

## Nucleophilie-Parameter von Alkyl- und Arylisocyaniden\*\*

Vasily V. Tumanov, Alexander A. Tishkov und Herbert Mayr\*

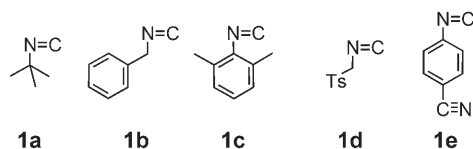
Professor Lutz F. Tietze zum 65. Geburtstag gewidmet

Alkyl- und Arylisocyanide haben eine einzigartige Carben-ähnliche Struktur mit einem formal zweibindigen Kohlenstoffatom. Ihre elektronische Struktur kann durch die Resonanzformeln **1'** und **1''** wiedergegeben werden. Sie sind leicht



über eine Reihe präparativer Methoden zugänglich und wichtige Substrate wertvoller chemischer Umwandlungen wie der Passerini- und Ugi-Reaktion;<sup>[1]</sup> bei vielen dieser Reaktionen greift ein Kohlenstoff-Elektrophil an der Isocyanidgruppe an.<sup>[2]</sup> Bisher gibt es nur wenige Informationen zur Thermodynamik und Kinetik derartiger Transformationen.<sup>[3–5]</sup>

Die Benzhydrylium-Methode, die sich auf Referenzelektrophile vergleichbarer Struktur, aber sehr unterschiedlicher Reaktivität (24 Größenordnungen) stützt, wurde verwendet, um die derzeit umfassendste Nucleophilie-Skala aufzubauen.<sup>[6]</sup> Wir haben diese Methode nun genutzt, um die nucleophilen Reaktivitäten der Isocyanide **1a–e** (Ts = Toluol-4-sulfonyl) zu bestimmen.



Wir beobachteten, dass die Geschwindigkeiten der Reaktionen der Isocyanide **1a–e** mit Benzhydrylium-Ionen **2** in einen für kinetische Messungen gut zugänglichen Bereich fallen, wenn die Elektrophilie-Parameter *E* der Benzhydrylium-Ionen **2** im Bereich  $-6 < E < 0$  liegen. Daher wurden **2a–h** (Tabelle 1) als Referenzelektrophile für diese Versuchsreihe ausgewählt.<sup>[7]</sup>

**Tabelle 1:** Referenzelektrophile, die zur Bestimmung der Nucleophilie von **1a–e** eingesetzt wurden.

	$\text{Ar}_2\text{CH}^+$	<i>E</i> <sup>[a]</sup>
<b>2a</b>		0.00
<b>2b</b>		−1.36
<b>2c</b> <sup>[b]</sup>		−2.64
<b>2d</b>		−3.14
<b>2e</b>		−3.85
<b>2f</b>		−4.72
<b>2g</b>		−5.53
<b>2h</b>		−5.89

[a] Elektrophilie *E* der Referenzelektrophile aus Lit. [7]. [b] Fc = Ferrocenyl.

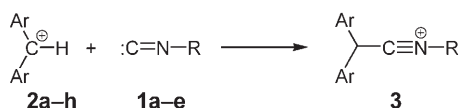
[\*] Dr. A. A. Tishkov, Prof. Dr. H. Mayr  
Department Chemie und Biochemie  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Butenandtstraße 5–13 (Haus F), 81377 München (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-2180-77717  
E-Mail: herbert.mayr@cup.uni-muenchen.de  
Homepage: <http://www.cup.uni-muenchen.de/oc/mayr>

V. V. Tumanov  
N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry  
Russian Academy of Sciences  
Leninsky prosp. 47, 119991 Moskau (Russland)

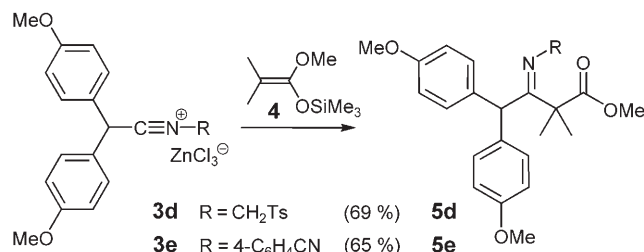
[\*\*] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ma673/19-2) für die Unterstützung dieser Arbeit und Dr. A. R. Ofial für hilfreiche Kommentare.

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

Beim Versetzen der farbigen Lösungen von **2**·BF<sub>4</sub> und **2**·ZnCl<sub>3</sub> mit den Isocyaniden **1a–e** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verschwand die Färbung, was wir auf die Bildung der farblosen Nitrilium-Ionen **3** zurückführen (Schema 1). In Einklang mit dieser Interpretation wurden die Iminoester **5d** und **5e** isoliert, als durch Zugabe von **1d** oder **1e** zu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösungen von Chlorbis(4-methoxyphenyl)methan **2a**-Cl und ZnCl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O die Nitrilium-Ionen **3d** und **3e** generiert (Schema 1) und anschließend mit dem Silylketenacetal **4** umgesetzt wurden (Schema 2). Die Reaktion des Nitrilium-Salzes **3a**·ZnCl<sub>3</sub> mit **4** lieferte nicht den Iminoester **5a** (R = *t*Bu), sondern führte

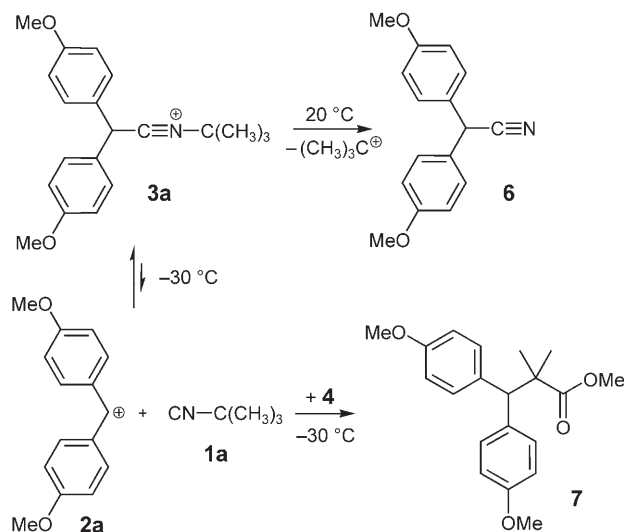


**Schema 1.** Reaktionen der Benzhydrylium-Ionen **2a–h** mit den Isocyaniden **1a–e** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  unter Bildung der Nitrilium-Ionen **3**.



**Schema 2.** Reaktionen der Nitrilium-Ionen **3d** und **3e** mit dem Silylketenacetal **4** zu den Iminoestern **5d** bzw. **5e**.

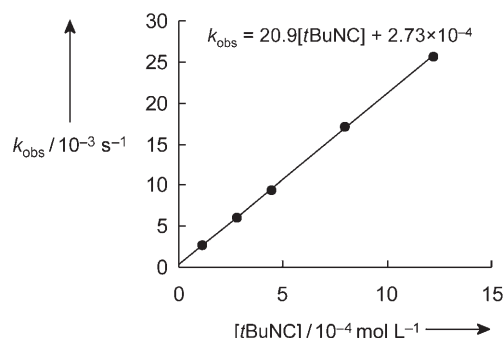
bei  $20^\circ\text{C}$  zum Nitril **6** (Schema 3); **7** wurde erhalten, als die Reaktion bei  $-30^\circ\text{C}$  durchgeführt wurde. Während das aus **1c** und **2a**- $\text{ZnCl}_3$  erhaltene Nitrilium-Salz **3c**- $\text{ZnCl}_3$  mit dem Silylketenacetal **4** ein Gemisch aus **7** und dem Iminoester **5c** ( $\text{R} = 2,6\text{-Dimethylphenyl}$ ) ergab, lieferten die Reaktionen von Benzhydrylium-Salzen mit Benzylisocyanid (**1b**) lediglich polymeres Material.



**Schema 3.** Reaktion des Nitrilium-Salzes **3a** zu **6** (bei  $20^\circ\text{C}$ ) oder **7** (bei  $-30^\circ\text{C}$ ).

Wurden die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Lösungen von Benzhydryliumtetrafluoroboraten oder -triflats (**2-X**) mit mehr als zehn Äquivalenten der Isocyanide **1** versetzt, wurde die Bildung der farblosen Nitrilium-Ionen **3** von einer exponentiellen Abnahme der Benzhydryl-Absorptionen begleitet, weil die Konzentrationen an **1** im Reaktionsverlauf nahezu konstant blieben. Auftragungen der so erhaltenen Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung  $k_{\text{obs}}$  gegen die Konzentrationen von **1**

sind linear, wie es für ein Beispiel in Abbildung 1 und für alle anderen Messreihen in den Hintergrundinformationen gezeigt wird. Die Steigungen dieser Korrelationen lieferten die in Tabelle 2 wiedergegebenen Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung  $k_2$ .



**Abbildung 1.** Kinetik der Reaktion von **2e**- $\text{BF}_4$  mit **tBuNC** (**1a**) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $20^\circ\text{C}$ .

**Tabelle 2:** Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung  $k_2$  für die Reaktionen der Isocyanide **1a–e** mit den Benzhydrylium-Ionen **2a–h** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20^\circ\text{C}$ ).

Isocyanid	$\text{Ar}_2\text{CH}^+$	$k_2 [\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}]$	$N/s$ für <b>1a–e</b>
<b>1a</b>	<b>2d</b>	57.2	5.47/0.77
	<b>2e</b>	20.9	
	<b>2f</b>	3.67	
	<b>2g</b>	0.892	
	<b>2h</b>	0.460	
<b>1b</b>	<b>2d</b>	21.8	4.90/0.74
	<b>2e</b>	6.04	
	<b>2f</b>	1.09	
	<b>2g</b>	0.392	
<b>1c</b>	<b>2c</b>	52.4	4.59/0.87
	<b>2d</b>	17.9	
	<b>2e</b>	4.55	
<b>1d</b>	<b>2a</b>	421	3.50/0.76
	<b>2b</b>	46.5	
	<b>2c</b>	4.24	
<b>1e</b>	<b>2a</b>	380	3.57/0.72
	<b>2b</b>	39.6	

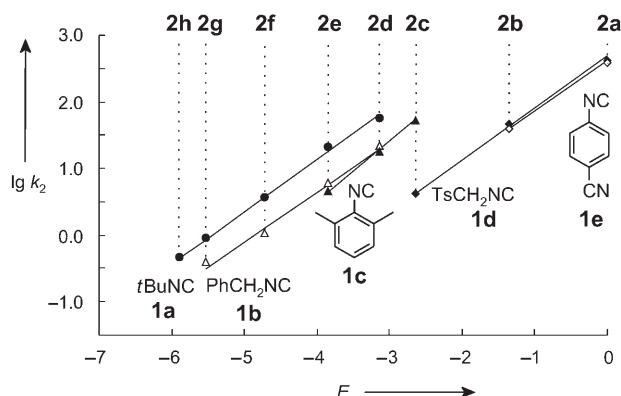
Die Benzhydrylium-basierte Nucleophilie-Skala<sup>[6,7]</sup> beruht auf der Tatsache, dass die Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung der Reaktionen von Nucleophilen mit Benzhydrylium-Ionen durch Gleichung (1) beschrieben werden, in

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

der Elektrophile durch einen Parameter (Elektrophilie  $E$ ) und Nucleophile durch zwei Parameter (Steigung  $s$  und Nucleophilie  $N$ ) charakterisiert werden. Gleichung (1) gilt auch für Reaktionen von Nucleophilen mit anderen Typen von Carbokationen,<sup>[8]</sup> einschließlich Metall-koordinierter

C-Elektrophile<sup>[7]</sup> und Michael-Akzeptoren.<sup>[9]</sup> Die durch die Benzhydrylium-Methode<sup>[6,7]</sup> ermittelten Nucleophilie-Parameter  $N$  und  $s$  können darüber hinaus für die Beschreibung von  $S_N2$ -Reaktionen genutzt werden, wenn Gleichung (1) um einen elektrophilspezifischen Steigungsparameter  $s_E$  erweitert wird.<sup>[10]</sup>

Die linearen Korrelationen zwischen  $\lg k_2$  und den Elektrophilie-Parametern  $E$  der Benzhydrylium-Ionen **2** in Abbildung 2 belegen, dass Gleichung (1) auch für die Reaktionen der Isocyanide **1** mit den Benzhydrylium-Ionen **2** gültig ist, was die Bestimmung der in der rechten Spalte der Tabelle 2 aufgelisteten Parameter  $N$  und  $s$  der Isocyanide **1a–e** ermöglichte.

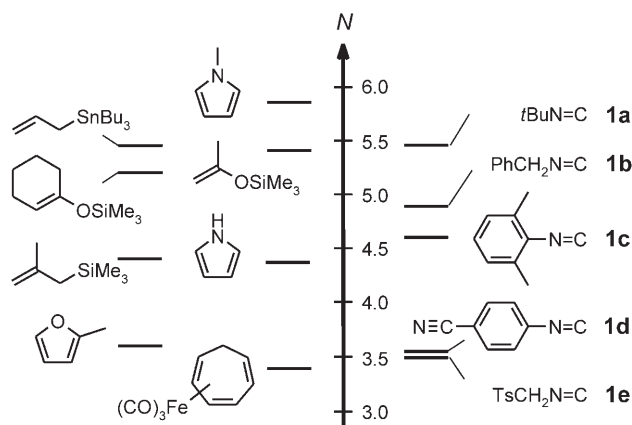


**Abbildung 2.** Auftragungen von  $\lg k_2$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20^\circ\text{C}$ ) für Reaktionen der Isocyanide **1a–e** mit den Benzhydrylium-Ionen **2a–h** gegen deren Elektrophilie-Parameter  $E$ .

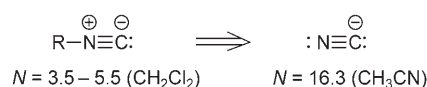
Tabelle 2 und Abbildung 2 verdeutlichen, dass *tert*-Butylisocyanid (**1a**) das stärkste Nucleophil dieser Reihe ist, gefolgt von Benzylisocyanid (**1b**) und 2,6-Dimethylphenylisocyanid (**1c**). Bemerkenswerterweise sind die akzeptor-substituierten Isocyanide **1d** und **1e** nur ein bis zwei Größenordnungen weniger nucleophil als die Isocyanide **1a–c**, die nur Kohlenwasserstoff-Reste tragen. Daher kann man erwarten, dass die nucleophile Reaktivität der meisten Isocyanide in diesem Bereich liegen wird, vergleichbar mit den Reaktivitäten von Furanen, Pyrrolen, Allylsilanen oder silylierten Enolethern (Schema 4). Diese Einordnung korreliert gut mit den relativen Protonenaffinitäten dieser Verbindungen: Meot-Ner et al. bestimmten Protonenaffinitäten von  $868 \text{ kJ mol}^{-1}$  für *tert*-Butylisocyanid (**1a**) und von  $867 \text{ kJ mol}^{-1}$  für  $\text{PhNC}$ ,<sup>[3c]</sup> vergleichbar den für 2-Methylfuran ( $866 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) und Pyrrol ( $875 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) gefundenen Werten.<sup>[11]</sup>

Analoge kinetische Untersuchungen ergaben kürzlich einen Nucleophilie-Parameter von  $N = 16.3$  für das freie  $\text{CN}^-$  in Acetonitril-Lösung.<sup>[12]</sup> Der Vergleich mit diesem Wert zeigt, dass das Anhängen einer Alkyl- oder Aryl-Gruppe an den N-Terminus des Cyanid-Ions die Nucleophilie des Kohlenstoffatoms um mehr als zehn Einheiten auf der logarithmischen  $N$ -Skala herabsetzt (Schema 5).

Weitere Studien sind nötig, um herauszufinden, ob sich die Nucleophilie-Parameter  $s$  und  $N$  der Isocyanide auch auf



**Schema 4.** Nucleophilievergleich zwischen Isocyaniden (**1a–e**) und anderen Kohlenstoff-Nucleophilen ( $N$ -Parameter weiterer Nucleophile aus Lit. [6, 7]).



**Schema 5.** Nucleophilie-Parameter von  $\text{CN}^-$  sowie von Alkyl- und Arylisocyaniden.

$S_N2$ -Reaktionen dieser Verbindungsklasse anwenden lassen, wie es bereits für die Nucleophilie-Parameter von Alkoholen, Aminen, Phosphanen und einigen Carbanionen nachgewiesen wurde.<sup>[10]</sup>

Eingegangen am 22. Dezember 2006  
Online veröffentlicht am 30. März 2007

**Stichwörter:** Carbokationen · Isocyanide · Nitrilium-Ionen · Reaktionskinetik · Reaktivität

- [1] Übersichtsartikel: a) I. Ugi, S. Lohberger, R. Karl in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1083–1109; b) A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17–89; c) L. Banfi, R. Riva, *Org. React.* **2005**, *65*, 1–140; d) M. Sugimoto, Y. Ito in *Science of Synthesis*, Vol. 19, Thieme, Stuttgart, **2004**, S. 445–530; e) S.-I. Murahashi in *Science of Synthesis*, Vol. 19, Thieme, Stuttgart, **2004**, S. 1–16; f) V. Nair, C. Rajesh, A. U. Vinod, S. Bindu, A. R. Sreekanth, J. S. Mathen, L. Balagopal, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 899–907; g) R. V. A. Orru, M. de Greef, *Synthesis* **2003**, 1471–1499; h) J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133–1144; i) 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; j) I. Ugi, B. Werner, A. Dömling, *Molecules* **2003**, *8*, 53–66; k) G. Dyker in *Organic Synthesis Highlights IV* (Hrsg.: H.-G. Schmalz), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 53–57; l) I. Ugi, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 187–191; m) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300–3344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210.
- [2] J. Campo, M. Garcia-Valverde, S. Marcaccini, M. J. Rojo, T. Torroba, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 757–765.
- [3] Protonenaffinitäten: a) J. S. Knight, C. G. Freeman, M. J. McEwan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1404–1408; b) J. E. Del Bene, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1610–1611; c) M. Meot-

- Ner, Z. Karpas, C. A. Deakyne, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3913–3919.
- [4] Kinetik der säurekatalysierten Hydrolyse: a) Y. Y. Lim, A. R. Stein, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2455–2459; b) K. Sung, C.-C. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4845–4848.
- [5] Wasserstoffbrückendonor-Eigenschaften: a) A. C. Legon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 329–330; b) M. Meot-Ner, L. W. Sieck, K. K. Koretke, C. A. Deakyne, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10430–10438.
- [6] a) R. Lucius, R. Loos, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 97–102; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 91–95; b) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66–77; c) H. Mayr, A. R. Ofial in *Carbocation Chemistry* (Hrsg.: G. A. Olah, G. K. S. Prakash), Wiley, Hoboken, NJ, **2004**, Kap. 13, S. 331–358; d) H. Mayr, A. R. Ofial, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1807–1821; e) Datenbank mit Reaktivitätsparametern *E*, *N* und *s*: <http://www.cup.uni-muenchen.de/oc/mayr/DBintro.html>.
- [7] 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.
- [8] a) H. Mayr, C. Fichtner, A. R. Ofial, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 1435–1440; b) C. Fichtner, G. Remennikov, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4451–4456.
- [9] a) T. Lemek, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6880–6886; b) G. Ya. Remennikov, B. Kempf, A. R. Ofial, K. Polborn, H. Mayr, *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 431–437; c) F. Terrier, S. Lakhdar, T. Boubaker, R. Goumont, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6242–6253.
- [10] T. B. Phan, M. Breugst, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3954–3959; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3869–3874.
- [11] E. P. Hunter, S. G. Lias, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1998**, *27*, 413–658.
- [12] A. A. Tishkov, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 145–148; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 142–145.