **1984**; d) R. Taylor, *Electrophilic Aromatic Substitution*, Wiley, New York, **1990**, S. 187–203; e) A. Hosomi, *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 200–206; f) I. Fleming, J. Dunogués, R. Smithers in *Organic Reactions* (Hrsg.: A. S. Kende), Wiley, New York, **1989**, S. 57–575; g) T. Mukaiyama, M. Murakami, *Synthesis* **1987**, 1043–1054; h) R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095–1120; i) M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* **1982**, 106, 1–54; j) *Lewis Acids in Organic Synthesis*, Bde. 1 und 2 (Hrsg.: H. Yamamoto), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [2] a) S. Kobayashi, K. Manabe, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 4094–4101; b) S. Kobayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15–27; c) A. Corma, H. Garcia, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4307–4365; d) U. M. Lindström, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2751–2772; e) J. P. Richard, *Biochemistry* **1998**, 37, 4305–4309.
- [3] Übersichtsartikel: a) H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 990–1010; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 938–957; b) H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9500–9512; c) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 66–77.
- [4] Zu Reaktionen mit neutralen C-Nucleophilen: a) B. Kempf, N. Hampel, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2209–2218; b) T. Bug, M. Hartnagel, C. Schlierf, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4068–4076.
- [5] Zu Reaktionen mit Anionen: a) R. Lucius, R. Loos, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 97–102; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 91–95; b) S. Minegishi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 286–295; c) T. Bug, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12980–12986; d) R. Loos, S. Kobayashi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14126–14132.
- [6] a) S. Minegishi, S. Kobayashi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5174–5181; b) B. Denegri, S. Minegishi, O. Kronja, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2353–2356; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2302–2305.

- [7] H. Mayr, M. Hofmann, S. Minegishi, N. Hampel, Deutsche Patentanmeldung 102004006785.6, **2004**.
- [8] H. Mayr, R. Schneider, C. Schade, J. Bartl, R. Bederke, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4446–4454.
- [9] R. A. McClelland in *Reactive Intermediate Chemistry* (Hrsg.: R. A. Moss, M. S. Platz, M. Jones, Jr.), Wiley, Hoboken, **2004**, S. 3–40.
- [10] a) P. von R. Schleyer, E. D. Jemmis, G. W. Spitznagel, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6393–6394; b) A. J. Kirby, I. V. Komarov, P. D. Wothers, N. Feeder, P. G. Jones, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 385–391; c) P. P. Graczyk, M. Mikolajczyk, *Top. Stereochem.* **1994**, *21*, 159–349; d) „The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects“: G. R. J. Thatcher (Hrsg.), *ACS Symp. Ser.* **1993**, *539*; e) E. Juaristi, G. Cuevas, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019–5087; f) S. O. N. Lill, G. Rauhut, E. Anders, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3143–3153.