

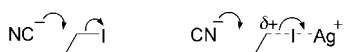
Reaktionsmechanismen

Die ambidente Reaktivität des Cyanid-Ions:
ein Versagen des HSAB-Prinzips**

Alexander A. Tishkov und Herbert Mayr*

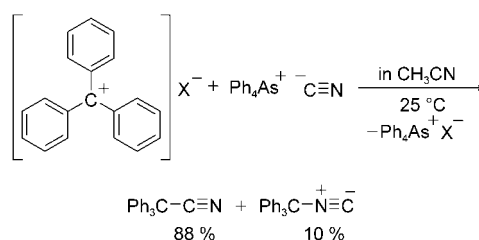
Professor Christoph Rüchardt zum 75. Geburtstag gewidmet

Die ambidente Reaktivität des Cyanid-Ions ist ein klassisches Beispiel zur Illustration der Anwendbarkeit der Klopman-Salem-Gleichung und des Prinzips harter und weicher Säuren und Basen (HSAB). Nach Fleming sind „Alkylhalogenide ... in einfachen S_N2 -Reaktionen weiche Elektrophile: Die Reaktion mit dem Cyanid-Ion wird also mit dem weichen Ende des Anions beginnen. In Gegenwart von Silber-Ionen (oder anderen Lewis-Säuren wie Zink- und Quecksilber-Ionen) wird die Ablösung des Halogenid-Ions vom Kohlenstoffatom erleichtert, und im Übergangszustand ist nunmehr die Ladungsentwicklung am zu substituierenden Kohlenstoffatom weiter fortgeschritten. Carbonium-Ionen sind harte Elektrophile, und es ist wieder nicht überraschend, dass jetzt das Cyanid-Ion mit seinem härteren Ende angreift, d. h. mit dem Stickstoffatom.“^[1]

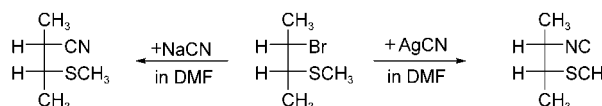


Vergleichbare Aussagen findet man in vielen Lehrbüchern, einschließlich der neuesten Auflage von Marchs *Organic Chemistry*.^[2] Obwohl auch Pearson auf die Probleme des HSAB-Prinzips bei der Erklärung der ambidenten Reaktivität des Cyanid-Ions hinwies,^[3] wurden experimentelle Befunde, die Zweifel an dieser Interpretation aufkommen ließen, größtenteils ignoriert. Nur wenig Beachtung fand beispielsweise der Befund von Songstad et al.,^[4a] dass Tritylchlorid und Tritylperchlorat mit nicht-assoziierten Cyanid-Ionen überwiegend Triphenylacetonitril und nur 10 % Isocyantriphenylmethan ergeben (Schema 1).

1985 berichteten Carretero und Ruano über die Retention der Konfiguration bei der Reaktion von *erythro*- und *threo*-2-Brom-3-(methylthio)butan (Schema 2) und fanden „the observed regioselectivity with both metal cyanides cannot be explained as variations in the hardness of the electrophilic



Schema 1. Reaktion von Tritylchlorid und -perchlorat mit Cyanid-Ionen nach Songstad et al.^[4a]



Schema 2. Reaktion von 2-Brom-3-(methylthio)butan mit Cyanid-Ionen nach Carretero und Ruano.^[4b]

carbon induced by the interactions between the metal cation and the halogen.“^[4b] Ihre eindeutige Schlussfolgerung, „that the reactions between alkyl halides and metal cyanides ... are not a good example for illustrating the Klopman-Salem equation“, wurde ebenfalls kaum beachtet.

Kürzlich berichteten wir, dass das HSAB-Prinzip die ambidente Reaktivität des Thiocyanat-Ions bei Alkylierungen nicht erklären kann, da sowohl harte Carbokationen wie auch weiche Alkylhalogenide bevorzugt den weichen Schwefel-Terminus angreifen.^[5] Nur wenn die Diffusionskontrolle erreicht wird, kann der Angriff des Carbokations am Stickstoff mit dem am Schwefel konkurrieren. Wir berichten nun, dass die Kenntnis der Grenze zur Diffusionskontrolle ebenfalls der Schlüssel zum Verständnis der ambidenten Reaktivität des Cyanid-Ions ist.

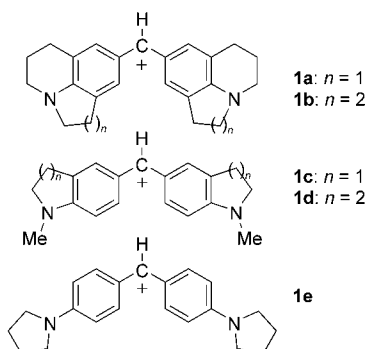
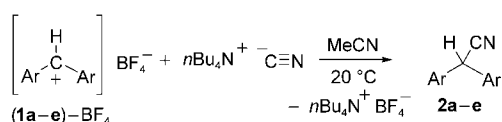
Schema 3 zeigt, dass die hoch stabilisierten Benzhydrylium-Ionen (**1a–e**)-BF₄ mit *n*Bu₄N⁺CN[−] in Acetonitril zu den entsprechenden Diarylacetonitrilen **2a–e** reagieren.^[6] Da eventuell entstandene Isocyanverbindungen reionisieren und anschließend die thermodynamisch stabileren Nitrile **2a–e** bilden würden, gibt der in Schema 3 abgebildete Reaktionsverlauf keinerlei Information über die Position des kinetisch bevorzugten Angriffs.^[7]

Die Behandlung von 3-Chlorphenyldiphenylmethylchlorid **1g**-Cl mit *n*Bu₄N⁺CN[−] liefert unter gleichen Bedingungen wie in Schema 3 ein Gemisch aus Nitril **2g** und Isonitril **3g**, wie die Absorptionen bei $\tilde{\nu}$ = 2240 (**2g**) und 2126 cm^{−1} (**3g**) im IR-Spektrum des Rohprodukts zeigen (Schema 4). Das Verhältnis **2g/3g** wurde aus den ¹H-NMR-Signalen der 2-H-Protonen der Chlor-substituierten Arenringe abgeleitet, die als Dubletts (J = 0.4 Hz) von Triplets (J = 2.0 Hz) aufspalten und durch Vergleiche mit den Spektren der reinen Verbindungen **2g** und **3g** zugeordnet werden können (Abbildung 1). Das analoge Experiment mit Tris-(3-chlorphenyl)methylbromid **1h**-Br zeigte eine Abnahme des Nitril/Isonitril-Verhältnisses (Schema 4, siehe auch Hintergrundinformationen). In Übereinstimmung mit früheren Berichten über die **3f**→**2f**-Umlagerung^[7a] verlaufen die Isomerisierungen **3g,h**→**2g,h** unter den gewählten Reaktionsbedingungen langsam, was

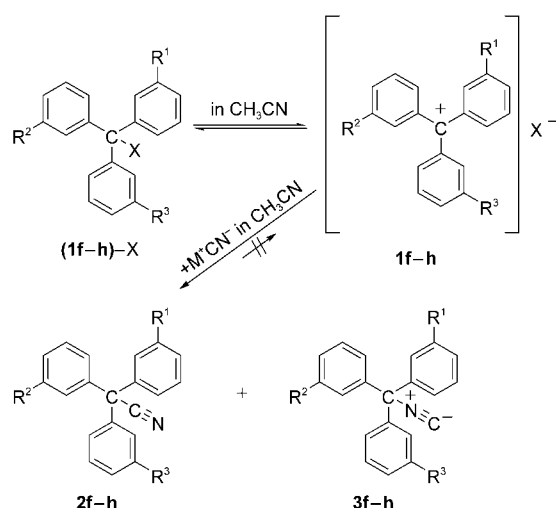
[*] Dr. A. A. Tishkov, Prof. Dr. H. Mayr
Department Chemie und Biochemie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13 (Haus F), 81377 München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-2180-77717
E-mail: herbert.mayr@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken der Alexander-von-Humboldt-Stiftung (Stipendium für A.A.T.) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. HSAB = harte und weiche Säuren und Basen.

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



Schema 3. Reaktion der Benzhydrylium-Ionen (**1a–e**)-BF₄ mit nBu₄N⁺CN[−].



	R ¹	R ²	R ³	X	M	Verhältnis 2/3
f	H	H	H	Cl	Ph ₄ As	8.8 ^[a]
g	Cl	H	H	Cl	nBu ₄ N	5.7
h	Cl	Cl	Cl	Br	nBu ₄ N	3.6

^[a] Lit. [4a]

Schema 4. Produktverteilungen bei der Reaktion von (**1f–h**)-X mit Cyanid-Ionen.

darauf hindeutet, dass die in Schema 4 gezeigten Produktverhältnisse das Ergebnis einer kinetischen Kontrolle sind.

Die Reaktionen von (**1f–h**)-X mit [Ag(CN)₂][−] führen zur selektiven Bildung der Isonitrile **3f–h** (Schema 5).^[8] Da die in Schema 4 und 5 beschriebenen nucleophilen Substitutionen an Tritylhalogeniden allgemein dem S_N1-Mechanismus folgen, ist es offensichtlich, dass die beobachtete Umkehr der Regioselektivität nicht durch einen Wechsel vom S_N2- zum S_N1-Mechanismus, sondern durch die Veränderung des Cyanid-Ions bei dessen Koordination mit Silber bedingt ist.

Wie können die C/N-Verhältnisse in Schema 4 erklärt werden? Wir berichteten vor kurzem, dass die Korrelations-

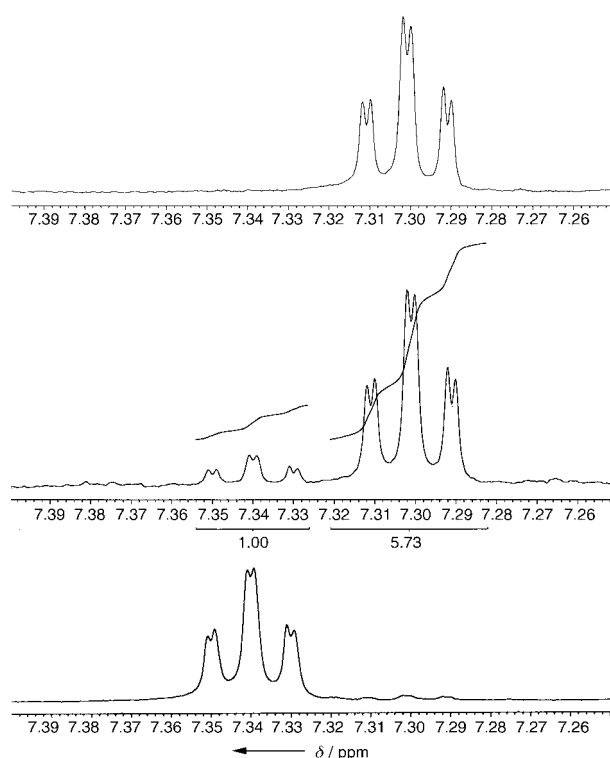
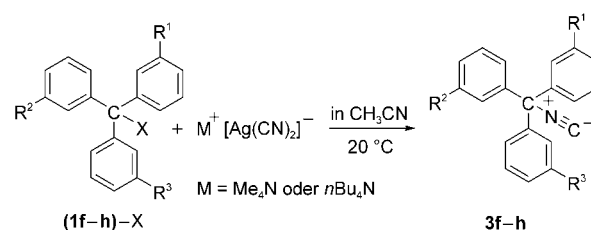


Abbildung 1. Vergleich der NMR-Spektren (200 MHz, C₆D₆) des Produkts der Reaktion von **1g**-Cl mit Tetra-*n*-butylammoniumcyanid (Mitte) mit den Spektren des Nitrils **2g** (oben) und des Isonitrils **3g** (unten).



Schema 5. Selektive Isonitrilbildung in der Reaktion von (**1f–h**)-X mit [Ag(CN)₂][−]; X = Cl oder Br.

gleichung (1) auch die Geschwindigkeiten der Reaktionen stabilisierter Carbokationen mit Anionen beschreibt;^[9,10] hierbei ist *k* die Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung bei 20°C, *E* ist ein vom Nucleophil unabhängiger Elektrophilie-Parameter, *N* und *s* sind jeweils vom Elektrophil unabhängige Nucleophilie-Parameter.

$$\lg k_{20^\circ\text{C}} = s(E + N) \quad (1)$$

Verfolgt man die Reaktionen von (**1a–e**)-BF₄ mit nBu₄N⁺CN[−] in Acetonitril mit der früher beschriebenen photometrischen Methode,^[10] beobachtet man eine Kinetik zweiter Ordnung mit den in Tabelle 1 aufgeführten Geschwindigkeitskonstanten.

Aus dem in Abbildung 2 gezeigten linearen Teil der Auftragung von lg *k* gegen *E* lassen sich die Parameter *N* =

Tabelle 1: Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktionen der Benzhydrylium-Ionen **1a–e** mit Tetra-*n*-butylammoniumcyanid (CH₃CN, 20 °C).

	Elektrophilie $E^{[a]}$	k_C [M ⁻¹ s ⁻¹]
1a	-10.04	2.42×10^4
1b	-9.45	5.50×10^4
1c	-8.76	1.31×10^5
1d	-8.22	3.58×10^5
1e	-7.69	1.12×10^6

[a] Aus Lit. [9].

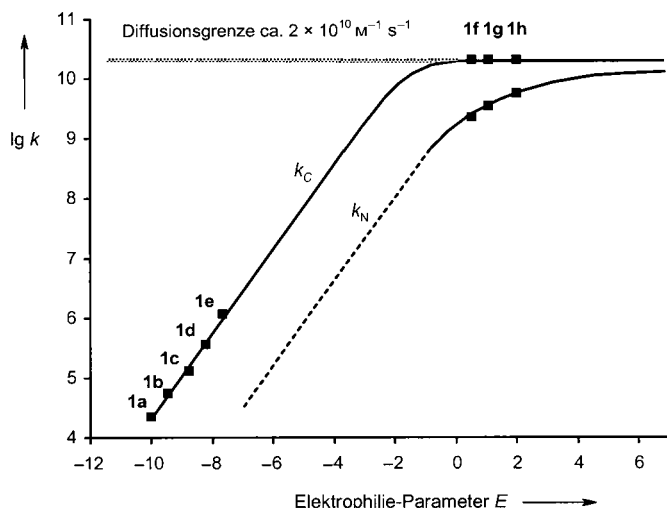


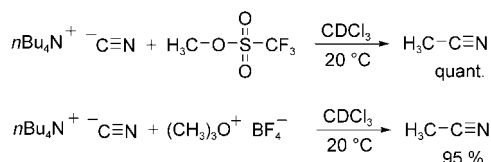
Abbildung 2. Auftragung von $\lg k$ für die Reaktionen des Cyanid-Ions mit den Benzhydrylium-Ionen **1a–e** und den Tritylium-Ionen **1f–h** gegen die Elektrophilie-Parameter E dieser Carbokationen.^[9,10a]

16.3 und $s = 0.70$ für die C-Nucleophilie des CN⁻ in Acetonitril ableiten. Eine Extrapolation zeigt, dass k_C bei Carbokationen mit $E > 0$ die Diffusionsgrenze erreicht.^[11] Da folglich angenommen werden kann, dass alle Carbokationen mit $E > 0$ mit Cyanid mit der gleichen Geschwindigkeitskonstante von $2 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ reagieren (C-Angriff), können die Produktverhältnisse aus Schema 4 zur Abschätzung von k_N , der Geschwindigkeitskonstanten für den Angriff des Cyanid-Stickstoffs, herangezogen werden. Abbildung 2 illustriert, dass die Abnahme des 2/3-Verhältnisses ($= k_C/k_N$) bei der Zunahme der Elektrophilie von 0.5 bis 2.0 im Bereich der Carbokationen **1f–h**^[10a] durch die Tatsache erklärt werden kann, dass für den C-Angriff bereits Diffusionskontrolle erreicht ist, während sich der N-Angriff erst der Diffusionsgrenze nähert. Selbst wenn die exakte Festlegung dieser Grenzen problematisch ist, geht aus Abbildung 2 eindeutig hervor, dass Carbokationen, die weniger stabilisiert sind als Ph₃C⁺, mit freiem CN⁻ in Acetonitril barrierefreie Kombinationsreaktionen eingehen. Versuche, das C/N-Verhältnis über herkömmliche Übergangszustandsmodelle zu erklären, müssen deshalb zum Scheitern verurteilt sein.

S_N1-Reaktionen unter Beteiligung des Cyanid-Ions sind in protischen Lösungsmitteln problematisch. Da die Nucleophilie des CN⁻ in protischen Lösungsmitteln beträchtlich abnimmt (z.B. in Wasser $N = 9.19$ und $s = 0.60$),^[10a] reagieren unter solchen Bedingungen generierte Carbokationen meist

schneller mit dem Lösungsmittel als mit CN⁻.^[12] So führt die Reaktion von 1-Chlor-1-(4-methoxyphenyl)ethan mit KCN in ethanolischer Lösung fast quantitativ zum entsprechenden Ethylether.^[13] Reaktionen von *tert*-Halogenalkanen mit Alkalimetallcyaniden in Alkoholen ergeben wegen der hohen Basizität des CN⁻ besonders geringe Ausbeuten an Substitutionsprodukten. In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen entstehen neben tertiären Ethern und Eliminierungsprodukten nur geringe Mengen an *tert*-Cyanalkanen.^[14]

Zusammenfassend ist bei Reaktionen von Carbokationen mit freiem CN⁻ generell der C-Angriff bevorzugt. Wenden wir uns nun den S_N2-Reaktionen des Cyanid-Ions zu: Es ist seit langem bekannt, dass Halogenalkanen mit Alkalimetall- oder Oniumcyaniden bevorzugt unter Bildung von Nitrilen reagieren.^[15] Sogar bei der Reaktion von KCN mit dem relativ harten Methylierungsreagens Dimethylsulfat wurde die bevorzugte Bildung von Acetonitril beobachtet.^[16,17] Wir untersuchten nun die Reaktionen von Tetra-*n*-butylammoniumcyanid mit den noch härteren S_N2-Alkylierungsreagentien Methyltriflat und Trimethyloxoniumtetrafluoroborat in CDCl₃ und beobachteten in beiden Fällen ausschließlich die Bildung von Acetonitril (¹H- und ¹³C-NMR, Schema 6).



Schema 6.

Daraus folgt, dass elektrophile Alkylierungen am freien CN⁻ bevorzugt am Kohlenstoff stattfinden, wobei es weder eine Rolle spielt, ob ein S_N1- oder S_N2-Mechanismus abläuft, noch ob harte oder weiche Elektrophile verwendet werden. Bevorzugter N-Angriff, wie er für harte Elektrophile durch das HSAB-Prinzip postuliert wird, konnte mit keinem der Alkylierungsreagentien beobachtet werden. Isocyanverbindungen werden nur mit hochreaktiven Elektrophilen gebildet, die ohne Aktivierungsbarriere reagieren, wenn man sich der Diffusionsgrenze nähert (Abbildung 2). Aus diesem Grund konstatieren wir, dass die Kenntnis absoluter Geschwindigkeitskonstanten und nicht der Härte von Reaktionspartnern zur Vorhersage der Position der Alkylierung von Cyanid-Ionen notwendig ist.

Eingegangen am 13. August 2004

Stichwörter: Ambidente Anionen · HSAB-Prinzip · Klopman-Salem-Gleichung · Kornblum-Regel · Reaktionskinetik

- [1] I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, VCH, Weinheim, **1990**, S. 49.
- [2] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5. Aufl., Wiley, New York, **2001**, S. 460.
- [3] R. G. Pearson, *Chemical Hardness*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**, S. 7.

- [4] a) T. Austad, J. Songstad, L. J. Stangeland, *Acta Chem. Scand.* **1971**, 25, 2327–2336; b) J. C. Carretero, J. L. G. Ruano, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3381–3384.
- [5] R. Loos, S. Kobayashi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14126–14132.
- [6] Zu analogen Reaktionen von 4-Amino-substituierten Tritylium-Ionen mit KCN, siehe: M. L. Herz, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6777–6785.
- [7] a) Die Umlagerung von Isocyantriphenylmethan (**3f**) zu Triphenylacetoneitril (**2f**) wird beschrieben in: T. Austad, J. Songstad, *Acta Chem. Scand.* **1971**, 26, 3141–3147; b) zum Wechsel des Mechanismus in Isocyanid→Cyanid-Umlagerungen, siehe: C. Rüchardt, M. Meier, K. Haaf, J. Pakusch, E. K. A. Wolber, B. Müller, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 907–915; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 893–901.
- [8] Die Synthese von Isocyantriphenylmethan (**3f**) aus Tritylchlorid (**1f-Cl**) und $\text{Me}_4\text{N}^+[\text{Ag}(\text{CN})_2]^-$ ist in Lit. [4a] beschrieben.
- [9] a) 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; b) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 66–77.
- [10] a) S. Minegishi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 286–295; b) R. Lucius, R. Loos, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 97–102; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 91–95; c) T. Bug, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12980–12986; d) T. Bug, T. Lemek, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7565–7576.
- [11] Diese Schlussfolgerung stimmt mit Ergebnissen von Ritchie überein, der $N_+ = 8.64$ für CN^- (in DMSO) und eine Geschwindigkeitskonstante $\lg k = 6.72$ für die Reaktion von Tritylium-Ionen mit HO^- beschrieb, wovon $\lg k_0(\text{Ph}_3\text{C}^+) = 1.97$ abgeleitet werden kann: C. D. Ritchie, *Can. J. Chem.* **1986**, 64, 2239–2250.
- [12] Zur Nucleophilie von Solventien, siehe: S. Minegishi, S. Kobayashi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5174–5181.
- [13] R. Quelet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1940**, 205–215.
- [14] R. N. Lewis, P. V. Susi, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 840–841.
- [15] a) D. T. Mowry, *Chem. Rev.* **1948**, 42, 189–283; b) C. Grundmann, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, Vol. E5, **1985**, 1448–1488.
- [16] a) R. Walden, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, 40, 3214–3217; b) es wurde behauptet, dass Spuren von übelriechenden Isocyaniden in dieser Reaktion entstehen können. Aber messbare Mengen an Isocyaniden (ca. 5 %) entstehen nur bei höheren Reaktionstemperaturen ($> 100^\circ\text{C}$): J. Wade, *J. Chem. Soc.* **1902**, 81, 1596–1617.
- [17] Ausschließlich C-Angriff wurde auch für die Reaktion von KCN/[18]Krone-6 mit Methylmethansulfonat in Ethanol, Acetonitril, THF und Benzol beobachtet: H. Lemmetyinen, L. Lehtinen, J. Koskikallio, *Finn. Chem. Lett.* **1979**, 72–75.