

# Marcus-Analyse ambidenter Reaktivität\*\*

Martin Breugst, Hendrik Zipse, J. Peter Guthrie und Herbert Mayr\*

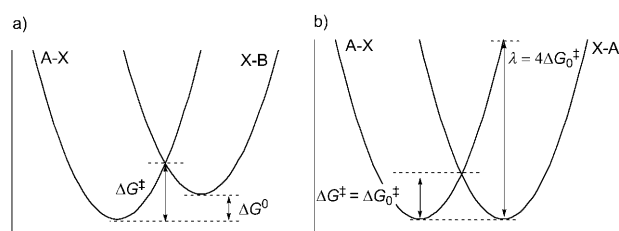
Professor Rolf Huisgen zum 90. Geburtstag gewidmet

Ambidente Reaktivität schien auf der Grundlage von Pearsons Prinzip harter und weicher Säuren und Basen (HSAB-Prinzip)<sup>[1]</sup> oder dem damit verwandten Klopman-Salem-Konzept ladungs- und orbitalkontrollierter Reaktionen<sup>[2]</sup> widerspruchsfrei erklärbar. In einer Reihe von experimentellen Untersuchungen zeigten wir jedoch, dass die Reaktivität von  $\text{SCN}^-$ ,<sup>[3]</sup>  $\text{CN}^-$ ,<sup>[4]</sup>  $\text{NO}_2^-$ ,<sup>[5]</sup>  $\text{OCN}^-$ ,<sup>[6]</sup>  $\text{R}_2\text{C}=\text{NO}_2^-$ <sup>[7]</sup> und  $\text{PhSO}_2^-$ ,<sup>[8]</sup> d.h. von typischen ambidenten Nucleophilen, durch diese Konzepte nicht korrekt wiedergegeben wird. In den zitierten Veröffentlichungen<sup>[3–8]</sup> haben wir auch ältere Befunde angeführt, die bereits auf die Inkonsistenz der HSAB-Behandlung hingewiesen hatten. In der neuen Auflage seiner bahnbrechenden Monographie<sup>[9]</sup> hat Fleming unsere Analyse akzeptiert und auf „other factors at work“ verwiesen, die zum Versagen des HSAB-Konzepts führen können. Da ein Modell, das in mehr als 50 % der Fälle versagt, letztendlich verworfen werden muss, haben wir nach einer verlässlicheren Deutung ambidenter Reaktivität gesucht und schlagen nun die Marcus-Theorie als bessere Alternative vor.

In der Marcus-Theorie<sup>[10]</sup> und in verwandten Konzepten werden für die Reaktanten und Produkte parabolische Potentialtöpfe angenommen, deren Schnittpunkt als Näherung für den Übergangszustand angesehen wird. Bei Elektronentransferreaktionen, d.h. den Reaktionstypen, für die die Marcus-Gleichung ursprünglich formuliert wurde, sind die parabolischen Funktionen durch die Umorganisation von Lösungsmittelmolekülen um die Reaktanten und Produkte bedingt. Bei Gruppentransferreaktionen (1) liefern die A-X- und B-X-Schwingungen einen Hauptbeitrag zum parabolischen Term, wie in Abbildung 1 gezeigt wird.<sup>[10c]</sup>



Die Schnittpunkte der Parabeln in Abbildung 1 können durch die Marcus-Gleichung (2) ausgedrückt werden. Die



**Abbildung 1.** Definition der intrinsischen Barriere  $\Delta G_0^\ddagger$ . a) Nicht-Identitätsreaktion, b) Identitätsreaktion.

$$\Delta G^\ddagger = \Delta G_0^\ddagger + 0.5 \Delta G^\circ + (\Delta G^\circ)^2 / 16 \Delta G_0^\ddagger \quad (2)$$

freie Aktivierungsenthalpie  $\Delta G^\ddagger$  ergibt sich somit als Kombination der freien Reaktionsenthalpie  $\Delta G^\circ$  und der intrinsischen Barriere  $\Delta G_0^\ddagger$ , welche der freien Aktivierungsenthalpie  $\Delta G^\ddagger$  einer Identitätsreaktion ( $\Delta G^\circ = 0$ ) entspricht (Abbildung 1). Mit anderen Worten:  $\Delta G_0^\ddagger$  spiegelt den kinetischen Beitrag zu  $\Delta G^\ddagger$  wider, aus dem die thermodynamische Komponente eliminiert wurde. Marcus schlug vor, die intrinsische Barriere einer Nicht-Identitätsreaktion aus dem Mittelwert der beiden relevanten Identitätsreaktionen zu bestimmen.<sup>[10c,d,11]</sup>

Die Anwendung dieses Additivitätsprinzips auf Methyltransferreaktionen ergibt Gleichung (6), in der die intrinsische Barriere  $\Delta G_0^\ddagger$  für die  $\text{S}_\text{N}2$ -Reaktion (3) als Mittelwert der freien Aktivierungsenthalpien der Identitätsreaktionen (4) und (5) berechnet wird.



$$\Delta G_0^\ddagger [\text{Gl. (3)}] = 0.5(\Delta G_0^\ddagger [\text{Gl. (4)}] + \Delta G_0^\ddagger [\text{Gl. (5)}]) \quad (6)$$

Die Gültigkeit dieses Ansatzes wurde rechnerisch und experimentell bestätigt. Bereits 1981 berichteten Wolfe, Mitchell und Schlegel<sup>[12]</sup> über RHF/4-31G-Rechnungen, die zeigten, dass die über den Marcus-Ansatz bestimmten  $\text{S}_\text{N}2$ -Barrieren für Gleichung (3) gut mit den explizit berechneten Barrieren für diese Reaktionen übereinstimmen. Diese Ergebnisse wurden von Gonzales, Allen, Schaefer III et al. mithilfe einer Reihe hochentwickelter Rechenmethoden bestätigt, und es zeigte sich, dass die explizit berechneten Barrieren um weniger als 12 kJ mol<sup>-1</sup> von denen abwichen, die mithilfe der Marcus-Gleichung ermittelt wurden.<sup>[13]</sup>

[\*] M. Breugst, Prof. Dr. H. Zipse, Prof. Dr. H. Mayr

Department Chemie

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.lmu.de/oc/mayr>

Prof. Dr. J. P. Guthrie

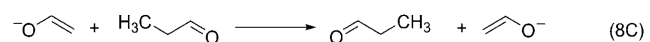
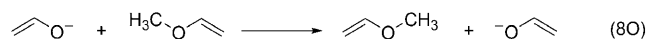
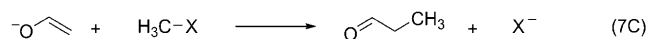
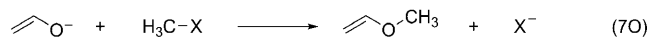
The University of Western Ontario (Canada)

[\*\*] Die Autoren danken dem Fonds der Chemischen Industrie (Stipendium für M.B.) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB749) für finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201001574> zu finden.

Diese Übereinstimmung legt nahe, dass es keine variablen Hart-hart- oder Weich-weich-Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Gruppen in den Gleichungen (3)–(5) gibt, in vollständiger Übereinstimmung mit den bahnbrechenden Untersuchungen von Braumans Gruppe zur Kinetik von Methyl- und Benzyltransferreaktionen in der Gasphase.<sup>[10d,14]</sup> Die direkt bestimmten Geschwindigkeitskonstanten für  $S_N2$ -Reaktionen in der Gasphase unterscheiden sich kaum von den nach Gleichung (2) aus  $\Delta G^\circ$  und den Geschwindigkeitskonstanten der Identitätsreaktionen (4) und (5) errechneten Werten.<sup>[14c]</sup>

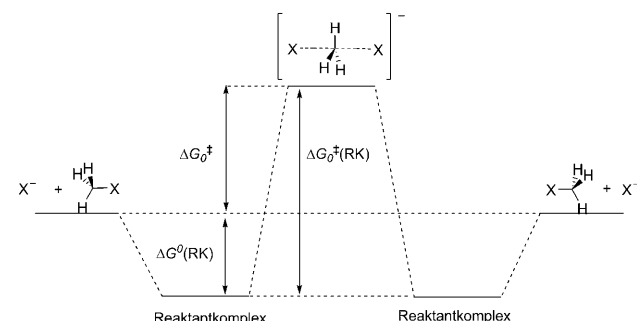
Als Beispiel für die Anwendung der Marcus-Theorie zur Analyse ambidenter Reaktivität betrachten wir zunächst die O- und C-Methylierung eines Enolates [Gl. (7O) bzw. (7C)]. In Anlehnung an Gleichung (6) kann die intrinsische Barriere für die O-Methylierung [Gl. (7O)] aus dem Mittelwert der freien Aktivierungsenthalpien der Identitätsreaktionen (4) und (8O) nach Gleichung (9O) bestimmt werden. Nach Gleichung (9C) erhält man die intrinsische Barriere für die C-Methylierung [Gl. (7C)] als den Mittelwert der freien Aktivierungsenthalpien der Identitätsreaktionen (4) und (8C).



$$\Delta G_0^\ddagger [\text{Gl. (7O)}] = 0.5(\Delta G_0^\ddagger [\text{Gl. (8O)}] + \Delta G_0^\ddagger [\text{Gl. (4)}]) \quad (9\text{O})$$

$$\Delta G_0^\ddagger [\text{Gl. (7C)}] = 0.5(\Delta G_0^\ddagger [\text{Gl. (8C)}] + \Delta G_0^\ddagger [\text{Gl. (4)}]) \quad (9\text{C})$$

Wie in Abbildung 2 für die Identitätsreaktion (4) gezeigt, kann  $\Delta G_0^\ddagger$  entweder auf die freien Reaktanten ( $\Delta G_0^\ddagger$ ) oder auf den Reaktantkomplex ( $\Delta G_0^\ddagger(\text{RK}) = (\Delta G_0^\ddagger - (\Delta G^0(\text{RK})))$ ) bezogen werden. Obwohl der Theorie nach intrinsische Barrieren auf die Reaktantkomplexe bezogen werden, haben



**Abbildung 2.** Definition der intrinsischen Barriere von Identitätsreaktionen bezogen auf die freien Reaktanten ( $\Delta G_0^\ddagger$ ) oder auf den Reaktantkomplex ( $\Delta G_0^\ddagger(\text{RK})$ ).

bisherige theoretische<sup>[12b,13c]</sup> und experimentelle Untersuchungen in der Gasphase<sup>[14b,15]</sup> die Vorteile der Verwendung von  $\Delta G_0^\ddagger$ , d. h. von intrinsischen Barrieren mit Bezug auf die freien Reaktanten, gezeigt. Außerdem ist  $\Delta G^0$  für die Bildung des Reaktantkomplexes in Lösung ziemlich klein, sodass die Interpretation von Reaktionen in Lösung einfacher wird, wenn sie auf  $\Delta G_0^\ddagger$  und nicht auf  $\Delta G_0^\ddagger(\text{RK})$  basiert. Da Rechnungen auf G3(+)- und MP2/6-311 + G(2d,p)-Niveau die gleichen Trends zeigten, beschränkt sich die folgende Diskussion auf die Ergebnisse der G3(+)-Rechnungen. Die auf MP2-Niveau erhaltenen Daten können den Hintergrundinformationen entnommen werden.

Wie bereits früher von Hoz et al.<sup>[16]</sup> beschrieben, zeigen auch unsere Rechnungen, dass die intrinsischen Barrieren der Identitätsreaktionen (4) stark ansteigen, wenn man im Periodensystem von rechts nach links geht (Tabelle 1,  $\Delta G_0^\ddagger = 15 \text{ kJ mol}^{-1}$  für  $\text{F}^-$ , 78 für  $\text{MeO}^-$ , 124 für  $\text{Me}_2\text{N}^-$  und 206 für  $\text{H}_3\text{C}^-$ ). Uggerud korrelierte diesen Effekt mit der Ionisierungsenergie des Nucleophils  $\text{X}^-$ .<sup>[17]</sup> Nucleophile, die Bindungen mit stärker elektrostatischem Charakter zum Kohlenstoff ausbilden, führen im Übergangszustand wegen geringerer Abstoßung der Elektronen zu niedrigeren Barrieren.

**Tabelle 1:** Intrinsische Barrieren  $\Delta G_0^\ddagger (= \Delta G^\ddagger)$  für die Identitätsreaktionen (4) und freie Reaktionsenthalpien  $\Delta G^0(\text{RK})$  für die Bildung des Reaktantkomplexes (G3(+); in  $\text{kJ mol}^{-1}$ ).<sup>[a]</sup>

X	$\Delta G_0^\ddagger$	$\Delta G^0(\text{RK})$	$\Delta G_0^\ddagger(\text{RK})$	X	$\Delta G_0^\ddagger$	$\Delta G^0(\text{RK})$	$\Delta G_0^\ddagger(\text{RK})$
<b>F</b>	+14.7	-38.5	+53.2	<b>NH<sub>2</sub></b>	+146	-36.3	+183
<b>Cl</b>	+31.2	-26.8	+58.0	<b>NMe<sub>2</sub></b>	+124	-18.3	+142
<b>Br</b>	+24.7	-22.3	+47.0	<b>CH<sub>3</sub></b>	+206	-11.1	+218
<b>OH</b>	+81.4	-98.6	+180	<b>OCHCH<sub>2</sub></b>	+77.0	-19.7	+96.7
<b>OMe</b>	+77.6	-20.4	+97.9	<b>CH<sub>2</sub>CHO</b>	+181	-28.8	+210
<b>SH</b>	+85.8	-24.6	+110				
<b>SMe</b>	+92.1	-21.1	+113				

[a]  $\Delta G_0^\ddagger(\text{RK}) = \Delta G_0^\ddagger - \Delta G^0(\text{RK})$ .

Hoz et al. stellten außerdem fest, dass sich die intrinsische Barriere  $\Delta G_0^\ddagger$  nur wenig ändert, wenn man sich innerhalb einer Gruppe des Periodensystems von oben nach unten bewegt. Dieser Trend, der auch durch unsere Rechnungen bestätigt wird (Tabelle 1: F, Cl, Br 15–31  $\text{kJ mol}^{-1}$  und  $\text{HO}^-$ ,  $\text{MeO}^-$ ,  $\text{HS}^-$ ,  $\text{MeS}^-$  78–92  $\text{kJ mol}^{-1}$ ), wurde von Arnaut, Formosino et al. gedeutet.<sup>[18]</sup> Die C-X-Bindung wird länger, wenn man im Periodensystem von oben nach unten geht, sodass sich die Parabeln weiter voneinander entfernen und die Energie des Übergangszustands ansteigt. Gleichzeitig nimmt aber die Kraftkonstante von oben nach unten ab, was zu einer Abflachung der Parabeln und einer Absenkung des Übergangszustands führt. Offensichtlich kompensieren sich beide Effekte, sodass sich innerhalb einer Gruppe sehr ähnliche intrinsische Barrieren  $\Delta G_0^\ddagger$  ergeben.

Die letzten beiden Einträge in Tabelle 1, die  $\Delta G^\ddagger$  für die Gleichungen (8O) und (8C) entsprechen [Spezialfälle von Gl. (4)], zeigen den gleichen Trend: Die intrinsische Barriere für den O-Angriff (77  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) ist viel kleiner als die für den C-Angriff (181  $\text{kJ mol}^{-1}$ ).

Nun können wir die Anwendbarkeit der Marcus-Analyse zur Bestimmung der freien Aktivierungsenthalpien  $\Delta G^\ddagger$  der Gleichungen (7O) und (7C) überprüfen. Dazu haben wir  $\Delta G^\ddagger$  für die Gleichungen (7O) und (7C) direkt berechnet und in die letzte Spalte von Tabelle 2 eingetragen. Ein Vergleich

**Tabelle 2:** Freie Reaktionsenthalpien  $\Delta G^0$  und freie Aktivierungsenthalpien  $\Delta G^\ddagger$  (in  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) für die O- und C-Methylierung des Enolats von Acetaldehyd (G3(+)).<sup>[a]</sup>

X in MeX	O-Angriff des Enolats [Gl. (7O)]			
	$\Delta G_0^\ddagger$ [Gl. (9O)]	$\Delta G^0$	$\Delta G^\ddagger$ [Gl. (2)]	$\Delta G^\ddagger$ (direkt)
<b>F</b>	+45.9	+57.0	+78.8	+71.7
<b>Cl</b>	+54.1	−78.4	+22.0	+16.0
<b>Br</b>	+50.9	−110	+10.8	+6.9
<b>OH</b>	+79.2	+130	+158	+146
<b>OMe</b>	+77.3	+116	+146	+136
<b>SH</b>	+81.4	+3.4	+83.1	+85.7
<b>SMe</b>	+84.6	+41.2	+106	+108

X in MeX	C-Angriff des Enolats [Gl. (7C)]			
	$\Delta G_0^\ddagger$ [Gl. (9C)]	$\Delta G^0$	$\Delta G^\ddagger$ [Gl. (2)]	$\Delta G^\ddagger$ (direkt)
<b>F</b>	+97.9	−25.1	+85.8	+89.3
<b>Cl</b>	+106	−160	+41.1	+34.4
<b>Br</b>	+103	−192	+29.4	+18.2
<b>OH</b>	+131	+48.4	+156	+155
<b>OMe</b>	+129	+34.0	+147	+150
<b>SH</b>	+133	−78.6	+96.6	+95.9
<b>SMe</b>	+137	−40.8	+117	+115

[a] Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden nur die auf die freien Reaktanten bezogenen Enthalpien gezeigt. Die auf die Reaktantkomplexe bezogenen Daten können den Hintergrundinformationen entnommen werden.

der beiden rechten Spalten in Tabelle 2 zeigt, dass die direkt berechneten freien Aktivierungsenthalpien  $\Delta G^\ddagger$  mit den nach der Marcus-Gleichung (2) aus  $\Delta G^0$  und  $\Delta G_0^\ddagger$  berechneten Werten mit einer mittleren absoluten Abweichung von  $5.1 \text{ kJ mol}^{-1}$  übereinstimmen. In Einklang mit den oben diskutierten theoretischen und experimentellen Untersuchungen von einfachen  $\text{S}_\text{N}2$ -Reaktionen<sup>[12b,13c,14c]</sup> kann die Marcus-Theorie somit zur Aufklärung der Ursachen ambidenter Reaktivität eingesetzt werden.

Tabelle 2 zeigt, dass  $\Delta G_0^\ddagger$  [Gl. (7O)] −  $\Delta G_0^\ddagger$  [Gl. (7C)], die Differenz zwischen den intrinsischen Barrieren für den O- und den C-Angriff, unabhängig von der Natur des Elektrophils ist, da  $\Delta G_0^\ddagger$  [Gl. (4)], der Elektrophil-spezifische Term, wegfällt, wenn Gleichung (9C) von Gleichung (9O) subtrahiert wird. Die annähernde Übereinstimmung zwischen den direkt berechneten  $\Delta G^\ddagger$ -Werten (letzte Spalte in Tabelle 2) und den mit der Marcus-Gleichung bestimmten  $\Delta G^\ddagger$ -Werten (vorletzte Spalte in Tabelle 2) belegen daher, dass die „Härte“ des Elektrophils nur wenig Einfluss auf das C/O-Alkylierungsverhältnis hat. In Übereinstimmung mit unserer Analyse folgerten Houk und Paddon-Row aufgrund von quantenchemischen Rechnungen (HF/6-31G\*) bereits 1986: „O-alkylation of enolates is favored with all electrophiles. Changes in C/O alkylation ratios with the nature of the alkyl halide are probably not related to 'hardness' or 'softness' of the alkyl halide, but to the ability of the halide to influence the structure of metal enolate aggregates.“<sup>[19]</sup>

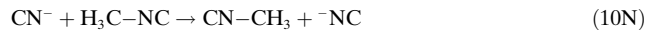
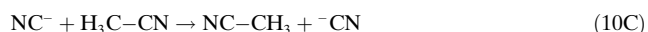
Die mittlere Spalte in Tabelle 2 zeigt, dass der Beitrag der Produktstabilität ( $\Delta G^0$ ) bei allen Elektrophilen den C-Angriff gegenüber dem O-Angriff stark begünstigt. Dieser Vorzug wird jedoch durch die deutlich größere intrinsische Barriere  $\Delta G_0^\ddagger$  der C-Alkylierung kompensiert, sodass  $\Delta G^\ddagger$  für den O- und C-Angriff ähnlich groß und unabhängig vom Methylierungsmittel ist (Tabelle 2, rechte Spalten). Es hängt nun von den Reaktionsbedingungen ab, ob der Angriffsort vom intrinsischen oder vom thermodynamischen Beitrag bestimmt wird.

Für eine analoge Marcus-Analyse der ambidenten Reaktivität von  $\text{CN}^-$ ,  $\text{OCN}^-$ ,  $\text{SCN}^-$  und  $\text{NO}_2^-$  berechneten wir die freien Aktivierungsenthalpien der entsprechenden Identitätsreaktionen [z. B. Gl. (10C) und (10N)] bezogen auf die freien Reaktanten und die Reaktantkomplexe, die in Tabelle 3 als  $\Delta G_0^\ddagger$  und  $\Delta G_0^\ddagger(\text{RK})$  zusammengefasst sind.

**Tabelle 3:** Intrinsische Barrieren  $\Delta G_0^\ddagger$  ( $=\Delta G^\ddagger$ ) für die Identitätsreaktionen [z. B. für Gl. (10C) und (10N)] und freie Enthalpien  $\Delta G^0(\text{RK})$  für die Bildung der Reaktantkomplexe (G3(+); in  $\text{kJ mol}^{-1}$ ).

X	$\Delta G_0^\ddagger$	$\Delta G^0(\text{RK})$	$\Delta G_0^\ddagger(\text{RK})$ <sup>[a]</sup>	X	$\Delta G_0^\ddagger$	$\Delta G^0(\text{RK})$	$\Delta G_0^\ddagger(\text{RK})$ <sup>[a]</sup>
<b>CN</b>	+156	−29.3	+185	<b>SCN</b>	+52.2	−36.5	+88.7
<b>NC</b>	+93.8	−32.9	+127	<b>NCS</b>	+93.7	−25.3	+119
<b>OCN</b>	+21.6	−40.7	+62.2	<b>NO<sub>2</sub></b>	+61.4	−35.5	+96.8
<b>NCO</b>	+78.4	−23.6	+102	<b>ONO</b>	+61.1	−19.2	+80.2

[a]  $\Delta G_0^\ddagger(\text{RK}) = \Delta G_0^\ddagger - \Delta G^0(\text{RK})$ .



Die von Hoz et al.<sup>[16]</sup> erkannte und durch Tabelle 1 bestätigte Beziehung zwischen intrinsischer Barriere und Stellung des angreifenden Atoms des Nucleophils im Periodensystem bestimmt auch die ambidente Reaktivität. Nach Tabelle 3 sind  $\Delta G_0^\ddagger$  und  $\Delta G_0^\ddagger(\text{RK})$  stets kleiner, wenn das angreifende Atom des Nucleophils (entspricht dem austretenden Atom in der Abgangsgruppe) weiter rechts im Periodensystem steht. Intrinsisch bevorzugt sind daher N-Angriff von  $\text{CN}^-$ , O-Angriff von  $\text{NCO}^-$  und S-Angriff von  $\text{NCS}^-$ .

Eine Ausnahme ist  $\text{NO}_2^-$ , da  $\Delta G_0^\ddagger$  (bezogen auf die freien Reaktanten) für N- und O-Angriff etwa gleich groß ist. Die größere Stabilität des Reaktantkomplexes aus  $\text{NO}_2^-$  und  $\text{H}_3\text{C}-\text{NO}_2$  gegenüber dem mit  $\text{H}_3\text{C}-\text{ONO}$  erklärt, warum  $\Delta G_0^\ddagger(\text{RK})$  für den O-Angriff wiederum kleiner ist als für den N-Angriff.

Die Anwendung des Additivitätsprinzips [Gl. (6), (9O) und (9C)] auf die Reaktionen von  $\text{CN}^-$ ,  $\text{OCN}^-$ ,  $\text{SCN}^-$  und  $\text{NO}_2^-$  mit  $\text{CH}_3\text{Cl}$  liefert aus den  $\Delta G_0^\ddagger$ -Werten der Identitätsreaktionen in Tabelle 3 und  $\Delta G_0^\ddagger$  des Chlorid-Austauschs (Tabelle 1, Eintrag 2) die in Tabelle 4 angegebenen intrinsischen Barrieren  $\Delta G_0^\ddagger$ . Danach ist beim Cyanid thermodynamisch ( $\Delta G^0$ ) der C-Angriff, intrinsisch ( $\Delta G_0^\ddagger$ ) aber der N-Angriff bevorzugt. Da der Unterschied der intrinsischen Terme viel kleiner als der der freien Reaktionsenthalpien

**Tabelle 4:** Intrinsische Barriere  $\Delta G_0^\ddagger$ , freie Reaktionsenthalpien  $\Delta G^0$  und freie Aktivierungsenthalpien  $\Delta G^\ddagger$  (in  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) für die Methylierung ambidenter Nucleophile durch MeCl [Gl. (6), (10C) und (10N); G3(+)].<sup>[a]</sup>

X	$\Delta G_0^\ddagger$	$\Delta G^0$	$\Delta G^\ddagger$	X	$\Delta G_0^\ddagger$	$\Delta G^0$	$\Delta G^\ddagger$
CN	+93.6	−131	+39.6	SCN	+41.7	+87.1	+96.6
NC	+62.5	−29.8	+48.5	NCS	+62.5	+71.7	+103
OCN	+26.4	+119	+119	NO <sub>2</sub>	+46.3	−18.1	+37.7
NCO	+54.8	+3.2	+56.4	ONO	+46.2	−9.2	+41.7

[a] Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden nur die auf die freien Reaktanten bezogenen Enthalpien gezeigt. Die auf die Reaktantkomplexe bezogenen Daten können den Hintergrundinformationen entnommen werden.

( $\Delta\Delta G^0$ ) ist, werden freie Cyanid-Anionen von C-Elektrophilen immer bevorzugt am Kohlenstoff angegriffen (für eine Erklärung der Reaktion mit AgCN siehe Lit. [4]).

Der N-Angriff wird bei den Reaktionen von NCO<sup>−</sup> und NCS<sup>−</sup> durch den  $\Delta G^0$ -Term bevorzugt, in beiden Fällen ist aber der Angriff am Chalcogenatom intrinsisch günstiger (Tabelle 4, Abbildung 3). Die große thermodynamische Bevorzugung des N-Angriffs bei NCO<sup>−</sup> wird durch den intrinsischen Beitrag nicht überkompensiert, sodass NCO<sup>−</sup> generell schneller am Stickstoff reagiert. Im Gegensatz dazu ist  $\Delta\Delta G^0$  für den S- und den N-Angriff des Thiocyanats relativ klein, sodass kinetisch kontrollierte Alkylierungen von NCS<sup>−</sup> bevorzugt am intrinsisch bevorzugten Terminus (S) ablaufen. Die dabei gebildeten Thiocyanate können unter Bedingungen thermodynamischer Kontrolle zu Isothiocyanaten umlagern (Abbildung 3).

Schließlich sind Nitroalkane stabiler als Alkylnitrite; unter Bedingungen kinetischer Kontrolle erhält man aus Methylhalogeniden und NO<sub>2</sub><sup>−</sup> jedoch üblicherweise Mischungen aus O- und N-alkylierten Produkten.

Leider kann diese Analyse nicht verwendet werden, um vorauszusagen, wie sich eine Variation des Elektrophils auf die Produktverteilung auswirkt. Der Grund dafür ist, dass die Gasphasenrechnungen keine Rückschlüsse auf die absoluten Werte von  $\Delta G^0$  und  $\Delta G_0^\ddagger$  für Reaktionen in Lösung zulassen. Statt quantitative Solvationsmodelle einzubeziehen, schlagen wir vor, die Ergebnisse dieser Untersuchung qualitativ

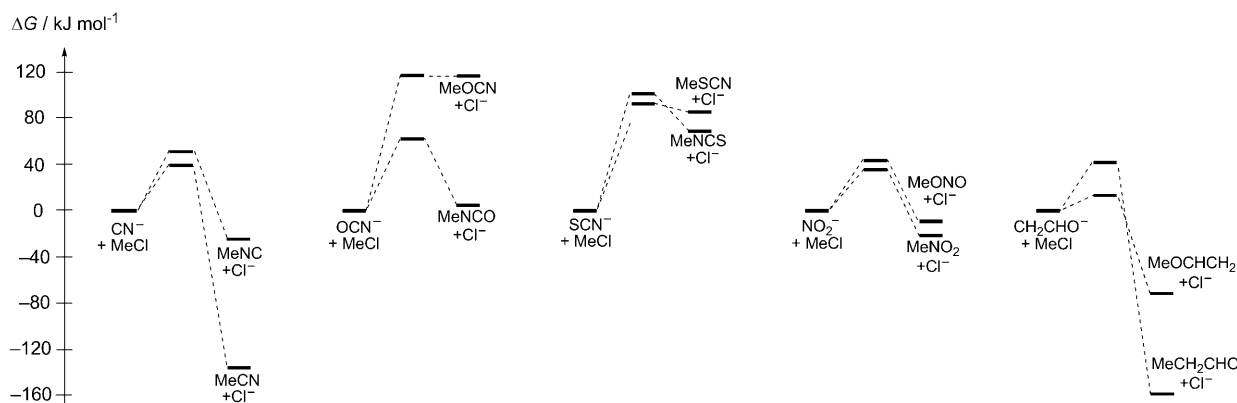
auszuwerten und ambidente Reaktivität durch das Zusammenspiel aus freier Reaktionsenthalpie  $\Delta G^0$  und intrinsischer Barriere  $\Delta G_0^\ddagger$  zu deuten. Immer dann, wenn unter kinetischer Kontrolle das thermodynamisch weniger stabile Produkt gebildet wird, muss es intrinsisch bevorzugt sein.

Wir haben gezeigt, dass normalerweise der Angriff des Atoms, das im Periodensystem weiter rechts steht, intrinsisch bevorzugt ist. Wie explizit von Hine diskutiert,<sup>[20]</sup> kann ein alternativer Zugang zu intrinsischen Barrieren aus dem „Principle of Least Nuclear Motion“ abgeleitet werden, da nach Abbildung 1 die Umorganisationsenergie  $\lambda$  das Vierfache der intrinsischen Barriere beträgt. Die übereinstimmenden Schlussfolgerungen aus beiden Ansätzen werden in einem geplanten Übersichtsartikel vorgestellt werden.

Vor mehr als drei Jahrzehnten betonten Gompper und Wagner,<sup>[21]</sup> dass das HSAB-Konzept nicht zwischen kinetischer und thermodynamischer Kontrolle unterscheidet, obwohl bereits lange bekannt war, dass in vielen Fällen ambidente Systeme unter thermodynamischer und kinetischer Kontrolle verschiedene Produkte bilden. Die klare Unterscheidung zwischen kinetischer und thermodynamischer Produktkontrolle,<sup>[22a]</sup> wie sie in der Vergangenheit praktiziert wurde,<sup>[22b]</sup> wurde in neueren Untersuchungen ambidenter Reaktivität häufig vernachlässigt, was zu erheblichen Verwirrungen führte. Durch Betrachtung der intrinsischen ( $\Delta G_0^\ddagger$ ) wie auch der thermodynamischen ( $\Delta G^0$ ) Beiträge zur freien Aktivierungsenthalpie, d.h. durch Berücksichtigung der Rolle der Thermodynamik auch bei kinetisch kontrollierten Reaktionen liefert die Marcus-Theorie einen schlüssigen Ansatz zum Verständnis ambidenter Reaktivität.

## Methoden

Die freien Enthalpien  $G$  wurden mit zwei Methoden berechnet. Die erste Methode, „MP2/6-311 + G(2d,p)“, nutzt für die Geometrieoptimierung und die Frequenzrechnung das MP2(FC)/6-311 + G(2d,p)-Niveau. Die thermische Korrektur auf 298.15 K wurde in diesem Fall aus den unskalierten Schwingungsfrequenzen erhalten. Die zweite Methode, „G3(+)\“, ist mit der Standard-G3-Methode identisch,<sup>[23]</sup> fügt jedoch während der Geometrieoptimierungen zusätzliche diffuse Basissätze für alle Nicht-Wasserstoffatome hinzu. Die thermischen Korrekturen wurden daher auf RHF/6-31 + G(d)-Niveau (statt auf RHF/6-31G(d)) mit einem Korrekturfaktor von 0.8929 aus den



**Abbildung 3.** Gibbs-Energieprofile für die Methylierung ambidenter Nucleophile mit Methylchlorid in der Gasphase (G3(+)).



Schwingungsfrequenzen berechnet. Alle folgenden Einzelpunkt-rechnungen des G3-Schemas wurden auf Grundlage der auf dem MP2(FULL)/6-31 + G(d)-Niveau (statt MP2(FULL)/6-31G(d)) optimierten Geometrie durchgeführt. Alle Rechnungen wurden mit Gaussian03<sup>[24]</sup> durchgeführt.

Eingegangen am 16. März 2010

Online veröffentlicht am 16. Juni 2010

**Stichwörter:** Ab-initio-Rechnungen · Computerchemie · Marcus-Theorie · Nucleophile Substitution · Übergangszustände

- [1] a) R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533–3539; b) R. G. Pearson, *Science* **1966**, *151*, 172–177; c) R. G. Pearson, J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1827–1836; d) R. G. Pearson, *J. Chem. Educ.* **1968**, *45*, 581–587; e) R. G. Pearson, *J. Chem. Educ.* **1968**, *45*, 643–648; f) R. G. Pearson, *Chemical Hardness*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.
- [2] a) G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 223–234; b) L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 543–552.
- [3] R. Loos, S. Kobayashi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14126–14132.
- [4] A. A. Tishkov, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 145–148; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 142–145.
- [5] A. A. Tishkov, U. Schmidhammer, S. Roth, E. Riedle, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4699–4703; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4623–4626.
- [6] H. F. Schaller, U. Schmidhammer, E. Riedle, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3866–3868.
- [7] T. Bug, T. Lemek, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7565–7576.
- [8] M. Baidya, S. Kobayashi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4796–4805.
- [9] I. Fleming, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions; Student Edition*, Wiley, Chichester, **2009**, S. 121–123.
- [10] a) R. A. Marcus, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1964**, *15*, 155–196; b) R. A. Marcus, *J. Phys. Chem.* **1968**, *72*, 891–899; c) R. A. Marcus, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7224–7225; d) W. J. Albery, M. M. Kreevoy, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1978**, *16*, 87–157; e) W. J. Albery, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1980**, *31*, 227–263; f) R. A. Marcus, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 13–29; g) R. A. Marcus, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1161–1172; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1111–1121.
- [11] S. S. Shaik, H. B. Schlegel, P. Wolfe, *Theoretical Aspects of Physical Organic Chemistry: The S<sub>N</sub>2 Mechanism*, Wiley, New York, **1992**.
- [12] a) S. Wolfe, D. J. Mitchell, H. B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7692–7694; b) S. Wolfe, D. J. Mitchell, H. B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7694–7696.
- [13] a) J. M. Gonzales, R. S. Cox III, S. T. Brown, W. D. Allen, H. F. Schaefer III, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 11327–11346; b) J. M. Gonzales, C. Pak, R. S. Cox, W. D. Allen, H. F. Schaefer III, A. G. Császár, G. Tarczay, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2173–2192; c) J. M. Gonzales, W. D. Allen, H. F. Schaefer III, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 10613–10628.
- [14] a) M. J. Pellerite, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2672–2680; b) J. A. Dodd, J. I. Brauman, *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 3559–3562; c) B. D. Wladkowski, J. I. Brauman, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 13158–13164.
- [15] L. Sun, K. Song, W. L. Hase, *Science* **2002**, *296*, 875–878.
- [16] S. Hoz, H. Basch, J. L. Wolk, T. Hoz, E. Rozental, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7724–7725.
- [17] E. Uggerud, *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 461–466.
- [18] a) L. G. Arnaut, A. A. C. C. Pais, S. J. Formosinho, *J. Mol. Struct.* **2001**, *563–564*, 1–17; b) L. G. Arnaut, S. J. Formosinho, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8018–8028.
- [19] K. N. Houk, M. N. Paddon-Row, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2659–2662.
- [20] a) J. Hine, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1236–1244; b) J. Hine, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5525–5528; c) J. Hine, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1978**, *15*, 1–61.
- [21] R. Gompper, H.-U. Wagner, *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 389–401; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 321–333.
- [22] a) J. A. Berson, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4842–4847; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4724–4729; b) S. Hünig, *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 400–412; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 548–560.
- [23] L. A. Curtiss, K. Raghavachari, P. C. Redfern, V. Rassolov, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 7764–7776.
- [24] Gaussian03, Revision D.01, M. J. Frisch et al., Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.