

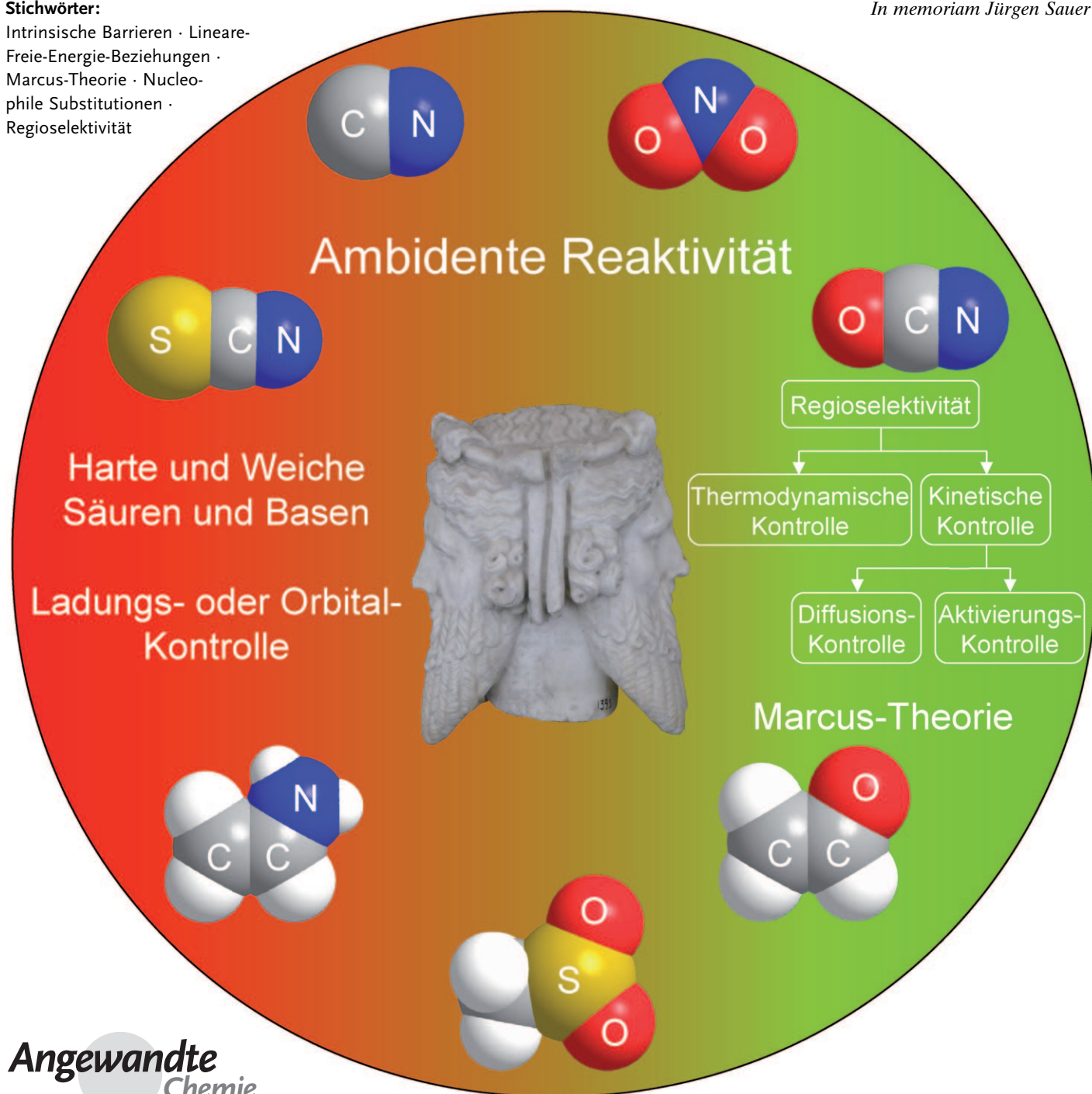
Abschied vom HSAB-Modell ambidenter Reaktivität

Herbert Mayr,* Martin Breugst und Armin R. Ofial

Stichwörter:

Intrinsische Barrieren · Lineare-
Freie-Energie-Beziehungen ·
Marcus-Theorie · Nucleo-
phile Substitutionen ·
Regioselektivität

In memoriam Jürgen Sauer



Das Konzept harter und weicher Säuren und Basen (HSAB) erwies sich als nützlich, um die Stabilitätskonstanten von Metallkomplexen zu erklären. Seine Anwendung auf organische Reaktionen, insbesondere zur Deutung ambidenter Reaktivität, hat jedoch exotische Blüten hervorgebracht. Beim Versuch, alle beobachteten Regioselektivitäten durch günstige Weich-weich- und Hart-hart-Wechselwirkungen sowie durch ungünstige Hart-weich-Wechselwirkungen zu erklären, wurden frühere Deutungen ambidenter Reaktivität ersetzt, die korrekt zwischen thermodynamischer und kinetischer Kontrolle sowie zwischen unterschiedlichen Koordinationsweisen ionischer Substrate unterschieden haben. Durch Nichtbeachtung widersprechender experimenteller Befunde und sogar Bezug auf nicht auffindbare experimentelle Daten erhielt die HSAB-Behandlung ambidenter Reaktivität unverdiente Popularität. In diesem Aufsatz zeigen wir, dass das HSAB-Konzept, wie auch das damit verwandte Klopman-Salem-Modell, nicht einmal das Verhalten der Prototypen ambidenter Nucleophile richtig beschreibt, sodass es eher irreführend denn ein nützlicher Wegweiser ist. Eine alternative Behandlung ambidenter Reaktivität auf der Basis der Marcus-Theorie wird vorgestellt.

„Mache die Dinge so einfach wie möglich – aber nicht einfacher.“

Albert Einstein

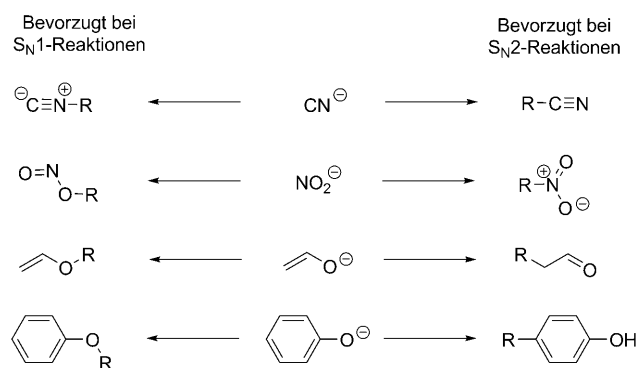
1. Einleitung

Das Verstehen ambidenter Reaktivität^[+] und deren Steuerung sind für die rationale Planung organischer Synthesen von herausragender Bedeutung.^[1] Kornblum fasste das Ergebnis seiner systematischen Untersuchungen über Alkylierungen ambidenter Anionen^[2] wie folgt zusammen: „The greater the S_N1 character of the transition state the greater is the preference for covalency formation with the atom of higher electronegativity and, conversely, the greater the S_N2 contribution to the transition state the greater the preference for bond formation to the atom of lower electronegativity.“^[2c]

Diese Überlegungen wurden durch Pearsons Konzept harter und weicher Säuren und Basen (HSAB) verallgemeinert,^[3] auf dem immer noch das populärste Modell ambidenter Reaktivität beruht, wie ein Zitat aus der neuesten Auflage von *March's Advanced Organic Chemistry* belegt (Schema 1).^[4a]

„The principle of hard and soft acids and bases states that hard acids prefer hard bases and soft acids prefer soft bases (...). In an S_N1 mechanism, the nucleophile attacks a carbocation, which is a hard acid. In an S_N2 mechanism, the nucleophile attacks the carbon atom of a molecule, which is a softer acid. The more electronegative atom of an ambident nucleophile is a harder base than the less electronegative atom. We may thus make the statement: As the character of a given reaction changes from S_N1 - to S_N2 -like, an ambident nucleophile becomes more likely to attack with its less electronegative atom. Therefore, changing from S_N1 to S_N2 conditions should

favor C attack by CN^- , N attack by NO_2^- , C attack by enolate or phenoxide ions, etc.“



Schema 1. Bevorzugte Reaktionswege ambidenter Nucleophile nach dem Lehrbuch *March's Advanced Organic Chemistry*.^[4b]

[*] Prof. Dr. H. Mayr, Dr. M. Breugst, Dr. A. R. Ofial
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>



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201007100> zu finden.

[+] Nach IUPAC^[1] verfügt ein ambidentes System über zwei unterscheidbare, stark miteinander wechselwirkende Reaktionszentren, die beide eine bestimmte Reaktion eingehen können. Die Reaktion an einem der beiden Zentren führt zu einer Unterbindung oder starken Verlangsamung eines nachfolgenden Angriffs am anderen Zentrum.

Das Klopman-Salem-Konzept ladungs- und orbitalkontrollierter organischer Reaktionen verwendet ähnliche Vorstellungen: Hart-hart-Wechselwirkungen sind ladungskontrolliert und Weich-weich-Wechselwirkungen sind orbitalkontrolliert.^[5] Obwohl diese Konzepte breite Akzeptanz fanden, wurden sie auch kritisiert. Gompper und Wagner^[6] wiesen darauf hin, dass das HSAB-Konzept nicht zwischen kinetischer und thermodynamischer Kontrolle^[7] unterscheidet, obwohl viele Fälle bekannt sind, in denen unterschiedliche Reaktionsbedingungen zu verschiedenen Produkten führen. Zahlreiche Reaktionen ambidenter Elektrophile, die unter den Bedingungen kinetischer und thermodynamischer Kontrolle unterschiedliche Produkte ergeben, wurden in einem Übersichtsartikel von Hünig diskutiert.^[8] Gompper und Wagner wiesen weiterhin darauf hin, dass die Entscheidung, ob eine bestimmte Reaktion ladungs- oder orbitalkontrolliert verläuft, oftmals a posteriori getroffen wird, d.h. nach Kenntnis der experimentellen Fakten, sodass das Konzept kaum Voraussagekraft hat. Drago fasste seine Kritik am HSAB-Prinzip in folgender Weise zusammen: „*This can't miss approach sweeps a lot of interesting chemistry under the rug and leads one to believe he has understanding when in reality he may not.*“^[9a] Versuche, die Reaktivität ambidenter Nucleophile und Elektrophile durch einen einzigen, Allzweck-Reaktivitätsindikator vorherzusagen^[9b] stellten sich später als ungeeignet heraus.^[9c]

In den letzten Jahren haben wir umfangreiche Studien zur Kinetik der Reaktionen von Benzhydrylium-Ionen und strukturell verwandten Chinonmethiden mit einer großen Vielzahl harter und weicher Nucleophile durchgeführt.^[10] Während die Härte der in Abbildung 1 gezeigten Elektrophile von links nach rechts signifikant ansteigt,^[11] sind die Korrelationsgeraden für harte Nucleophile nicht generell steiler als solche für weiche Nucleophile; dies sollte der Fall sein, wenn harte Nucleophile eine besondere Neigung zur Reaktion mit harten Elektrophilen hätten.

Weiterhin wurde gezeigt, dass die Reaktivitätsreihung von Nucleophilen gegenüber Tritylium-Ionen (d.h. Ritchies N_+) und Benzhydrylium-Ionen (Patz-Mayrs N) annähernd die gleiche ist wie gegenüber CH_3I oder CH_3Br (Swain-Scotts n).^[12] Daraus ergibt sich bereits, dass die relative Stärke von Nucleophilen nicht von der Härte des elektrophilen Reaktionspartners abhängt, sofern das elektrophile Reaktionszentrum Kohlenstoff ist.

Diese Beobachtungen veranlassten uns, die Anwendbarkeit des HSAB-Prinzips auf die Alkylierungen ambidenter Nucleophile systematisch zu überprüfen.^[13] Dabei fanden wir, dass das HSAB-Prinzip nicht einmal die Angriffsposition bei der Alkylierung von prototypischen ambidenten Nucleophilen, wie NCS^- ,^[13a] NC^- ,^[13b] NO_2^- ,^[13c] NCO^- ,^[13d] RCHNO_2^- ,^[13e] Benzolsulfonat^[13f] oder Amid-Anionen,^[13g,h] richtig wiedergibt, an denen die Anwendbarkeit des Prinzips

demonstriert wurde. Fehlinterpretationen experimenteller Daten, Bezugnahme auf nicht auffindbare experimentelle Befunde und Nichtbeachtung der Diffusionsgrenze (k ca. 10^9 – $10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) wurden als Ursache für die Verwirrung identifiziert.^[13]

Sensibilisiert durch diese Beobachtungen haben wir Literaturbefunde über die Regioselektivitäten der genannten und weiterer ambidenter Nucleophile und Elektrophile analysiert. Dabei haben wir festgestellt, dass die Zahl der Fälle, in denen das HSAB-Prinzip und das Konzept ladungs- und orbitalkontrollierter Reaktionen zutreffende Voraussagen liefert, in etwa der Zahl der Fälle entspricht, in denen sie versagen. Aus diesem Grund schlagen wir vor, diese Konzepte als Orientierung zur Voraussage ambidenter Reaktivität aufzugeben. Wir stellen nachstehend einen alternativen Ansatz vor, das Verhalten ambidenter Nucleophile zu erklären.



Herbert Mayr (Mitte) promovierte 1974 bei R. Huisgen (LMU München). Nach einem Postdoktorandaufenthalt bei G. A. Olah (Cleveland) fertigte er 1980 seine Habilitation an (P. von R. Schleyer; Erlangen). Über Professuren in Lübeck und Darmstadt kehrte er 1996 an die LMU München zurück. Er erhielt die Alexander von Humboldt Honorary Fellowship der Foundation for Polish Science (2004) sowie die Liebig-Denkmünze der GDCh (2006). Er ist Mitglied der Bayerischen Akademie der Wissenschaften und der Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften. Seine Forschungsinteressen beinhalten quantitative Konzepte zur Beschreibung organischer Reaktivität und die Theorie polarer organischer Reaktionen.

Martin Breugst (links) studierte Chemie an der LMU München (MSc, 2006). 2010 promovierte er, gefördert vom Fonds der Chemischen Industrie, bei Herbert Mayr über ambidente Reaktivität. Während seiner Doktorarbeit verbrachte er drei Monate als Gastwissenschaftler bei J. Peter Guthrie an der University of Western Ontario in London (Kanada). Sein gegenwärtiges Forschungsinteresse gilt der Reaktivität ambidenter Nucleophile sowie quantenchemischen Rechnungen.

Armin R. Ofial (rechts) studierte an der TU Darmstadt bei Alarich Weiss und Herbert Mayr (Promotion, 1996), bevor er 1997 als Akademischer Rat an die LMU München kam. Ein Postdoktoranden-Stipendium der Japan Society for the Promotion of Science ermöglichte ihm 2005 einen Forschungsaufenthalt bei Shunichi Fukuzumi (Osaka, Japan). Reaktionen von Iminiumionen, chemische Kinetik und Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen zur C–H-Funktionalisierung stehen derzeit im Mittelpunkt seiner Forschungsinteressen.

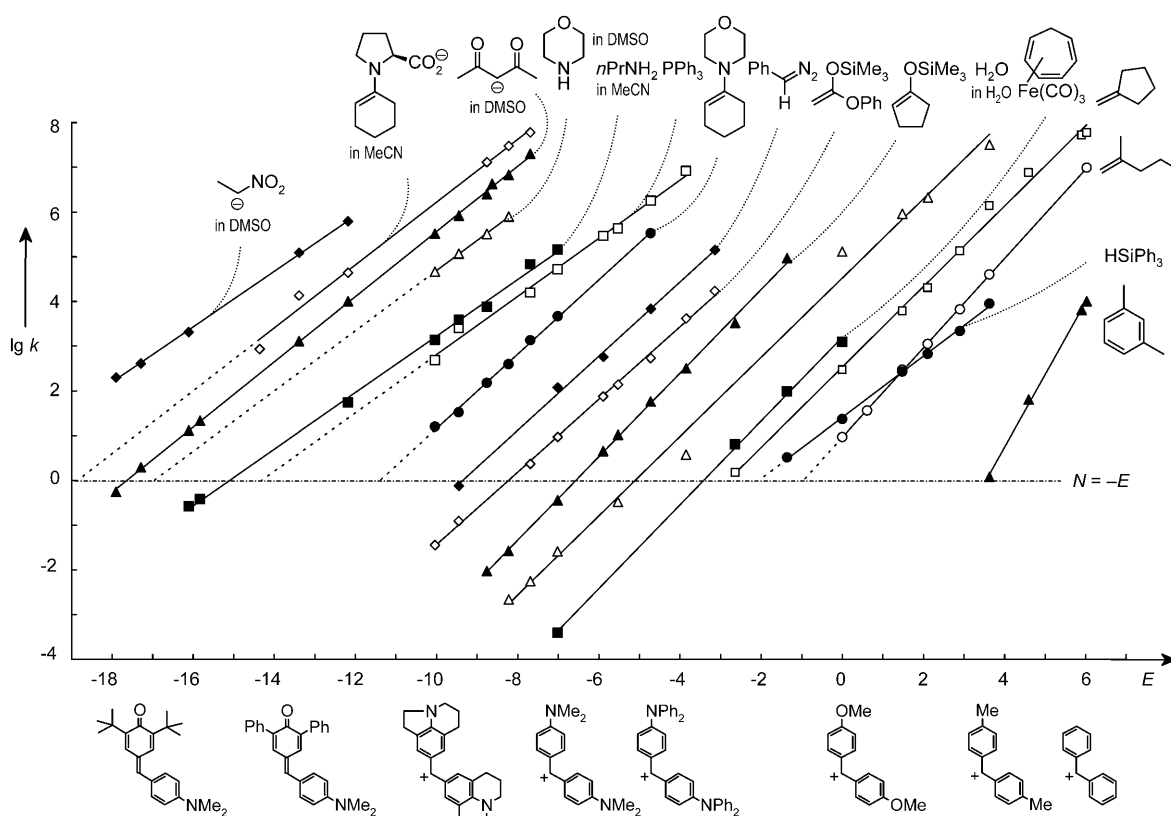
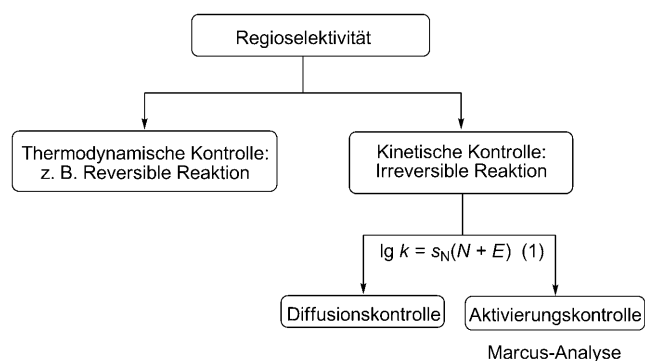


Abbildung 1. Vergleich der Reaktivitäten verschiedener Klassen von Nucleophilen (in CH_2Cl_2 , 20°C). Auftragung gegen den empirischen Elektrophilie-Parameter E .^[10]

2. Systematische Analyse ambidenter Reaktivität

2.1. Allgemeine Vorgehensweise

Wie in Schema 2 dargestellt, muss bei einer systematischen Analyse zunächst geklärt werden, ob die isolierten Produkte das Ergebnis thermodynamischer oder kinetischer Kontrolle darstellen. Die Methoden zur Unterscheidung kinetischer und thermodynamischer Produktkontrolle sind wohlbekannt und müssen hier nicht ausgeführt werden.^[4c,7] Tabelle 1 enthält einen Vergleich der relativen Stabilitäten von Produkten, die aus wichtigen ambidenten Nucleophilen hervorgehen.



Schema 2. Ein systematischer Zugang zu ambidenter Reaktivität.


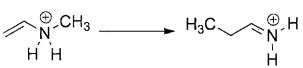
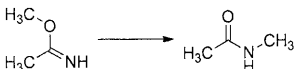
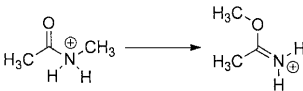
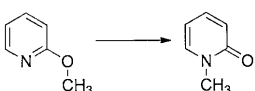
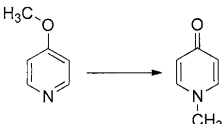
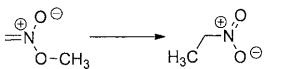


Falls das Produktverhältnis kinetisch kontrolliert ist, ist zu unterscheiden, ob der produktbestimmende Schritt diffusions- ($k_2 = 10^9\text{--}10^{10}\text{ M}^{-1}\text{ s}^{-1}$) oder aktivierungskontrolliert ist ($k_2 < 10^9\text{ M}^{-1}\text{ s}^{-1}$). Dazu kann die in Abschnitt 2.3 eingeführte Korrelationsgleichung (1) verwendet werden.

Falls der produktbestimmende Schritt aktivierungskontrolliert verläuft, lässt sich die Marcus-Theorie zur Vorhersage relativer Aktivierungsenergien verwenden, wie in den Abschnitten 2.4 bis 2.6 ausgeführt wird.

2.2. Produktstabilitäten

Relative thermodynamische Stabilitäten werden üblicherweise durch kalorimetrische Messungen, Gleichgewichtsstudien oder durch quantenchemische Rechnungen bestimmt. Um den Vergleich der thermodynamischen Stabilitäten der Alkylierungsprodukte ambidenter Nucleophile auf einer einheitlichen Grundlage durchführen zu können, haben wir die Gibbs-Energie der Methylverschiebungen auf MP2/6-311 + G(2d,p)-Niveau bestimmt (Tabelle 1). Eine detaillierte Diskussion der thermodynamischen Stabilitäten erfolgt in Abschnitt 3 bei den einzelnen Substraten.

Tabelle 1: Relative Stabilitäten der Methylierungsprodukte verschiedener ambidenter Nucleophile [MP2/6-311 + G(2d,p)].

Nr.	Isomerisierung	ΔG^0 [kJ mol ⁻¹]
1	$\text{H}_3\text{C}-\text{N}^{\oplus}\equiv\text{C}^{\ominus} \longrightarrow \text{H}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$	-115 ^[a]
2		-19.7 ^[b]
3		-60.7 ^[b]
4	$\text{H}_3\text{C}-\text{S}^{\oplus}-\text{C}\equiv\text{N}^{\ominus} \longrightarrow \text{H}_3\text{C}-\text{N}^{\oplus}=\text{C}=\text{S}$	-17.1 ^[a]
5	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{C}\equiv\text{N}^{\oplus} \longrightarrow \text{H}_3\text{C}-\text{N}^{\oplus}=\text{C}=\text{O}$	-117 ^[a]
6	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{N}^{\oplus}=\text{O}^{\ominus} \longrightarrow \text{H}_3\text{C}-\text{N}^{\oplus}(\text{O}^{\ominus})=\text{O}$	-28.3 ^[a]
7		-80.1 ^[b]
8		-20.1 ^[b]
9		-32.9 ^[c]
10		-13.7 ^[c]
11		-120 ^[b]
12	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}^{\oplus}-\text{CH}_3 \longrightarrow \text{H}_3\text{C}-\text{CH}^{\oplus}=\text{CH}-\text{O}^{\ominus}$	-93.9 ^[a]
13		-28.9 ^[b]
14		-50.4 ^[b]

[a] Aus Lit. [19]. [b] Siehe die Hintergrundinformationen. [c] Aus Lit. [13h].

2.3. Unterscheidung zwischen aktivierungs- und diffusionskontrollierten Reaktionen

Die Geschwindigkeiten bimolekularer Reaktionen in Lösung werden durch die Diffusion begrenzt, d. h. durch die Zeit, die zwei Moleküle benötigen, um in einem Stoßkomplex aufeinander zu treffen. Ausgefeilte Theorien wurden entwickelt, um Diffusionsgeschwindigkeitskonstanten zu berechnen, in welche die Größe der Moleküle, die Viskosität des Reaktionsmediums und die Temperatur eingehen.^[14] Da für unsere Analyse die Kenntnis genauer Werte diffusionsbestimmter Geschwindigkeitskonstanten nicht erforderlich ist, leiten wir deren ungefähre Größe empirisch aus der Obergrenze direkt bestimmter Geschwindigkeitskonstanten in verschiedenen Reaktionsserien ab. So übersteigen die Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung für die Reaktionen laserblitzphotolytisch erzeugter Benzhydrylium- und Tritylium-Ionen mit neutralen Nucleophilen in den üblichen organischen Lösungsmitteln (CH_2Cl_2 , MeCN) oder Wasser nie den

Wert von $4 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.^[15a] Die Obergrenze für Kation-Anion-Kombinationen betrug $2 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ in Acetonitril und ca. $5 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ in Wasser.^[15b] Intermolekulare Selektivitäten, die aus Konkurrenzexperimenten bestimmt wurden, sind mit diesen Zahlen in Einklang.^[16]

Da Reaktionen mit solch hohen Geschwindigkeiten ohne Aktivierungsenergie verlaufen, können die entsprechenden Regioselektivitäten (ebenso wie Stereoselektivitäten) nicht aus Übergangszustandsmodellen abgeleitet werden.

In zahlreichen Publikationen haben wir gezeigt, dass die Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung für die Reaktionen von Carbokationen und Michael-Akzeptoren mit n-Nucleophilen (Alkoholen, Aminen usw.), π -Nucleophilen (Alkenen, Arenen usw.) sowie σ -Nucleophilen (Hydriden) mit Gleichung (1) berechnet werden können, wobei Nucleophile durch zwei Parameter (Nucleophilie N und Steigung s_N , früher als s bezeichnet) und Elektrophile durch einen Parameter (Elektrophilie E) charakterisiert werden.^[10] Bei Einbeziehung von $\text{S}_\text{N}2$ -Reaktionen muss ein weiterer, Elektrophil-spezifischer Parameter s_E berücksichtigt werden.^[12c]

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

Wie an anderer Stelle diskutiert,^[10a,g] ist Gleichung (1) mathematisch den üblichen linearen Freien-Energie-Beziehungen äquivalent. Anders als bei konventionellen linearen Freien-Energie-Beziehungen, bei denen der Ordinatenabschnitt diskutiert wird, definiert Gleichung (1) den Nucleophilie-Parameter N als Abszissen-Abschnitt ($N = -E$ für $\lg k = 0$; siehe Abbildung 1); auf diese Weise wird es möglich, Nucleophile stark unterschiedlicher Reaktivität in einer einzigen Skala anzuordnen, ohne über weite Bereiche extrapolieren zu müssen. Da Gleichung (1) nur auf Geschwindigkeitskonstanten bis $10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ anwendbar ist, haben berechnete Geschwindigkeitskonstanten mit $\lg k > 9$ keine reelle Bedeutung; sie zeigen lediglich an, dass Diffusionskontrolle vorliegt.

Auf der Grundlage publizierter Reaktivitätsparameter für 620 Nucleophile und 182 Elektrophile^[17] kann man die Grenze zwischen Aktivierungs- und Diffusionskontrolle für eine beträchtliche Zahl von Reaktionen bereits voraussagen. Reaktionen, die an beiden reaktiven Zentren eines ambidenten Systems ohne Barriere ablaufen, sind im allgemeinen unselektiv; Ausnahmen wurden jedoch beobachtet.^[18] Selektivitäten aktivierungskontrollierter Reaktionen können durch die Marcus-Theorie gedeutet werden.

2.4. Marcus-Theorie

Bei der Marcus-Theorie^[20] wird angenommen, dass sich Reaktanten und Produkte in einem parabolischen Potentialtopf befinden. Der Übergangszustand wird durch den Schnittpunkt der beiden Parabeln angenähert. Bei Elektronentransferreaktionen zwischen Metallionen – dem Reaktionstyp, der als erster mithilfe der Marcus-Gleichung behandelt wurde – beziehen sich die parabolischen Potentialkurven auf die Bewegung der Lösungsmittelmoleküle um die Reaktanten und Produkte. Im Fall von Gruppentransferreaktionen

[Gl. (2)], wie sie in Abbildung 2 dargestellt werden, stammt ein Hauptbeitrag zum parabolischen Term aus den A–X- und B–X-Schwingungen.^[20c]

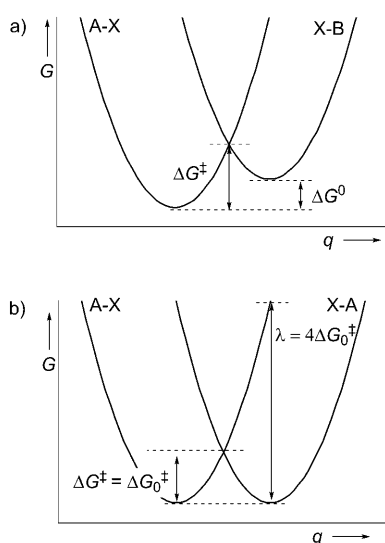


Abbildung 2. Schnittpunkte von Parabeln in a) Nicht-Identitätsreaktionen und b) Identitätsreaktionen. q bezieht sich auf die Kernkonfiguration.

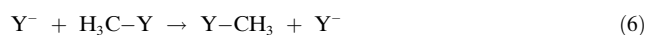
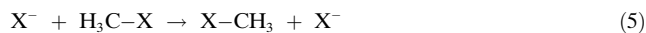
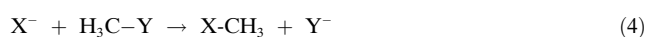
Der Schnittpunkt der beiden Parabeln in Abbildung 2a kann durch die Marcus-Gleichung [Gl. (3)] ausgedrückt werden.

$$\Delta G^\ddagger = \Delta G_0^\ddagger + 0.5 \Delta G^0 + (\Delta G^0)^2 / (16 \Delta G_0^\ddagger) \quad (3)$$

In Gleichung (3) wird der Arbeitsterm w vernachlässigt, der die Gibbs-Energie für das Annähern der separierten Reaktanten und die Separierung der Produkte beinhaltet. Diese Vernachlässigung ist voll gerechtfertigt, wenn intramolekulare Selektivitäten diskutiert werden, da sich w auf die Bildung des gemeinsamen Stoßkomplexes bezieht.

Nach Gleichung (3) erhält man die Gibbs-Aktivierungsenergie ΔG^\ddagger durch eine Kombination der Gibbs-Reaktionsenergie ΔG^0 und der intrinsischen Barriere ΔG_0^\ddagger ; letztere entspricht ΔG^\ddagger einer Identitätsreaktion ($\Delta G^0 = 0$; Abbildung 2b). Die intrinsische Barriere ΔG_0^\ddagger kann somit als der Teil von ΔG^\ddagger angesehen werden, der nach Herausrechnen der thermodynamischen Beiträge übrig bleibt.

Marcus schlug vor, die intrinsische Barriere einer Nicht-Identitätsreaktion durch Mitteln der beiden entsprechenden Identitätsreaktionen zu berechnen.^[20c,d,21] Durch Anwendung dieses Additivitätsprinzips auf Methyltransferreaktionen erhält man Gleichung (7), wobei die intrinsische Barriere ΔG_0^\ddagger für die S_N2 -Reaktion in Gleichung (4) als Mittel der Aktivierungsenergien der Identitätsreaktionen der Gleichungen (5) und (6) erhalten wird.



$$\Delta G_0^\ddagger [\text{Gl. (4)}] = 0.5 (\Delta G^\ddagger [\text{Gl. (5)}] + \Delta G^\ddagger [\text{Gl. (6)}]) \quad (7)$$

Die Gültigkeit dieses Ansatzes wurde rechnerisch und experimentell durch mehrere Gruppen bestätigt.^[22,23] Die ausgezeichnete Übereinstimmung zwischen direkt berechneten Aktivierungsenergien und solchen, die aus dem Marcus-Ansatz erhalten wurden (Abbildung 3),^[22h] impliziert bereits, dass es keine variablen Hart-hart- oder Weich-weich-Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Gruppen X und Y in den Gleichungen (4)–(6) gibt. Beispielsweise entspricht die intrinsische Barriere der Reaktion $HS^- + H_3CF$ dem Durchschnitt der Barrieren für $F^- + CH_3F$ und $HS^- + H_3CSH$.

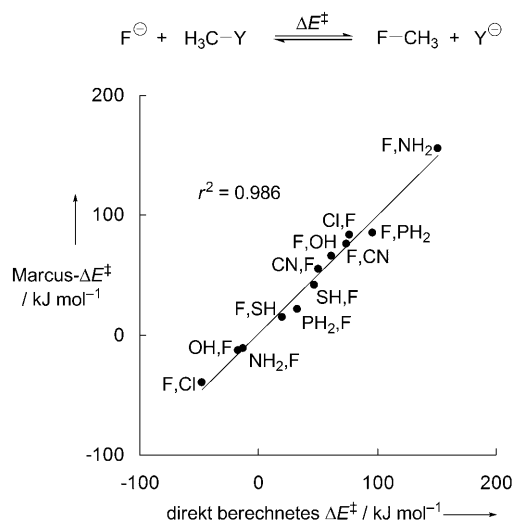


Abbildung 3. Korrelation der direkt berechneten Aktivierungsenergien mit den nach der Marcus-Gleichung berechneten Werten; (F,X)-Werte beziehen sich auf die Hinreaktion und (X,F)-Werte auf die Rückreaktion. Aus Lit. [22h], CCSD(T)/TZ2PF + dif-Werte.

Will man die Marcus-Gleichung [Gl. (3)] auf ambidente Reaktivität anwenden, benötigt man also die Kenntnis der relativen Produktstabilitäten ($\Delta \Delta G^0$) und die relativen Größen der intrinsischen Barrieren ($\Delta \Delta G_0^\ddagger$). Da relative Produktstabilitäten ($\Delta \Delta G^0$) gewöhnlich bekannt sind oder mit Standardmethoden experimentell oder rechnerisch abgeleitet werden können (Abschnitt 2.2), werden wir unser Augenmerk nun auf die intrinsischen Barrieren legen.

2.5. Wie lässt sich die relative Größe intrinsischer Barrieren voraussagen?

2.5.1. Hoz-Regel

Durch Verwendung der G2(+)-Methode gelangten Hoz und Mitarbeiter zu der Erkenntnis, dass die intrinsischen Barrieren kontinuierlich abnehmen, d.h. dass die Gibbs-Aktivierungsenergie der Identitätsreaktionen in Gleichung (5) kleiner wird, wenn X von $MeCH_2$ zu $MeNH$, MeO und F übergeht (Tabelle 2).^[23] Uggerud führte diesen Trend auf die

Tabelle 2: G2(+) Intrinsische Barrieren von Identitätsreaktionen (in kcal mol⁻¹, aus Lit. [23]).

$X^- + \text{H}_3\text{C-X} \rightarrow \text{X-CH}_3 + X^-$			
MeCH ₂ ⁻ 44.7	MeNH ⁻ 29.3	MeO ⁻ 19.5	F ⁻ 11.6
MeSiH ₂ ⁻ 45.8	MePH ⁻ 29.8	MeS ⁻ 21.9	Cl ⁻ 13.2
MeGeH ₂ ⁻ 38.1	MeAsH ⁻ 24.5	MeSe ⁻ 17.8	Br ⁻ 10.8
MeSnH ₂ ⁻ 30.6	MeSbH ⁻ 19.7	MeTe ⁻ 15.3	I ⁻ 9.6

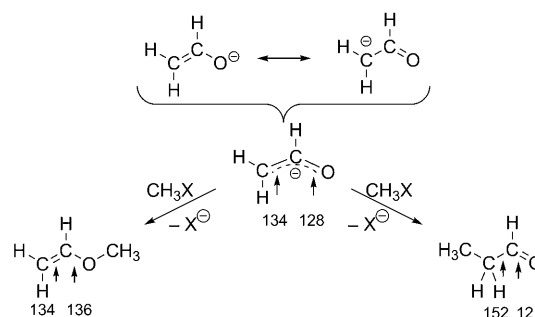
unterschiedlichen Ionisierungsenergien der Nucleophile X⁻ zurück und stellte fest, dass Nucleophile, die mit Kohlenstoffatomen Bindungen mit höherem elektrostatischen Charakter bilden, wegen der verminderten Elektronenabstoßung im Übergangszustand über niedrigere Barrieren reagieren.^[24] Weiterhin bemerkten Hoz und Mitarbeiter, dass sich die intrinsischen Barrieren ΔG_0^\ddagger nur wenig ändern, wenn man innerhalb einer Gruppe des Periodensystems von oben nach unten geht.^[23] Die nahezu konstanten Höhen intrinsischer Barrieren innerhalb einer Gruppe wurden von Arnaut und Formosinho durch zwei gegenläufige Effekte erklärt:^[25] Die C-X-Bindungslänge nimmt im Periodensystem von oben nach unten zu, was wegen der größeren Separierung der Parabeln zu einem Anstieg der Energie des Übergangszustands führt. Gleichzeitig nehmen die Kraftkonstanten ab, und die resultierenden flacheren Parabeln senken die Energie des Übergangszustands. Beide Effekte kompensieren sich offensichtlich und führen deshalb zu annähernd konstanten Werten von ΔG_0^\ddagger innerhalb einer Gruppe. Während wir gewöhnlich SI-Einheiten verwenden, werden die Energien in Tabelle 2 in kcal mol⁻¹ angegeben, weil sich die Serie 10→20→30→40 kcal mol⁻¹ beim Übergang von Gruppe 17 nach Gruppe 14 leichter einprägen lässt.

Organiker mögen die Ergebnisse in Tabelle 2 mit den wohl bekannten Fakten verbinden, dass der Halogenid austausch bei S_N2-Reaktionen glatt abläuft (Finkelstein-Reaktion), während Umetherungen (Alkoxid-Austausch) oder Transaminierungen unter basischen Bedingungen nicht möglich sind.

2.5.2. Principle of Least Nuclear Motion (PLNM)

Ein alternativer Zugang zu relativen intrinsischen Barrieren gelingt über die Umorganisationsenergie λ , die für die Deformation der Reaktanten in die Geometrie der Produkte erforderlich ist. Nach Abbildung 2b entspricht die intrinsische Barriere ΔG_0^\ddagger einem Viertel der Umorganisationsenergie λ . Somit ergibt sich die relative Größe der intrinsischen Barrieren aus dem „Principle of Least Nuclear Motion“,^[26] wonach „those elementary reactions will be favored that involve the least change in atomic position and electronic configuration“.^[26d] Trotz eines exzellenten Übersichtsartikels von Hine aus dem Jahr 1977^[26d] wird das PLNM seit einigen

Jahren als altmodisch angesehen. Wir meinen, dass diese Einschätzung nicht gerechtfertigt ist, weil das PLNM, wie es von Hine beschrieben wird, wertvolle Abschätzungen der relativen Größen intrinsischer Barrieren ermöglicht. Betrachten wir beispielsweise das Enolat-Ion. Aus den in Schema 3 angeführten Bindungslängen kann man ableiten, dass das Enolat-Ion in geometrischer Hinsicht einem Enol-



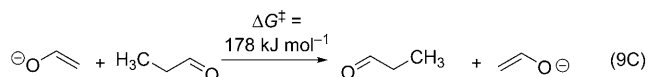
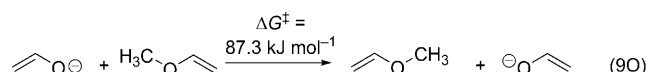
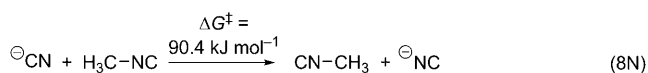
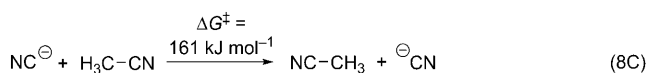
Schema 3. Ambidente Reaktivität eines Enolat-Ions (Bindungslängen in pm).^[27]

ether ähnlicher ist als einem Aldehyd. Weiterhin vermeidet O-Alkylierung eine Umhybridisierung der H₂C_{sp²}-Gruppe und erfordert somit weniger Umorganisationsenergie λ (= $4\Delta G_0^\ddagger$) als die entsprechende C-Alkylierung. Folgerichtig ergibt sich aus dem PLNM, dass die intrinsisch bevorzugte Angriffsposition das Sauerstoffatom ist, auf dem die negative Ladung in der wichtigsten Resonanzstruktur des Enolat-Ions lokalisiert ist (Schema 3, oben links).

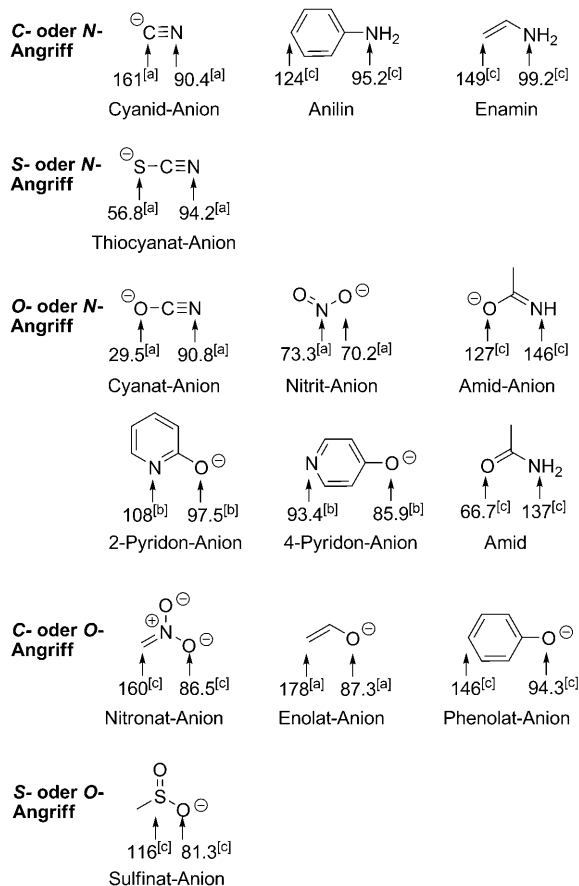
Die am Beispiel der Enolat-Ionen diskutierte Situation ist typisch für π -delokalisierte Systeme: Der intrinsisch bevorzugte Angriffsort lässt sich üblicherweise aus der Elektronenverteilung in der wichtigsten Resonanzstruktur ableiten.

2.5.3. Berechnete Barrieren für Identitätsreaktionen ambidenter Nucleophile

Wie in den Gleichungen (8C/8N) und (9O/9C) formuliert, haben wir die Barrieren für Methyltransfer-Identitätsreaktionen bei ambidenten Systemen auf dem MP2/6-311 + G-(2d,p)-Niveau berechnet; über Einzelheiten dieser Rechnungen wurde kürzlich berichtet.^[19]



Analog den Beobachtungen von Hoz sind die intrinsischen Barrieren niedriger für den *N*-Angriff an Cyanid-Ionen (Gleichungen 8C/8N) und für den *O*-Angriff an Enolat-Ionen (Gleichungen 9O/9C). Derselbe Trend – kleinere intrinsische Barrieren für den Angriff an dem Atom, das im Periodensystem weiter rechts steht – wurde für viele andere ambidente Nucleophile beobachtet (Schema 4).



Schema 4. Barrieren [ΔG^\ddagger , kJ mol⁻¹, MP2/6-311 + G(2d,p)] von Methyltransfer-Identitätsreaktionen entsprechend den Beispielen in den Gleichungen (8C/8N) und (9O/9C). [a] Aus Lit. [19]. [b] Aus Lit. [13h]. [c] Hintergrundinformationen dieses Aufsatzes.

Es sei darauf hingewiesen, dass bei den π -delokalisierten Systemen die gleiche Abstufung der intrinsischen Barrieren auch aus dem PLNM abgeleitet werden kann: Der *O*-Angriff an Enolaten und Phenolaten sowie der *N*-Angriff an Enaminen und Anilinen erfordert jeweils weniger Umorganisation.

2.6. Eine qualitative Marcus-Analyse ambidenter Reaktivität

Wie kürzlich berichtet, kann man die berechneten Werte von intrinsischen Barrieren ΔG_0^\ddagger und Gibbs-Energien ΔG^0 in die Marcus-Gleichung [Gl. (3)] einsetzen, um daraus ΔG^\ddagger zu berechnen und so zu vollständigen Gibbs-Energie-Diagrammen für die Reaktionen von Cyanid-, Cyanat-, Thiocyanat-,

Nitrit- und Enolat-Ionen mit Alkylhalogeniden in der Gasphase zu gelangen.^[19] Für eine quantitative Analyse in Lösung würden Solvationsmodelle benötigt, insbesondere wenn Reaktionen betrachtet werden, bei denen ionische Produkte aus neutralen Reaktanten entstehen.^[28] Obwohl diese Vorgehensweise denkbar ist, dürfte eine qualitative Verknüpfung der thermodynamischen Daten in Tabelle 1 mit den intrinsischen Reaktivitäten in Schema 4 praktikabler sein.

Abbildung 4 enthält eine qualitative Beschreibung der Reaktionen eines ambidenten Nucleophils A–B⁻ mit Alkylhalogeniden RX unterschiedlicher Reaktivität. Aus Gründen der Vereinfachung wird für alle Parabeln von RX¹ bis RX⁵ die gleiche Öffnung angenommen, sodass sie sich lediglich in ihren relativen Lagen unterscheiden. Die beiden Parabeln auf der rechten Seite, die den Produkten entsprechen, unterscheiden sich in Lage und Öffnung. Das Produkt, das durch Alkylierung an Atom B entsteht, ist thermodynamisch begünstigt (negativeres ΔG^0) und intrinsisch benachteiligt (steilere Parabel) gegenüber dem Produkt, das durch Alkylierung an Atom A erhalten wird.

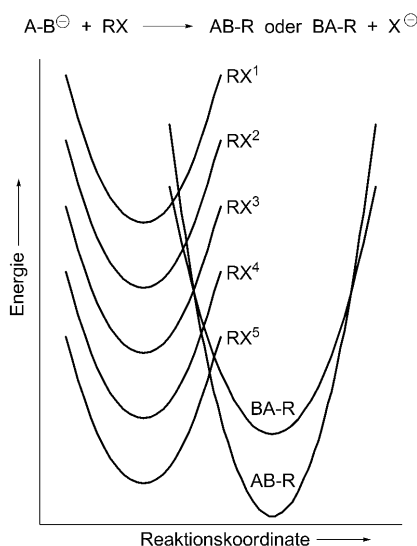


Abbildung 4. Einfluss der Gibbs-Reaktionsenergie auf die Gibbs-Aktivierungsenergie und, damit verbunden, die Regioselektivität des Angriffs an einem ambidenten Nucleophil mit den reaktiven Positionen A und B.

Abbildung 4 zeigt, dass die stark exergonen Reaktionen mit RX¹ und RX² dem intrinsisch bevorzugten Reaktionsweg folgen und zu A-Alkylierungen führen (\rightarrow BA–R). Die Reaktion mit RX³ ergibt beide Produkte zu gleichen Anteilen, und der Übergangszustand für die Reaktion mit RX⁴ wird bereits durch den $\Delta\Delta G^0$ -Term beherrscht, der den Angriff an B begünstigt (\rightarrow AB–R). Eine häufig auftretende Situation ist für die Reaktion von RX⁵ gezeigt: Da der A-Angriff ein Produkt ergibt, das thermodynamisch weniger stabil ist als die Reaktanten, wird lediglich das Produkt AB–R gebildet.

Da der Marcus-inverse Bereich, d.h. eine Abnahme der Geschwindigkeitskonstante bei zunehmender Exergonie, nur bei sehr exergonen intramolekularen Elektronentransferreaktionen beobachtet wurde,^[29] lassen sich die relativen

Größen der Gibbs-Aktivierungsenergien ($\Delta\Delta G^\ddagger$) für die hier betrachteten Gruppentransferreaktionen aus den ersten beiden Termen von Gleichung (3) ermitteln. Die folgende Diskussion der einzelnen ambidenten Systeme, die auf den thermodynamischen Daten in Tabelle 1 und den intrinsischen Barrieren in Schema 4 beruht, geht außerdem davon aus, dass sich die relativen Produktstabilitäten nicht signifikant ändern, wenn die Methylgruppe durch eine andere Alkyl- oder Aryl-Gruppe ersetzt wird; Ausnahmen sind zu erwarten, wenn sich zwei Isomere energetisch nur wenig unterscheiden. Dem zweiten Term von Gleichung (3) entsprechend müssen die ΔG^0 -Werte in Tabelle 1 durch zwei geteilt werden, um ihren Beitrag zur Differenz der Gibbs-Aktivierungsenergien zu ermitteln. Andererseits wird auch bei Anwendung des Additivitäts-Postulats [Gl. (7)] zur Berechnung des Beitrags der intrinsischen Barrieren die Gibbs-Aktivierungsenergie ΔG^\ddagger der Identitätsreaktionen in Schema 4 durch zwei geteilt. Daraus folgt, dass die absoluten Werte in Tabelle 1 und Schema 4 direkt miteinander verglichen werden können.

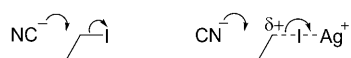
Die algebraische Form von Gleichung (3) impliziert, dass der quadratische Term nur für sehr exergone Reaktionen mit niedrigen intrinsischen Barrieren signifikante Beiträge liefert, die bei Gruppentransferprozessen nicht auftreten. Wir können daher folgern, dass immer dann, wenn unter kinetisch kontrollierten Bedingungen bevorzugt das thermodynamisch weniger stabile Produkt gebildet wird, die intrinsische Barriere für seine Entstehung niedriger sein muss. Umgekehrt werden kinetisch kontrollierte Reaktionsprodukte nicht notwendigerweise über niedrigere intrinsische Barrieren gebildet.

3. Ambidente Nucleophile

3.1. Kohlenstoff- oder Stickstoff-Angriff

3.1.1. Cyanid-Anion

Das Cyanid-Ion CN^- galt als eines der klassischen Beispiele zur Illustration der Anwendung der Klopman-Salem-Gleichung und des HSAB-Prinzips. Wie in Schema 5 gezeigt, wurde die Bildung von Nitrilen bei der Reaktion von Alka-

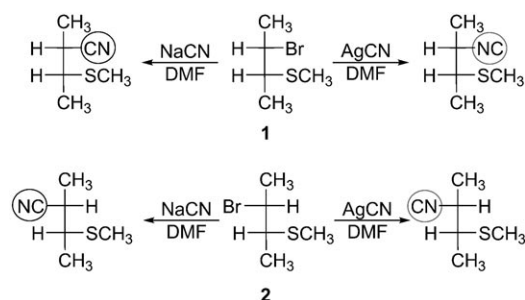


Schema 5. Übliche Beschreibung der ambidenten Reaktivität des Cyanid-Ions, die revidiert werden sollte.

licyaniden mit Alkylhalogeniden durch den bevorzugten Angriff des „weichen“ Kohlenstoff-Terminus des Cyanid-Ions an den „weichen“ Alkylhalogeniden erklärt. Ein Wechsel vom $\text{S}_{\text{N}}2$ - zum $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus wurde postuliert, um die Bildung von Isonitrilen bei der Umsetzung von Alkylhalogeniden mit Silbercyanid zu erklären; nun sollte die günstige Hart-hart-Wechselwirkung zwischen dem Carbokation und dem Stickstoffatom des Cyanids für den Wechsel der Regioselektivität verantwortlich sein.

Diese Erklärung steht im Widerspruch zu mehreren experimentellen Befunden. Vor über zwanzig Jahren berichte-

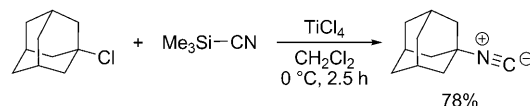
ten Carretero und Garcia Ruano, dass *erythro*- und *threo*-2-Brom-3-(methylthio)butan (**1** und **2**) mit Natriumcyanid und Silbercyanid unter Erhalt der Konfiguration Cyanide bzw. Isocyanide mit $> 96\%$ Regioselektivität ergeben (Schema 6).^[30]



Schema 6. Reaktionen der *erythro*- und *threo*-2-Brom-3-(methylthio)-butane **1** und **2** mit Metallocyaniden.^[30]

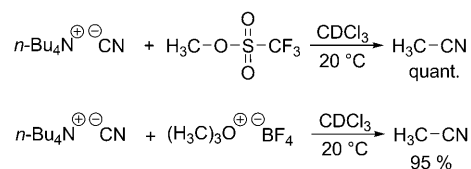
Ihre Schlussfolgerung, dass die Reaktionen mit NaCN und AgCN demselben Mechanismus folgen und dass „the observed regioselectivity with both metal cyanides (...) cannot be explained as variations in the hardness of the electrophilic carbon induced by the interactions between the metal cation and the halogen“ fand wenig Beachtung.^[31] In Übereinstimmung mit „älteren Hypothesen“ wurde die Bildung von Isonitrilen mit AgCN (Schema 6) durch die Beteiligung einer Spezies (nicht freies CN^-) erklärt, bei der das Ag^+ an das Kohlenstoffatom des Cyanid-Ions gebunden ist.^[30]

Die Bildung von 1-Isocyanadamantan aus 1-Chloradamantan und Trimethylsilylcyanid in Gegenwart von TiCl_4 (Schema 7) zeigt, dass die Blockierung des Kohlenstoffatoms von Cyanid nicht auf Ag^+ beschränkt ist.^[32]



Schema 7. Synthese von 1-Isocyanadamantan.^[32a]

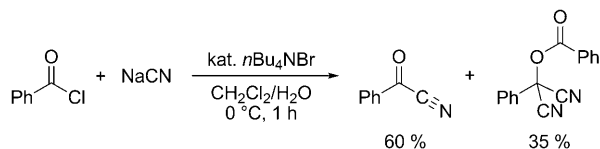
Die wohlbekannte ausschließliche Bildung von Nitrilen bei Reaktionen von primären Alkylbromiden und Alkyliodiden mit NaCN und KCN wird auch bei der Methylierung von $[\text{Bu}_4\text{N}]^+[\text{CN}]^-$ mit zwei der härtesten Methylierungsmitteln, Methyltriflat und Trimethyloxonium-tetrafluorborat, gefunden (Schema 8). Ein Angriff am harten Stickstoffatom,



Schema 8. Ausschließliche Bildung von Acetonitril bei Reaktionen von $\text{Bu}_4\text{N}^+[\text{CN}]^-$ mit den harten Methylierungsmitteln Methyltriflat und Trimethyloxonium-tetrafluorborat.^[13b]

wie durch das HSAB-Prinzip vorausgesagt, wurde nicht beobachtet.^[13b]

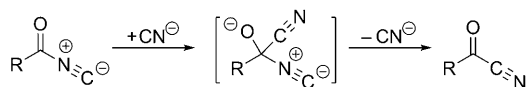
Ausschließlich Benzoylcyanid und dessen Folgeprodukt wurden gebildet, als Benzoylchlorid mit $[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{N}]\text{CN}$,^[33] Guanidiniumcyanid^[34] oder NaCN unter Phasentransferkatalyse umgesetzt wurde (Schema 9).^[35] Diese Beobachtung



Schema 9. Phasentransferkatalysierte Synthese von Benzoylcyanid aus NaCN und Benzoylchlorid.^[35]

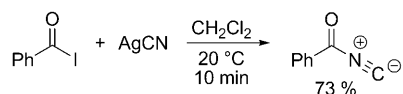
widerspricht ebenfalls den Erwartungen auf der Grundlage des HSAB-Prinzips, das die Bildung von Isonitrilen durch Angriff des „harten“ Stickstoff-Terminus des Cyanids am „harten“ Acyl-Kohlenstoffatom von Carbonsäurechloriden voraussagt.

Da Umlagerungen von Isocyaniden in Cyanide wohl bekannt sind,^[36] kann man nicht von vornherein ausschließen, dass die in Schema 9 beschriebenen Acylcyanide aus intermediär gebildeten Acylisocyaniden entstehen, die über Acylium-Ionen oder über den in Schema 10 gezeigten Mechanismus isomerisieren können.



Schema 10. Umlagerung von Acylisocyaniden in Acylcyanide.

Andererseits wurde gezeigt, dass Acylisocyanide, die durch Behandlung von Acyliodiden mit Silbercyanid erhalten wurden, nach dem Entfernen von Ag^+ -Salzen in verdünnter Lösung stabil sind (Schema 11).^[37]



Schema 11. Bildung von Benzoylisonitril durch Umsetzung von Benzoyliodid mit Silbercyanid.^[37]

Aus den zitierten Experimenten kann man ableiten, dass freie Cyanid-Ionen mit „harten“ wie „weichen“ Elektrophilen generell am Kohlenstoffatom reagieren und dass das Stickstoffatom nur dann angegriffen wird, wenn der Kohlenstoff-Terminus durch eine andere Gruppe blockiert ist (z. B. durch Ag^+ oder Me_3Si^+).^[38]

Im Rahmen einer systematischen Analyse des Verhaltens von Cyanid-Ionen haben wir die Geschwindigkeiten ihrer Reaktionen mit Benzhydrylium-Ionen untersucht, die als Referenzelektrophile für die Bestimmung von Nucleophilie-

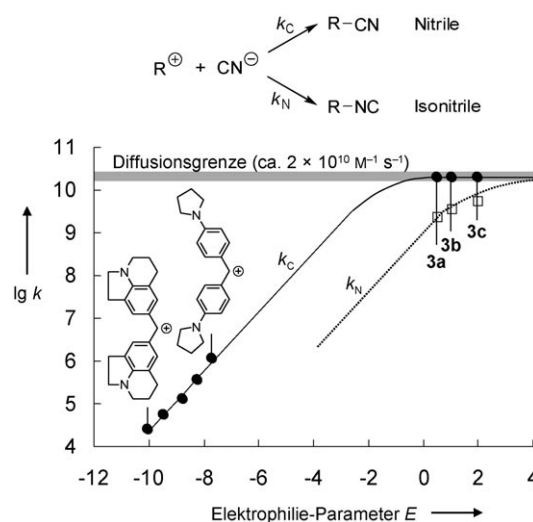


Abbildung 5. Auftragung von $\lg k$ für die Reaktionen von Benzhydrylium-Ionen Ar_2CH^+ und Tritylium-Ionen Ar_3C^+ mit dem Cyanid-Ion gegen die Elektrophilie-Parameter E . Die Strukturen der Tritylium-Ionen **3a–c** sind in Schema 12 gezeigt.^[13b]

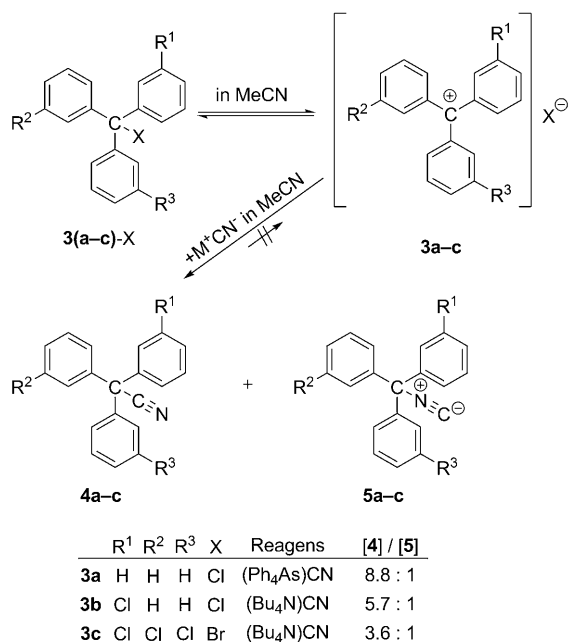
Parametern verwendet worden sind (Abbildung 5). Bei allen Reaktionen mit stabilisierten Benzhydrylium-Ionen wurde die ausschließliche Bildung von Benzhydrylcyaniden beobachtet, und aus der Auftragung von $\lg k$ gegen den Elektrophilie-Parameter E der Benzhydrylium-Ionen kann man extrapolieren, dass die Diffusionsgrenze erreicht wird, wenn die Elektrophilie E der Carbokationen Werte von etwa -2 bis 0 übersteigt (Abbildung 5).^[13b]

Wie Abbildung 5 illustriert, kann Songstads Beobachtung von 10% Tritylisocyanid (**5a**) neben 88% Tritylcyanid (**4a**) bei der Umsetzung von Tritylhalogeniden mit freiem Cyanid^[39] durch aktivierungslosen Angriff auf das Kohlenstoffatom ($k_C \approx 2 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) und einen neunfach langsameren Angriff auf das Stickstoffatom erklärt werden. Bei Einsatz der elektrophileren *m*-Chlor-substituierten Tritylium-Ionen **3b** und **3c** nahm das Nitril/Isonitril-Verhältnis ab, da die Geschwindigkeit des C-Angriffs unverändert blieb, während die Geschwindigkeit des N-Angriffs anstieg (Schema 12).

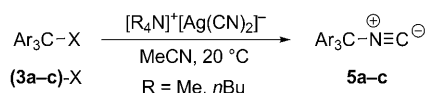
Ausschließlich Tritylisocyanide wurden erhalten, als die Tritylhalogenide (**3a–c**)-X mit Tetraalkylammonium-dicyanoargentaten behandelt wurden (Schema 13).^[13b]

Aus Abbildung 5 kann man extrapolieren, dass das unsubstituierte Benzhydrylium-Ion ($E = 5.9$), α -Alkylbenzylkationen (E ca. 3 bis 9)^[40] und *tert*-Alkyl-Kationen (E ca. 8)^[41] in Acetonitril barrierele Reaktionen mit beiden Termini freier Cyanid-Ionen eingehen. Versuche, C/N-Verhältnisse durch klassische Übergangszustandsmodelle zu erklären, müssen daher zum Scheitern verurteilt sein.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktionen mit Cyanid-Ionen selten in protischen Lösungsmitteln ablaufen. Da die Nucleophilie von CN^- signifikant von $N = 16.27$ ($s_{\text{N}} = 0.70$) in MeCN ^[13b] auf $N = 9.19$ ($s_{\text{N}} = 0.60$) in Wasser^[42] abnimmt, werden die meisten Carbokationen, wenn sie als $\text{S}_{\text{N}}1$ -Intermediate in alkoholischer oder wässriger Lösung erzeugt werden, rascher mit dem in hohem Überschuss vorliegenden



Schema 12. Produktverteilung bei den Reaktionen der Tritylhalogenide (3a-c)-X mit Cyanid-Ionen.^[13b,39]



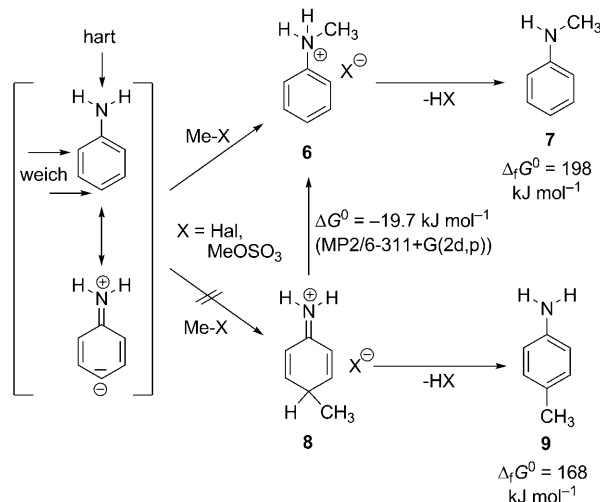
Schema 13. Selektive Bildung der Isonitrile 5a-c bei den Reaktionen der Tritylderivate (3a-c)-Cl/Br mit Tetraalkylammonium-dicyanoargentaten.^[13b]

Lösungsmittel reagieren als mit CN⁻.^[43] So ergibt die Reaktion von 1-Chlor-1-(4-methoxyphenyl)ethan mit KCN in ethanolischer Lösung den entsprechenden Ethylether in annähernd quantitativer Ausbeute.^[44] Reaktionen tertiärer Alkylhalogenide mit Alkylcyaniden ergeben in Alkoholen wegen der hohen Brønsted-Basizität von CN⁻ besonders geringe Ausbeuten an Substitutionsprodukten. Abhängig von den Reaktionsbedingungen bilden sich lediglich kleine Mengen tertiärer Alkylcyanide neben tertiären Ethern und Eliminierungsprodukten.^[45]

Zusammenfassend zeigen alle experimentellen Untersuchungen, dass freie Cyanid-Ionen durch Kohlenstoff-Elektrophile am Kohlenstoffatom angegriffen werden. C-Angriff begleitet von N-Angriff wird bei diffusionskontrollierten Reaktionen beobachtet, und überwiegenden Angriff am Stickstoffatom fand man lediglich, wenn der Kohlenstoff-Terminus durch Koordination an Silberionen oder andere Lewis-Säuren blockiert war. Der große thermodynamische Vorzug für die C-Alkylierung (Tabelle 1, Nr. 1), der auch aus Rüchardts Arbeiten über Isocyanid-Cyanid-Umlagerungen hervorgeht,^[36b] überkompensiert die intrinsische Bevorzugung des Angriffs am Stickstoffatom, die in Schema 4 quantifiziert wird.

3.1.2. Aniline

Nach dem HSAB-Prinzip erwartet man, dass harte Elektrophile am Stickstoffatom und weiche Elektrophile am Kohlenstoffatom von Anilinen angreifen. Schema 14 zeigt jedoch, dass sowohl die weichen Alkylhalogenide als auch die harten Dialkylsulfate selektiv am Stickstoffatom von Anilin



Schema 14. Methylierung von Anilin (Angriff in *ortho*-Position nicht gezeigt; $\Delta_f G^\circ$ aus Lit. [47]).

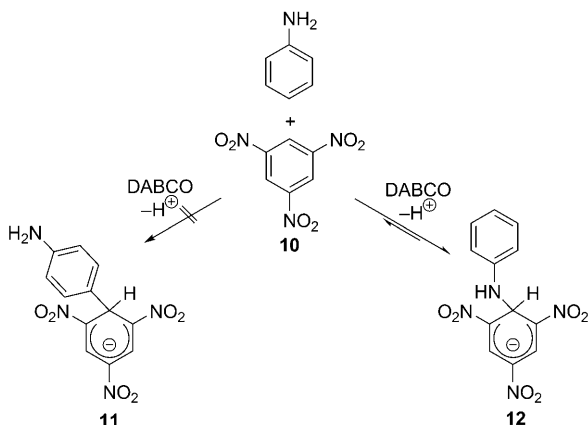
angreifen.^[46] Aus den bekannten Gibbs-Bildungsenthalpien lässt sich ableiten, dass 4-Methylanilin (9) thermodynamisch um 30 kJ mol⁻¹ gegenüber N-Methylanilin (7) begünstigt ist.^[47] Demgegenüber berechneten wir, dass das Anilinium-Ion 6, die Vorstufe von 7, um 19.7 kJ mol⁻¹ stabiler ist als das Benzenium-Ion 8 (Nr. 2 in Tabelle 1).

In Übereinstimmung damit, dass Stickstoff im Periodensystem weiter rechts steht als Kohlenstoff und weniger Umorganisation für den N- als für den C-Angriff erforderlich ist, wurde für den N-Angriff eine niedrigere intrinsische Barriere berechnet (Schema 4). Da beide Terme in Gleichung (3), $\Delta \Delta G^\circ$ und $\Delta \Delta G_0^\ddagger$, einen Vorzug für den N-Angriff anzeigen, kann man begründen, warum Anilin durch harte wie weiche Methylierungsmittel am Stickstoffatom alkyliert wird.

Der kinetisch bevorzugte Angriff von Kohlenstoff-Elektrophilen am Stickstoffatom kann auch aus der Korrelationsgleichung (1) abgeleitet werden. Während $N = 12.64$ ($s_N = 0.68$)^[48] aus den Reaktionen der Aminogruppe von Anilinen mit Elektrophilen (in Acetonitril) ermittelt wurde, ergab sich ein Wert von $N \approx 4$ für die *para*-Position von Anilin aus der Korrelation der *N*-Werte monosubstituierter Benzole mit σ^+ der entsprechenden Substituenten.^[49]

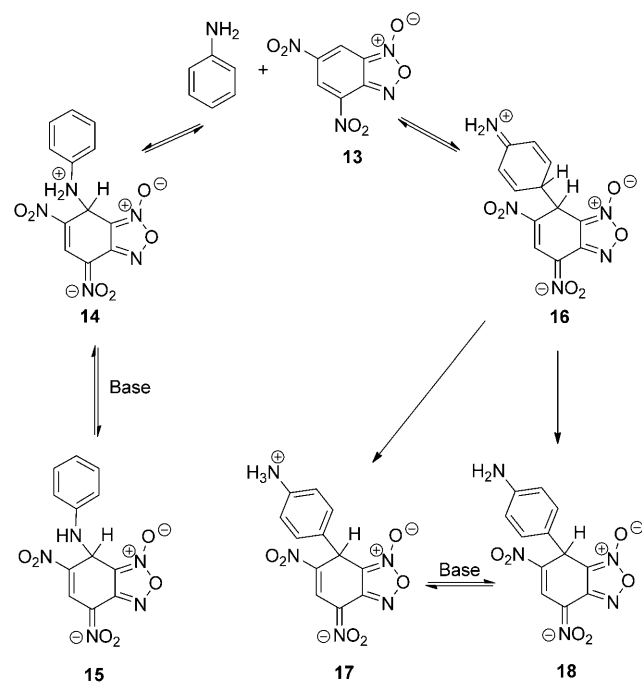
Das Stickstoffatom ist auch die bevorzugte Position des Angriffs von Trinitrobenzol auf Anilin.^[50] Aus $E = -13.2$ ^[51] für Trinitrobenzol (10) und $N \approx 4$, $s_N = 0.8$ bis 1.0 für die *p*-Position des Anilins lassen sich Geschwindigkeitskonstanten zwischen 4×10^{-8} und $7 \times 10^{-10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ für den Angriff von Trinitrobenzol auf den aromatischen Ring des Anilins abschätzen. Daraus kann man ableiten, dass der Angriff von

Trinitrobenzol auf die *p*-Position von Anilin (elektrophile aromatische Substitution) bei 20 °C eine Halbreaktionszeit zwischen 1 und 50 Jahren in 1 M Lösungen der Reaktanten haben sollte. Entsprechend wurde eine Umlagerung des σ -Addukts **12** in das Biphenyl-Derivat **11** nicht beobachtet (Schema 15).



Schema 15. Reaktion von Anilin mit Trinitrobenzol (**10**) unter ausschließlicher Bildung des *N*-Angriffsprodukts **12** (in DMSO bei 25 °C).^[50] DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan.

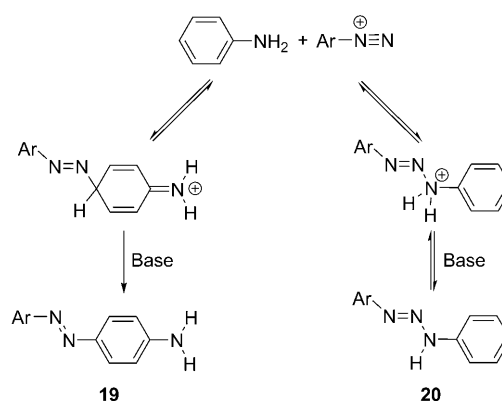
Bei der Behandlung von 4,6-Dinitrobenzofuroxan (**13**) mit einem Äquivalent Anilin beobachtete man einen *C*-Angriff unter rascher Bildung von **17** (Schema 16).^[52] Ein 1:1-Gemisch aus **15** und **18** wurde jedoch gebildet, als **13** mit zwei Äquivalenten Anilin behandelt wurde. Diese Befunde sind



Schema 16. Ambidente Reaktivität von Anilin gegenüber 4,6-Dinitrobenzofuroxan (**13**; in DMSO bei 20 °C).^[52b]

konsistent mit der Annahme, dass aus den zuvor diskutierten Gründen der *N*-Angriff an Anilin kinetisch bevorzugt ist. Wenn Anilin nicht im Überschuss verwendet wird, kann **14** nicht unter Bildung von **15** deprotoniert werden, sodass eine Rückreaktion zu den Reaktanten erfolgt und schließlich das thermodynamisch bevorzugte Produkt **17** gebildet wird. Anders als bei der für Trinitrobenzol beschriebenen Situation (Schema 15) ermöglicht die höhere Elektrophilie von **13** nun den Angriff an der *p*-Position von Anilin (\rightarrow **16**), wofür nach Gleichung (1) eine Geschwindigkeitskonstante von $0.1 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (bei 20 °C) aus $E(\mathbf{13}) = -5.1$ ^[53] und $N(p\text{-Position von Anilin}) \approx 4$ berechnet werden kann.

Ähnliche Regioselektivitäten findet man bei Azokuppungen. Seit langem ist bekannt, dass Aniline wie auch *N*-Alkylaniline bei Kupplungsreaktionen mit Benzoldiazonium-Salzen zunächst Triazene ergeben (*N*-Kupplung), während mit tertiären aromatischen Aminen eine *C*-Kupplung erfolgt.^[54] Ein anderes Verhalten wurde nur beobachtet, wenn die Nucleophilie des aromatischen Rings des Anilins durch zusätzliche Substituenten erhöht war; auch in solchen Fällen ist jedoch ein primärer Angriff am Stickstoffatom in Betracht zu ziehen.^[55] Es wurde berichtet, dass beim Grundkörper der reversible Angriff am Stickstoffatom im allgemeinen 20- bis 25-mal schneller ist als der Angriff am Kohlenstoff. Der Mechanismus in Schema 17 zeigt,^[55] dass sogar Diazonium-Ionen unter den Bedingungen der kinetischen Kontrolle den *N*-Angriff bevorzugen. In Abwesenheit einer Base ist die Bildung des Triazens **20** reversibel, und man beobachtet als einziges Produkt die Azoverbindung **19**.

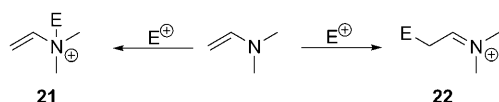


Schema 17. Ambidente Reaktivität von Anilin bei Reaktionen mit Arenediazonium-Ionen.^[55]

3.1.3. Enamine

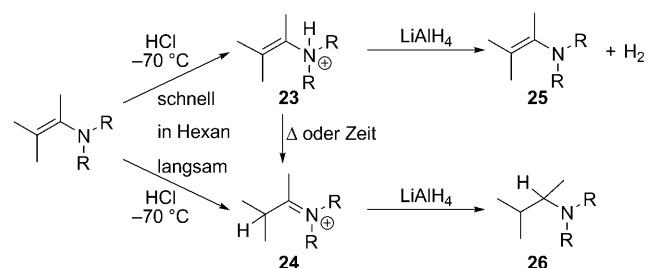
Enamine können von Elektrophilen entweder am Stickstoffatom unter Bildung der Enammonium-Ionen **21** angegriffen werden oder am Kohlenstoffatom, wobei die Iminium-Ionen **22** entstehen (Schema 18).^[56]

Eine große Vielfalt von aus Aldehyden und Ketonen abgeleiteten Enaminen wurde durch gasförmiges HCl in Hexan bei -70°C ausschließlich am Stickstoffatom protoniert.^[57] Die resultierenden Enammonium-Ionen **23** lagerten beim Aufwärmen auf Raumtemperatur in die thermodynamisch



Schema 18. Ambidente Reaktivität von Enaminen

stabileren Iminium-Ionen **24** um. Spektroskopische Methoden wie auch Reaktionen der protonierten Enamine wurden eingesetzt, um die Position der Protonierung aufzuklären (Schema 19).



Schema 19. Protonierung von Enaminen und nachfolgende Reaktion mit LiAlH_4 .^[57f]

Bei -70°C frisch hergestellte Hydrochloride von 1-Morpholino-2-ethylhexa-1,3-dien bestehen hauptsächlich aus den *N*-protonierten Spezies; nach mehreren Stunden wurden ausschließlich C2- und C4-protonierte Spezies identifiziert.^[57d,e]

Reaktionen mit schwächeren Säuren (z.B. Essigsäure oder Benzoesäure) in Ether ergaben ausschließlich Iminium-Ionen, während Produkte der *N*-Protonierung nicht nachweisbar waren.^[57e] Diese und ähnliche Beobachtungen^[58] führten zu der Schlussfolgerung, dass die Protonierung am Stickstoffatom rasch und reversibel ist, während die Protonierung am Kohlenstoffatom langsam verläuft, aber zu den thermodynamisch bevorzugten Iminium-Ionen führt (Abbildung 6). Enammonium-Ionen werden effizienter durch das basische Gegenion Acetat als durch das weniger basische

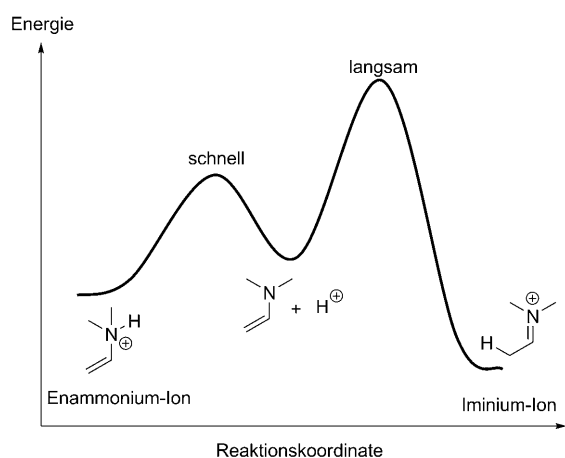
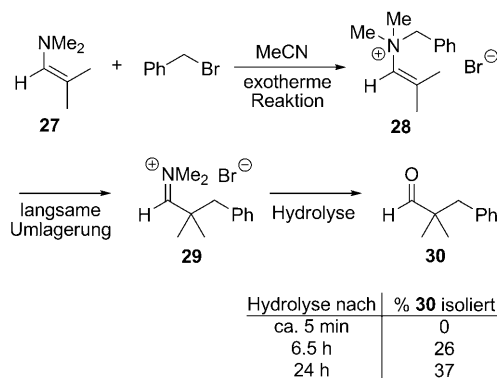


Abbildung 6. Energieprofile für die Protonierung von Enaminen.

Chlorid-Ion deprotoniert. Aus diesem Grund wird ausschließlich die Protonierung am Kohlenstoffatom beobachtet, wenn für die Protonierungsexperimente Carbonsäuren verwendet werden.

Auch wenn dieses Verhalten durch Hart-hart-Wechselwirkungen zwischen H^+ und dem Enamin erklärt wurde, zeigen die folgenden Beispiele, dass weiche Alkylierungsmittel einem ähnlichen Muster folgen.

Während Stork und Mitarbeiter berichteten, dass Enamine aus Ketonen im allgemeinen C-alkylierte Produkte ergeben, wenn sie unter Rückfluss mit Alkylhalogeniden behandelt werden,^[59a-c] beobachtete Elvik bei der Umsetzung von einigen aus aliphatischen Aldehyden abgeleiteten Enaminen mit Methyljodid oder Ethylbromid ebenfalls einen Angriff am Stickstoffatom.^[60] Die selektive C-Alkylierung dieser Enamine durch Allylbromid veranlasste Elvik zu der Hypothese, dass Enamine auch durch Allylhalogenide zunächst am Stickstoffatom angegriffen werden, woran sich eine Umlagerung anschließt, die das C-Angriffsprodukt ergibt. Gestützt wird diese Hypothese durch Ergebnisse von Brannock und Burpitt,^[61] die bei der Vereinigung von Benzylbromid mit dem Enamin **27** in Acetonitril eine schnelle exotherme Reaktion beobachteten (Schema 20). Die unter-

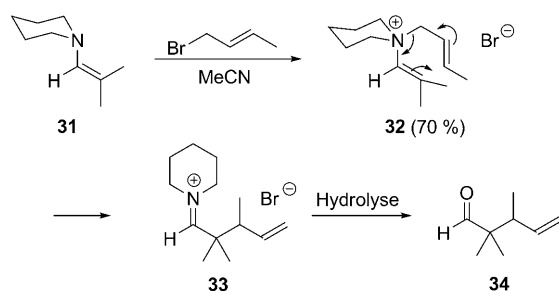


Schema 20. Alkylierung des Enamins **27** mit Benzylbromid.^[61]

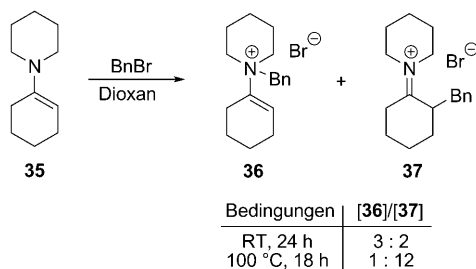
schiedliche Ausbeute an Aldehyd **30** bei Hydrolyse des Reaktionsgemischs nach unterschiedlichen Zeiten deutet ebenfalls darauf hin, dass Enamine zunächst am Stickstoff angegriffen werden, wobei die Enammonium-Ionen **28** entstehen. Das thermodynamisch stabilere C-Alkylierungsprodukt **29** wird dann in einer nachfolgenden langsamen Umlagerung gebildet.

In Übereinstimmung mit diesen Befunden isolierte Opitz das *N*-allylierte Enammoniumbromid **32** und zeigte seine Isomerisierung zum Iminium-Salz **33** über eine Aza-Claisen-Umlagerung (Schema 21).^[62]

Eine systematische Untersuchung von Kuehne und Grabacik zeigte, dass ein beträchtlicher Prozentsatz an *N*-Alkylierungsprodukten nachweisbar ist, wenn von Ketonen abgeleitete Enamine bei Raumtemperatur mit Benzylbromid oder Methyljodid behandelt werden (Schema 22).^[63] In allen Fällen stieg der Prozentsatz an C-Alkylierungsprodukten, wenn die Reaktionen bei 100°C durchgeführt wurden; daraus geht hervor, dass auch in diesen Fällen thermodynamische



Schema 21. Reaktion des Enamins **31** mit Crotylbromid.^[62]

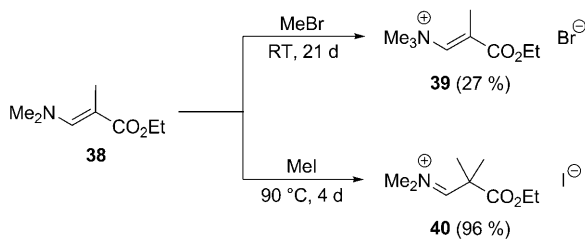


Schema 22. Benzylierung von Enamin **35** bei verschiedenen Temperaturen.^[63]

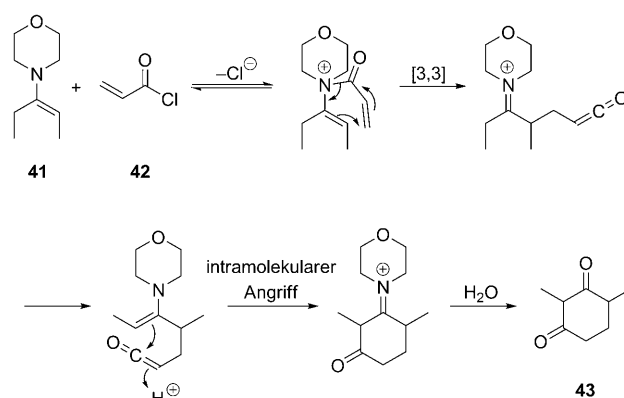
Produktkontrolle unter Bildung von Iminium-Ionen möglich ist. Aus der Beobachtung von C- und N-Alkylierungsprodukten bei Raumtemperatur lässt sich schließen, dass auch bei Alkylierungen der N-Angriff gegenüber dem C-Angriff intrinsisch bevorzugt ist.

Übereinstimmend mit diesen Beobachtungen isolierte Böhme ausschließlich **39**, das Produkt der N-Methylierung, als **38** mit Methylbromid bei Raumtemperatur behandelt wurde (kinetische Kontrolle, Schema 23). Dagegen wurde mit Methyljodid bei 90 °C die C-Methylierung zu **40** beobachtet, was durch thermodynamische Produktkontrolle erklärbar ist.^[64]

Wahrscheinlich wegen der hohen Reversibilität der Bildung N-acylierter Enamine liefern Enamine mit Acylchloriden im allgemeinen C-acylierte Enamine, deren Hydrolyse 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen ergibt.^[65] Die Bildung von Cyclohexan-1,3-dionen wie **43** bei Reaktionen von Enaminen mit α,β -ungesättigten Acylchloriden (Schema 24) wurde durch N-Acylierung und eine nachfolgende schnelle [3,3]-sigmatrope Umlagerung erklärt.^[66] Obwohl die Entstehung von **43** durch C-Acylierung und intramolekulare Mi-



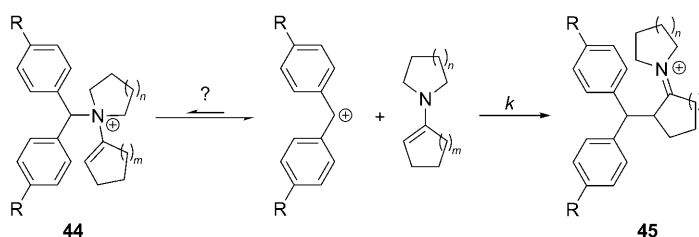
Schema 23. Methylierung von Enamin **38** mit Methylhalogeniden.^[64]



Schema 24. N-Acylierung von Enaminen (Benzol, Rückfluss).^[66]

chael-Addition eines intermediären Enamins gedeutet werden kann, legen die Autoren weitere Befunde vor, die den in Schema 24 formulierten Mechanismus stützen.

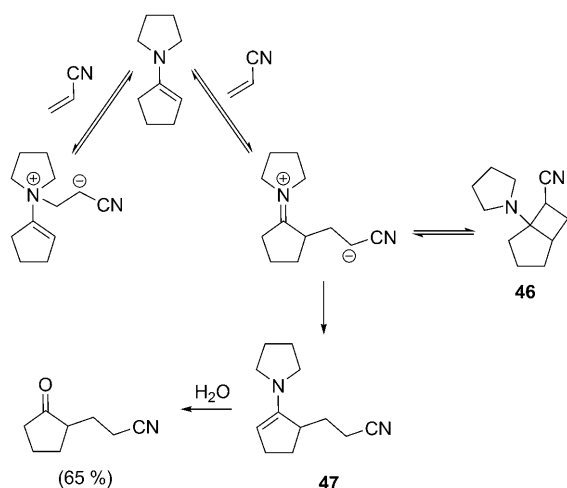
Ein monoexponentieller Abfall der Absorption stabili- sierter Benzhydrylium-Ionen wurde beobachtet, als sie mit einem Überschuss verschiedener Enamine behandelt wurden. Zwar schließt diese Beobachtung nicht aus, dass die Produkte **45** nach anfänglichem N-Angriff gebildet werden, doch muss die Konzentration der N-alkylierten Enamine **44** so gering bleiben, dass ihr Auftreten für die beobachtete Kinetik nicht relevant ist (Schema 25).^[67]



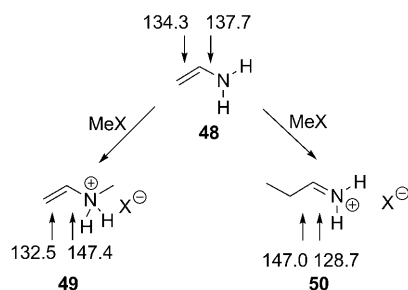
Schema 25. Reaktionen von Enaminen mit Benzhydrylium-Ionen unter Bildung der Iminium-Ionen **45** (in Dichlormethan bei 20 °C).^[67]

Die ausschließliche Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung bei Reaktionen von Enaminen mit Michael-Akzeptoren wurde durch günstige Grenzorbital-Wechselwirkungen erklärt. Unserer Ansicht nach wird sie besser durch thermodynamische Produktkontrolle erklärt, weil der N-Angriff von Michael-Akzeptoren reversibel sein dürfte, wie früher von Stork vorgeschlagen wurde (Schema 26).^[59c] Fleming lieferte später den Beweis, dass dabei zunächst das isolierbare [2 + 2]-Cycloaddukt **46** gebildet wird.^[59d,e] Beim Erwärmen lagert sich dieses Cyclobutan **46** in das Enamin **47** um.

Die berechneten Bindungslängen von Vinylamin und seinen N- und C-methylierten Derivaten zeigen, dass für den N-Angriff weniger Deformation erforderlich ist als für den C-Angriff (Schema 27). In Verbindung mit dem „Hoz-Effekt“, der niedrigere intrinsische Barrieren für den Angriff am weiter rechts im Periodensystem stehenden Atom voraussagt, kann man qualitativ ableiten, dass der N-Angriff intrinsisch bevorzugt ist. Eine quantitative Bestätigung dieser Analyse wurde durch Rechnungen auf dem MP2/6-311 + G(2d,p)-



Schema 26. Reaktion eines Enamins mit einem Michael-Akzeptor.^[59c-e]



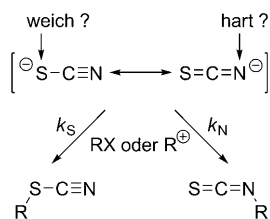
Schema 27. Berechnete Bindungslängen (in pm) für Vinylamin (**48**) und die durch N- und C-Methylierung erhaltenen Produkte **49** und **50** [MP2/6-311 + G(2d,p), siehe die Hintergrundinformationen].

Niveau erhalten, wonach die Barrieren der Identitätsreaktionen [Gleichung (5)] um 50 kJ mol⁻¹ niedriger sind, wenn eine Methylgruppe von N auf N statt von C auf C übertragen wird (Schema 4).

3.2. Stickstoff- oder Schwefel-Angriff: Thiocyanat-Anion

3.2.1. Alkylierungen

Vor mehr als 100 Jahren synthetisierten Kaufler und Pomeranz^[68] sowie Walden^[69] Alkylthiocyanate durch Behandlung von Kaliumthiocyanat mit Dimethylsulfat. Systematische Untersuchungen über die Alkylierungen von Thiocyanat-Ionen (Schema 28) zeigten später, dass bei S_N2-Reaktio-



Schema 28. Ambidente Reaktivität des Thiocyanat-Ions.

Tabelle 3: Ambidente Reaktivität des Thiocyanat-Ions gegenüber verschiedenen Elektrophilen.

S _N 2-artige Reaktionen			S _N 1-artige Reaktionen		
Elektrophil	k _S /k _N	Lit.	Elektrophil	k _S /k _N	Lit.
(CH ₃) ₂ CHI	85	[70h]	(4-CH ₃ -C ₆ H ₄) ₂ CH ⁺	5	[70e]
C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	430	[70h]	(4-CH ₃ -C ₆ H ₄) ₂ CH ⁺	8.3	[70i]
C ₆ H ₅ CH ₂ Br	850	[70h]	(C ₆ H ₅) ₂ CH ⁺	9.0	[70a]
C ₆ H ₅ CH ₂ I	1300	[70h]	(4-Cl-C ₆ H ₄)PhCH ⁺	3.8	[70g]
C ₆ H ₅ CH ₂ SCN	725	[70f]	C ₆ H ₅ CH ₂ ⁺	4.4	[70j]
4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	220	[70h]	(CH ₃) ₃ C ⁺	ca. 2	[70a]
4-O ₂ N-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	730	[70h]	CH ₃ CH ₂ CH ₂ ⁺ CH ₃	5	[70a]

nen der Angriff am Schwefelatom etwa 10²- bis 10³-mal schneller ist als am Stickstoffatom, während bei S_N1-Reaktionen das S/N-Verhältnis auf 2–9 abnahm (Tabelle 3).^[70]

Obwohl kein Fall beschrieben wurde, bei dem Carbokationen (harte Elektrophile) bevorzugt am Stickstoffatom von SCN⁻ angreifen, wurde das kleine S/N-Verhältnis bei S_N1-Reaktionen auf der Grundlage des HSAB-Konzepts gedeutet: „As the electrophilic character of the reaction center increases, the reactivity of the more basic nitrogen atom, which forms the stronger bond to carbon, increases with respect to that of the more polarizable sulfur atom.“^[70e]

Diese Interpretation wurde kürzlich revidiert (Abbildung 7).^[13a] Laserblitzphotolytisch erzeugte Benzhydrylium-Ionen mit Elektrophilie-Parametern von -6 < E < -4 zeigten in Acetonitril in Gegenwart von [Bu₄N]⁺ [SCN]⁻ eine bis-exponentielle Abnahme. Abhängig von der Konzentration an SCN⁻ wurden bis zu 40 % der Benzhydrylium-Ionen durch eine schnelle reversible Reaktion verbraucht (10⁷ < k_S < 3 × 10⁸ M⁻¹ s⁻¹), und die verbleibenden Benzhydrylium-Ionen reagierten in einem „langsamen“ Prozess (5 × 10³ < k_N <

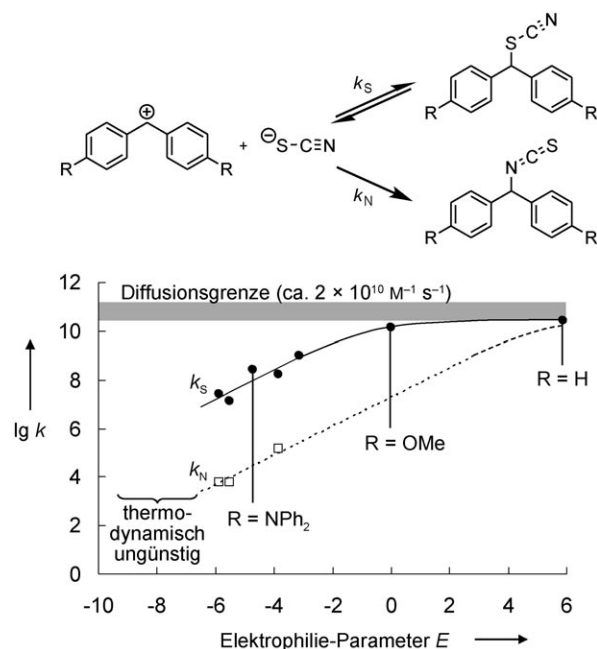
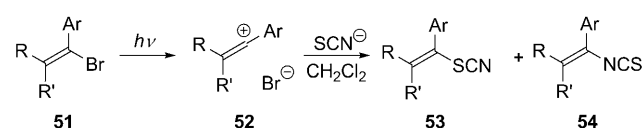


Abbildung 7. Geschwindigkeitskonstanten (lg k) für die Reaktionen von Benzhydrylium-Ionen mit dem S- und N-Terminus des Thiocyanat-Ions (20 °C, CH₃CN).^[13a]

$10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$). Während Benzhydrylium-Ionen mit $E < -6$ in Acetonitril überhaupt nicht mit SCN^- reagierten, wurden elektrophilere Benzhydrylium-Ionen ($E > -3.5$) durch einen schnellen Prozess fast quantitativ verbraucht ($k_s \approx 10^9$ – $10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$), sodass die Geschwindigkeit ihrer Reaktion mit dem N-Terminus von SCN^- nicht direkt gemessen werden konnte.

Abbildung 7 zeigt, dass der S-Angriff für alle Carbokationen mit $E > 0$ diffusionskontrolliert verläuft. Nimmt man an, dass die Korrelation von $\lg k_N$ gegen E eine ähnliche Steigung hat wie entsprechende Korrelationen für andere anionische n-Nucleophile ($s_N \approx 0.6$), ergibt sich die gestrichelte Gerade in Abbildung 7. Daraus folgt, dass das k_s/k_N -Verhältnis, das für Carbokationen mit einer Elektrophilie von $-6 < E < -4$ etwa 2000 beträgt, mit zunehmendem E abnimmt. Entsprechend wurden kleine k_s/k_N -Verhältnisse für $(4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4)_2\text{CH}^+$ ($E = 3.63$), Ph_2CH^+ ($E = 5.90$) und $(4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4)_2\text{CH}^+$ ($E = 6.02$) gefunden, wie aus den in Tabelle 3 zitierten Beiträgen hervorgeht. Für die in Tabelle 3 angeführten Benzyl- und Alkyl-Kationen lässt sich ein barriereloser Angriff am Stickstoffatom erwarten, und die geringfügig höheren k_s/k_N -Verhältnisse bei PhCH_2^+ - und *sec*-Butyl-Kationen könnten ein Hinweis auf eine nucleophile Unterstützung der Ionisation durch das Schwefelatom sein (Wechsel zu $\text{S}_\text{N}2$). Produktverhältnisse für Reaktionen von SCN^- mit stabilisierten Carbokationen ($E < 3$) wurden nicht veröffentlicht; offensichtlich wurde erkannt, dass Thiocyanate R-SCN , die aus solchen Carbokationen entstehen, wieder ionisieren und schließlich die thermodynamisch bevorzugten Isothiocyanate R-NCS ergeben würden.

In Übereinstimmung mit dieser Interpretation reagieren photochemisch erzeugte Vinylkationen **52** (E ca. 3.3–5.4)^[71] mit Thiocyanat-Ionen unter Diffusionskontrolle an beiden Termini von SCN^- (vergleiche Abbildung 7), wobei der S-Angriff leicht überwiegt (Schema 29).^[72] Da die Ionisation von Vinylderivaten generell sehr langsam ist, wurden Isomerisierungen der primär gebildeten Vinylthiocyanate in Vinylisothiocyanate durch Ionisation und nachfolgende Ionenrekombination nicht beobachtet.

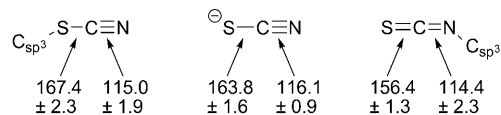


Schema 29. Reaktion photochemisch erzeugter Vinylkationen **52** mit Thiocyanat (bei 10 bis 15 °C).^[72]

Für einige Reaktionen von Benzhydrylium-Ionen mit SCN^- konnten in Acetonitril bei 20 °C Geschwindigkeits- und Gleichgewichtskonstanten gemessen werden.^[13a] Durch Einsetzen dieser Zahlen in die Marcus-Gleichung ergaben sich für den Angriff von Benzhydrylium-Ionen am Stickstoffatom intrinsische Barrieren von ungefähr 61 kJ mol^{-1} und von 35 – 38 kJ mol^{-1} für den Angriff am Schwefelatom.

In Übereinstimmung mit diesen Befunden ergaben MP2/6-311+G(2d,p)-Rechnungen für die Gibbs-Aktivierungsenergien der Identitätsreaktionen in der Gasphase [Gl. (5),

Schema 4] niedrigere intrinsische Barrieren für den S-Angriff. Qualitativ folgt die Abstufung der intrinsischen Barrieren der Hoz-Regel, da Schwefel im Periodensystem weiter rechts steht als der Stickstoff. Die kleinere intrinsische Barriere für den Schwefel-Angriff kann aber auch im Rahmen von Hines PLNM-Modell erklärt werden, da wegen der größeren strukturellen Ähnlichkeit zwischen Thiocyanat-Ionen und Alkylthiocyanaten zur Bildung von Alkylthiocyanaten weniger Umorganisationsenergie erforderlich ist als zur Bildung von Alkylisothiocyanaten (Schema 30).

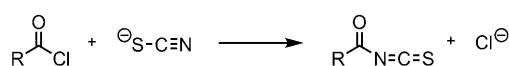


Schema 30. Aus Kristallstrukturen abgeleitete mittlere Bindungslängen (in pm) organischer Thiocyanate, „freier“ Thiocyanat-Ionen und organischer Isothiocyanate (siehe zit. Lit. in Lit. [13a]).

Da Alkylisothiocyanate gegenüber Alkylthiocyanaten thermodynamisch nur relativ wenig bevorzugt sind ($\Delta\Delta G^0 = 17.1 \text{ kJ mol}^{-1}$ für H_3CNCS und H_3CSCN), erfolgen kinetisch kontrollierte Alkylierungen von SCN^- im Allgemeinen an der intrinsisch bevorzugten Position (am Schwefelatom) unter Bildung von Alkylthiocyanaten, die unter thermodynamisch kontrollierten Bedingungen in Isothiocyanate umlagern können.

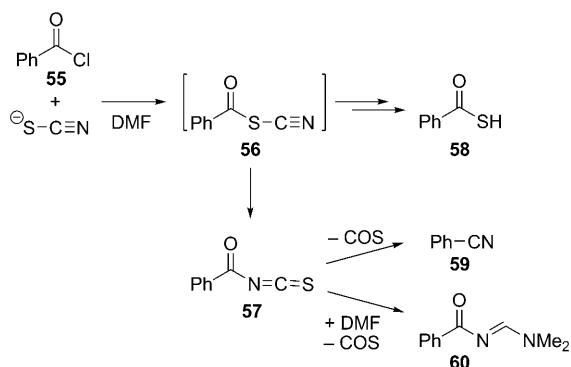
3.2.2. Acylierungen

Die zuerst von Miquel 1877 beschriebene Reaktion von Acylchloriden mit Thiocyanat-Ionen (Schema 31)^[73] ist immer noch die gängigste Methode zur Herstellung von Acylisothiocyanaten.^[74] Diese Regioselektivität gehörte zu den experimentellen Befunden, die Klopman durch das Konzept ladungs- und grenzorbitalkontrollierter Reaktionen deuten wollte.^[5a]



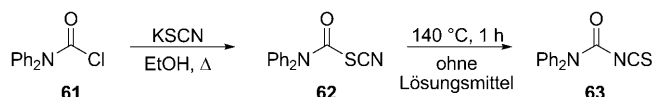
Schema 31. Synthese von Acylisothiocyanaten aus Acylchloriden und Thiocyanat.

Beim Versuch, die Frage zu beantworten, warum Acylchloride am Stickstoffterminus von SCN^- angreifen, während Methyljodid am Schwefelatom angreift, entging Klopman, dass Ruske und Keilert bereits 1961 Hinweise für den kinetisch kontrollierten S-Angriff von Benzoylchlorid auf SCN^- geliefert hatten. Thiobenzoessäure (**58**), Benzonitril (**59**) und *N,N*-Dimethyl-*N'*-benzoylformamidin (**60**) wurden isoliert, als Benzoylchlorid (**55**) mit KSCN oder $\text{Pb}(\text{SCN})_2$ in DMF vereinigt wurde. Wie in Schema 32 gezeigt, lässt sich die Bildung dieser Produkte durch die anfängliche Bildung von Benzoylthiocyanat (**56**) deuten, das teilweise hydrolysiert, bevor es in das thermodynamisch stabilere Benzoylisothiocyanat (**57**) umlagert.^[75]



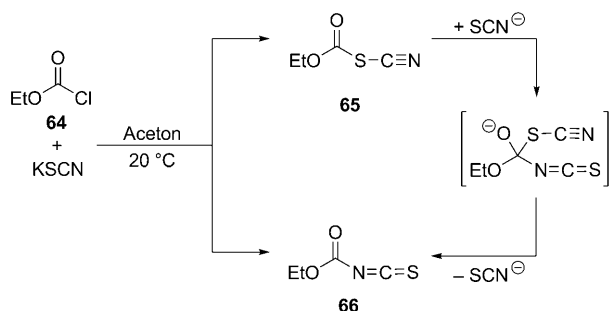
Schema 32. Reaktion von Benzoylchlorid (**55**) mit Thiocyanat in DMF.^[75]

Analog wurde SCN^- ausschließlich am Schwefelatom angegriffen, als Diphenylcarbamoylchlorid (**61**) mit KSCN in Ethanol erhitzt wurde; das entstehende Carbamoylthiocyanat **62** lagerte bei 140°C in das entsprechende Isothiocyanat **63** um (Schema 33).^[76]



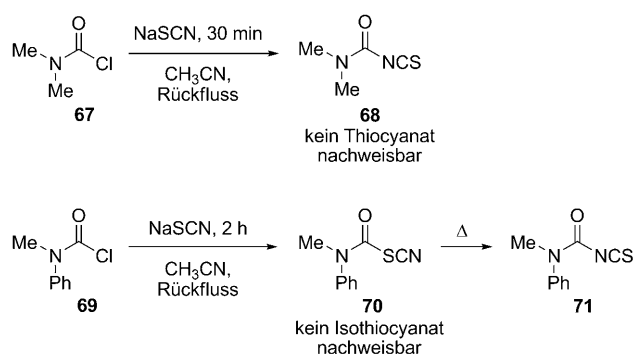
Schema 33. Synthese von Diphenylcarbamoylthiocyanat (**62**) und seine Umlagerung in das Isothiocyanat **63**.^[76]

Bei der Reaktion von Chlorameisensäureethylester (**64**) mit Kaliumthiocyanat in Aceton erhielten Takamizawa, Hirai und Matsui eine 1:1-Mischung aus Thiocyanat **65** und Isothiocyanat **66**.^[77] Das isolierte Ethoxycarbonylthiocyanat **65** ist in siedendem Ethanol thermisch stabil; in Gegenwart katalytischer Mengen KSCN isomerisiert das Thiocyanat **65** in Aceton bei 20°C jedoch in das Isothiocyanat **66** (Schema 34).



Schema 34. Reaktion von Chlorameisensäureethylester (**64**) mit Kaliumthiocyanat in Aceton.^[77]

Goerdeler und Wobig untersuchten die Reaktionen unterschiedlich substituierter Carbamoylchloride mit NaSCN^[78] und fanden einen „Dualismus“ der Selektivität (Schema 35). In einer weiteren Publikation stellte Goerdeler fest: „*earlier investigators had sometimes failed to observe that these reactions are not unambiguous.*“^[74] Nach Goerdeler und Wobig

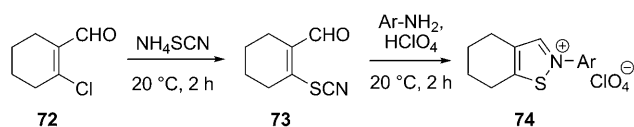


Schema 35. Reaktionen von Thiocyanat-Ionen mit unterschiedlichen Carbamoylchloriden.^[78]

reagierten aliphatische Carbamoylchloride, wie *N,N*-Dimethylcarbamoylchlorid (**67**), mit NaSCN in siedendem Acetonitril unter Bildung des Isothiocyanats **68** ohne intermediäre Bildung von Thiocyanaten. In flüssigem SO_2 bildeten sich jedoch Gemische aus Thiocyanaten und Isothiocyanaten, wie IR-spektroskopisch gezeigt wurde. Die analoge Reaktion von *N*-Methyl-*N*-phenyl-carbamoylchlorid (**69**) mit NaSCN lieferte in Acetonitril selektiv das Thiocyanat **70**, das beim Erwärmen in das entsprechende Isothiocyanat **71** umlagerte.

3.2.3. Nucleophile vinylische und aromatische Substitution

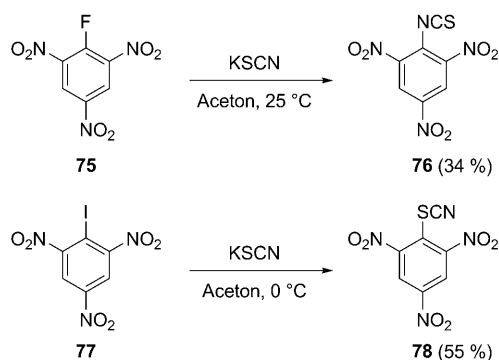
Bevorzugter *S*-Angriff wurde auch bei nucleophilen vinylischen Substitutionen beobachtet. Die Behandlung des chlorierten Cyclohexencarbaldehyds **72** mit NH_4SCN ergab das Vinylthiocyanat **73**, das bei der Umsetzung mit Anilin das Isothiazolium-Ion **74** lieferte (Schema 36).^[79]



Schema 36. Reaktion von Ammoniumthiocyanat mit dem Vinylchlorid **72**.^[79b]

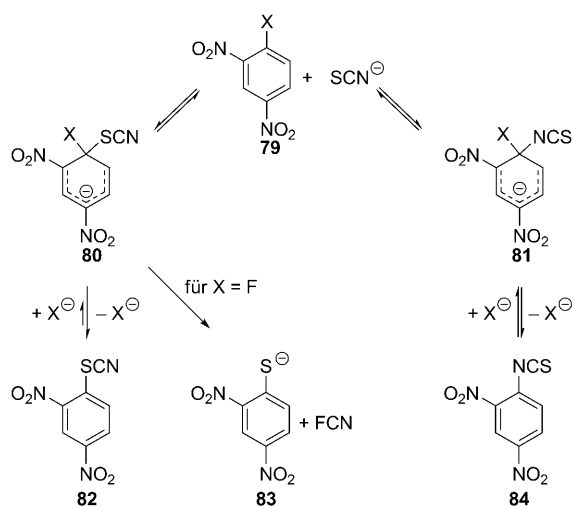
Giles und Parker untersuchten die nucleophilen aromatischen Substitutionen von Dinitro- und Trinitrohalogenbenzolen mit Kaliumthiocyanat und isolierten, abhängig von der Natur der Abgangsgruppe, unterschiedliche Produkte. Unter vergleichbaren Bedingungen lieferte das Fluoraren **75** das Isothiocyanat **76**, während das Iodaren **77** das Thiocyanat **78** ergab (Schema 37).^[80a] Diese Regioselektivitäten schienen den Erwartungen des HSAB-Modells zu entsprechen: Die härtere Fluorverbindung reagiert bevorzugt mit dem härteren Stickstoffatom von SCN^- , während das weichere Iodderivat durch den weicheren Schwefel-Terminus angegriffen wird.

Wie bereits von Parker und Mitarbeitern bemerkt, ergibt sich aus den Geschwindigkeitskonstanten der Reaktionen von 2,4-Dinitrohalogenbenzolen **79** mit SCN^- der Hinweis, dass auch bei diesen Reaktionen, unabhängig von der Natur von X, der *S*-Angriff unter Bildung der σ -Addukte **80** immer



Schema 37. Reaktivität von Thiocyanat-Ionen gegenüber 1-Halogen-2,4,6-trinitrobenzolen.^[80a]

schneller ist als die Bildung von **81** (Schema 38).^[80a,b] Da Cl^- , Br^- und I^- gute Abgangsgruppen sind, ergeben die σ -Addukte **80** ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) in schnellen Reaktionen die Arylthiocyanate **82**. Dagegen ist F^- eine schlechte Abgangsgruppe und spaltet sich aus dem σ -Addukt **80** ($\text{X} = \text{F}$) nur langsam ab, sodass **80** ($\text{X} = \text{F}$) entweder unter Bildung von **83** zerfällt, das Folgeaktionen eingehen kann, oder unter Abspaltung von SCN^- zum Ausgangsmaterial **79** zurückreagiert. Auf diese Weise kommt es zur langsameren Bildung des σ -Addukts **81**, das thermodynamisch gegenüber **80** begünstigt ist. Nun kann durch Abspaltung von F^- das Isothiocyanat **84** gebildet werden. Obwohl 2,4-Dinitrohalogenbenzole von Nucleophilen zunächst an C3 oder C5 angegriffen werden,^[80c-e] werden die daraus entstehenden Zwischenstufen in Schema 38 vernachlässigt, weil sie für die Bildung der Endprodukte nicht relevant sind.



X	Produkte des S-Angriffs $\lg k_S$	Produkte des N-Angriffs $\lg k_N$
F	-2.7	-3.00
Cl	-2.00	-4.7
Br	-1.55	—
I	-1.60	-4.85

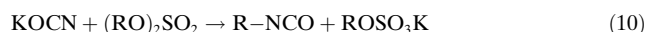
Schema 38. Nucleophile aromatische Substitution von 2,4-Dinitrohalogenbenzolen **79** mit Thiocyanat (DMF, 75 °C).^[80a,b]

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass thermodynamisch kontrollierte Reaktionen von SCN^- im allgemeinen Isothiocyanate ergeben, während kinetisch kontrollierte Reaktionen zu Thiocyanaten führen. Dabei ist die niedrigere intrinsische Barriere des S-Angriffs für die Regioselektivität der kinetisch kontrollierten Reaktionen maßgeblich, da der thermodynamische Vorzug des N-Angriffs zu klein ist, um die intrinsische Bevorzugung des S-Angriffs zu überspielen.

3.3. Stickstoff- oder Sauerstoff-Angriff

3.3.1. Cyanat-Anion

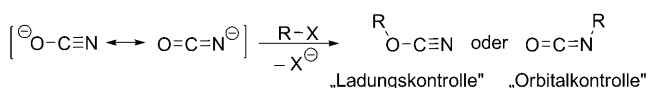
Die verbreitetste Synthesemethode für Alkylisocyanate ist die Reaktion von Alkyl- oder Dialkylsulfaten mit Alkalimetallcyanaten [Gl. (10)], die von Wurtz beschrieben^[81] und später durch Slotta und Lorenz modifiziert wurde.^[82]



Es lässt sich nicht ausschließen, dass die selektive Bildung von Alkylisocyanaten bei diesen Reaktionen über eine katalysierte Isomerisierung eines anfänglich gebildeten Alkylcyanats in das thermodynamisch stabilere Isocyanat erfolgt [Gl. (11)], zumal die Umlagerung von Methylcyanat in Methylisocyanat in polaren und unpolaren Lösungsmitteln beschrieben worden ist.^[83]



Semiempirischen Rechnungen zufolge ist die Ladungsdichte in Cyanat-Ionen am Sauerstoffatom am größten, während der größte HOMO-Koeffizient am Stickstoffatom ist.^[84] Unter Bezugnahme auf das Konzept von Ladungs- und Orbitalkontrolle erklärten Schädler und Köhler die bevorzugte Bildung von Isocyanaten durch Orbitalkontrolle (Schema 39).



Schema 39. Verbreitete Deutung der ambidenten Reaktivität des Cyanat-Ions.

Produktstudien der Reaktionen von OCN^- mit Benzhydryl-Ionen zeigten die ausschließliche Bildung von Benzhydrylisocyanaten (Abbildung 8).^[13d] Wegen der geringen thermodynamischen Stabilität von Benzhydryliumcyanaten können wir jedoch nicht ausschließen, dass in einem schnellen vorgelagerten Gleichgewicht geringe Konzentrationen an Benzhydrylcyanaten gebildet werden, die sich in der Kinetik nicht bemerkbar machen.

Abbildung 8 zeigt, dass alle Carbokationen mit $E > -1$ (Carbokationen, die weniger stabilisiert sind als das Dianisylcarbenium-Ion oder das Tritylium-Ion, also typische $\text{S}_{\text{N}}1$ -Substrate) unter Diffusionskontrolle mit Cyanat reagieren. Diese Reaktionen durchlaufen keinen Übergangszustand und

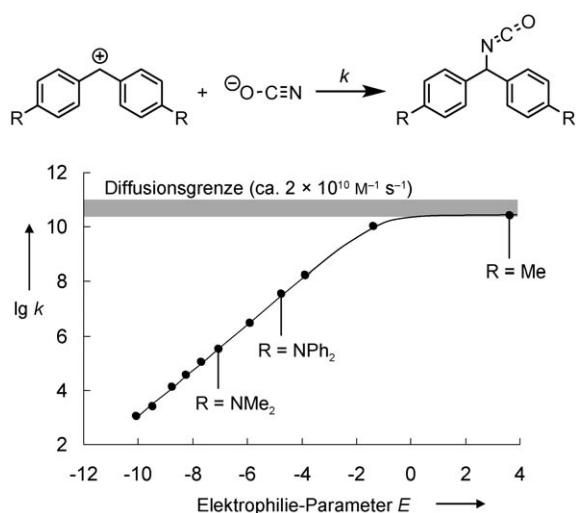
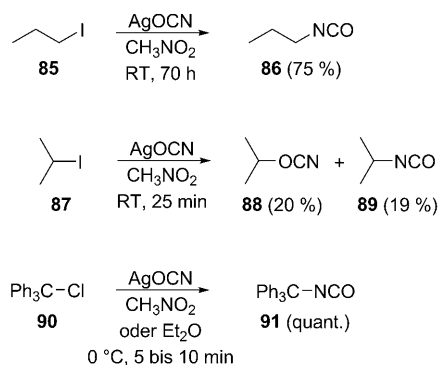


Abbildung 8. Auftragung von $\lg k$ für die Reaktionen des Cyanat-Ions mit Benzhydrylium-Ionen gegen deren Elektrophilie-Parameter E (20 °C, CH_3CN).^[13d]

können daher nicht durch Übergangszustandsmodelle erklärt werden.

Nach Tabelle 1 sind Alkylisocyanate beträchtlich stabiler als Alkylcyanate. Andererseits ist der *O*-Angriff – der Angriff an dem im Periodensystem weiter rechts stehenden Element – intrinsisch bevorzugt, wie aus den Identitätsreaktionen in Schema 4 hervorgeht. Da der $\Delta\Delta G^\ddagger$ -Term (Tabelle 1) viel größer ist als der $\Delta\Delta G_0^\ddagger$ -Term (Schema 4), sind die experimentell beobachteten *N*-Alkylierungen im Einklang mit den Voraussagen der Marcus-Theorie.

Mit den Nucleophilie-Parametern $N = 13.60$ und $s_N = 0.84$,^[13d] die aus dem linken linearen Teil der Kurve in Abbildung 8 abgeleitet werden können, lässt sich nun die von Holm und Wentrup bei den Reaktionen von Alkylhalogeniden mit AgOCN beobachtete Veränderung der Regioselektivitäten erklären (Schema 40).^[83c] Da primäre Alkylkationen in kondensierter Phase nicht existenzfähig sind, lässt sich die ausschließliche Bildung von Propylisocyanat (**86**) aus Propyljodid (**85**) auf eine $\text{S}_\text{N}2$ -Reaktion zurückführen, bei der im Übergangszustand der Produktstabilitätsterm gegenüber dem intrinsischen Term überwiegt. Das in der zweiten Zeile von

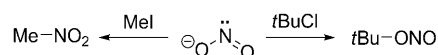


Schema 40. Experimentell beobachtete Regioselektivitäten für die Reaktionen von Silbercyanat mit verschiedenen Alkylhalogeniden.^[83c]

Schema 40 beschriebene Gemisch aus Isopropylcyanat (**88**) und Isopropylisocyanat (**89**) spiegelt das Ergebnis diffusionskontrollierter Reaktionen des Cyanat-Ions mit dem Isopropyl-Kation wider, wobei das Erreichen der Diffusionsgrenze nach Gleichung (1) aus N und s_N für NCO^- und einem geschätzten Elektrophilie-Parameter $E \gg 8$ für $i\text{Pr}^+$ ^[40] abgeleitet werden kann. Aus der geringen thermodynamischen Stabilität von Alkylcyanaten (Tabelle 1) und der niedrigen intrinsischen Barriere für den *O*-Angriff an NCO^- kann man ableiten, dass ein bei der letzten Reaktion in Schema 40 möglicherweise gebildetes Tritylcyanat rasch wieder ionisieren und das stabilere Tritylisocyanat (**91**) ergeben würde (thermodynamische Produktkontrolle).

3.3.2. Nitrit-Anion

Umfangreiche Untersuchungen über die Reaktionen des Nitrit-Ions mit Alkylierungsmitteln^[2] führten Kornblum zu folgender Schlussfolgerung: „The greater the carbonium contribution to the transition state the greater is the yield of nitrite ester and the smaller is the yield of nitroparaffin.“^[2e] Pearsons Konkretisierung dieser Regel, „*t*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{Cl}$ reacts with the hard oxygen atom of NO_2^- , while the softer CH_3I reacts with the softer nitrogen atom“,^[3c] die in späteren theoretischen Abhandlungen über ambidente Reaktivität durch Schema 41

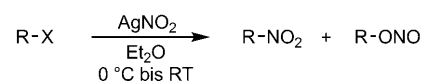


Schema 41. Partiell unzutreffende Konkretisierung der ambidenten Reaktivität des Nitrit-Ions.^[5a]

ausgedrückt wurde,^[5a,85] deckt sich jedoch nicht mit den experimentellen Befunden; Methyljodid und andere primäre Halogenalkane ergeben Gemische aus Alkylnitriten und Nitroalkanen sowohl mit NaNO_2 als auch mit AgNO_2 .^[2b-g,86]

Früheren Feststellungen wie „Although silver nitrite does react with alkyl halides to give nitrites, sodium nitrite gives more nitroalkane than alkyl nitrite“^[5d] wird im Lehrbuch von Streitwieser, Heathcock und Kosower widersprochen, wo unter Bezugnahme auf Kornblums Untersuchungen über die Reaktionen von Iod- und Bromalkanen mit NaNO_2 und AgNO_2 gefolgert wird: „Yields of nitroalkane are higher when silver nitrite is used, but this added economy is tempered by the cost of silver salt“ (Schema 42).^[87]

Das HSAB-Modell und das Konzept von Ladungs- und Orbitalkontrolle sagen somit richtig voraus, dass die Reaktion

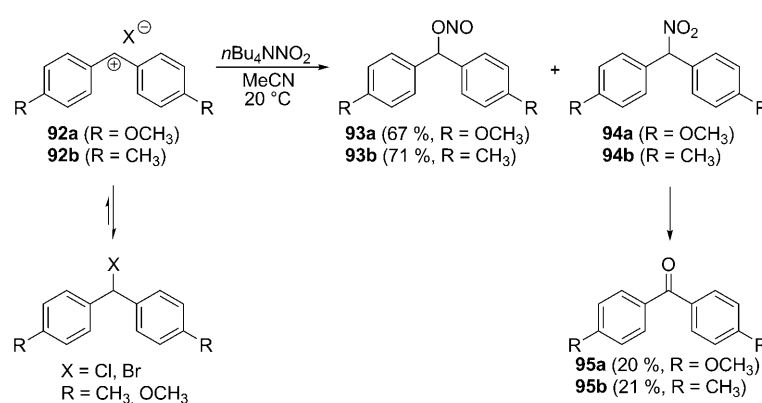


$\text{RX} = n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Br}$	73 %	13 %
$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{Br}$	76 %	10 %
$n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{Br}$	80 %	14 %
$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{I}$	74 %	12 %
$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{I}$	78 %	13 %
$n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{I}$	83 %	11 %

Schema 42. Reaktionen von Silbernitrit mit Alkylhalogeniden.^[2a]

von *tert*-Butylchlorid mit Silbernitrit bevorzugt *tert*-Butylnitrit ergibt (64 % *t*Bu-ONO und 4–6 % *t*Bu-NO₂),^[2c] führen aber Chemiker in die Irre, die primäre Nitroalkane herstellen möchten. Beide Konzepte raten davon ab, Alkylhalogenide mit Silbernitrit zu versetzen, d.h. die Methode einzusetzen, die die höchsten Ausbeuten an Nitroalkanen liefert (Schema 42).

Unsere Untersuchungen der Geschwindigkeiten der Reaktionen von Benzhydrylium-Ionen mit Nitrit-Ionen in Acetonitril haben gezeigt, dass Carbokationen mit Elektrophilie-Parametern $E > 0$, d.h. das Bis(4-methoxyphenyl)carbenium-Ion und alle weniger stabilisierten Carbokationen, diffusionskontrollierte Reaktionen mit dem Nitrit-Ion eingehen (Abbildung 9).^[13c] Aus



Schema 43. Reaktionen wenig stabilisierter Benzhydrylium-Ionen mit Nitrit-Ionen.^[13c]

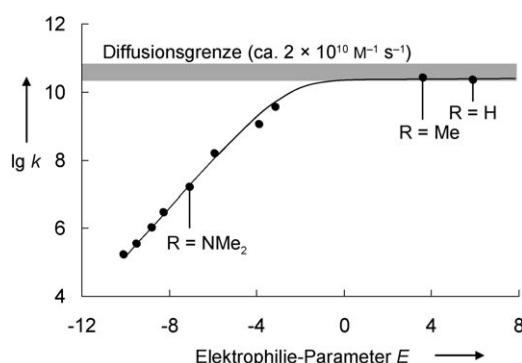


Abbildung 9. Auftragung von lg k für die Reaktionen des Nitrit-Ions mit Benzhydrylium-Ionen (Strukturen siehe Schema 43) gegen deren Elektrophilie-Parameter E (20 °C, CH₃CN).^[13c]

diesem Grund verlaufen die Reaktionen tertiärer Alkylkationen ($E \approx 7\text{--}8$) mit Nitrit-Ionen nicht über klassische Übergangszustände, und Versuche, mithilfe der Grenzorbitalmethode relative Aktivierungsenergien für deren *O*- und *N*-Angriff zu ermitteln, sind unangebracht.

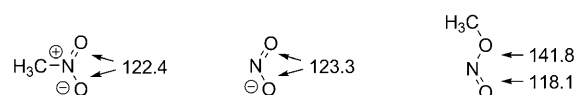
Carbokationen mit einer Elektrophilie $E < -3$ reagierten in Acetonitril reversibel mit NO₂[−], und die ausschließliche Bildung von Nitroverbindungen aus aminosubstituierten Benzhydrylium-Ionen wurde durch thermodynamische Produktkontrolle erklärt, da Nitroverbindungen thermodynamisch stabiler sind als die isomeren Alkylnitrite.^[88]

Das Bis(*p*-methoxy)- und die weniger stabilisierten Bis(*p*-methyl)-substituierten Benzhydrylium-Ionen **92** reagieren mit Nitrit-Ionen irreversibel und diffusionskontrolliert unter Bildung von etwa 70 % an Benzhydrylnitriten **93** und 20 % an Benzophenonen **95** (Schema 43), die aus den entsprechenden Diarylnitromethanen **94** gebildet werden, wie von Wagner und Mioskowski beschrieben.^[89]

Die ausschließliche Bildung von Nitroalkanen unter Bedingungen thermodynamischer Produktkontrolle ist in Einklang mit den Ergebnissen unserer MP2/6-311 + G(2d,p)-Rechnungen, wonach Nitromethan um 28.3 kJ mol^{−1} stabiler ist als Methylnitrit (Tabelle 1).

Die berechneten Aktivierungsenergien für die Identitätsreaktionen [Gl. (5)] zeigen ähnliche intrinsische Barrieren

für den *O*- und den *N*-Angriff (Schema 4). Hier wird der Hoz-Effekt, der den Angriff am Sauerstoffatom aufgrund der Stellung im Periodensystem begünstigt, offensichtlich durch die höhere Umorganisationsenergie beim *O*-Angriff kompensiert, welche durch die stärkere Änderung der Bindungslängen bei der Bildung von Methylnitrit aus Nitrit-Ionen bedingt ist (Schema 44).^[90]



Schema 44. Bindungslängen (in pm) im Nitrit-Ion, Nitromethan und Methylnitrit.^[90]

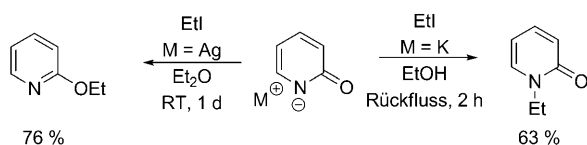
Aus den in Schema 4 gezeigten annähernd identischen intrinsischen Barrieren für den *O*- und *N*-Angriff und einem thermodynamischen Term, der den *N*-Angriff begünstigt, würde man ableiten, dass die Nitroalkan-Bildung auch in kinetisch kontrollierten Reaktionen generell gegenüber der Alkylnitrit-Bildung bevorzugt ist. Da jedoch Gemische aus Methylnitrit und Nitromethan erhalten werden, wenn Nitrit-Ionen mit verschiedenen Methylierungsmitteln behandelt werden (Tabelle 4), müssen wir folgern, dass entgegen den in Schema 4 gezeigten Zahlen die *O*-Alkylierung intrinsisch geringfügig bevorzugt ist, sodass sie den $\Delta\Delta G^\ddagger$ -Term in der Marcus-Gleichung kompensiert. Es sollte jedoch beachtet werden, dass die in Tabelle 4 gezeigten Selektivitäten auch nicht mit der Härte der Elektrophile korreliert sind.

Tabelle 4: *N/O*-Selektivitäten bei Methylierungen von Nitrit-Ionen (bei Raumtemperatur).

Nitrit	Elektrophil	Lösungsmittel	MeNO ₂ /MeONO	Lit.
NaNO ₂	Mel	DMSO	54:46	[86]
AgNO ₂	Mel	DMSO	46:54	[86]
NaNO ₂	Mel	DMF	54:46	[86]
AgNO ₂	Mel	DMF	54:46	[86]
(<i>n</i> Bu ₄ N)NO ₂	Mel	CDCl ₃	70:30	[13c]
(<i>n</i> Bu ₄ N)NO ₂	MeOSO ₂ Me	CDCl ₃	67:32	[13c]
(<i>n</i> Bu ₄ N)NO ₂	Me ₃ OBf ₄	CDCl ₃	50:50	[13c]
(<i>n</i> Bu ₄ N)NO ₂	MeOSO ₂ CF ₃	CDCl ₃	41:59	[13c]

3.3.3. Amide und Amid-Anionen

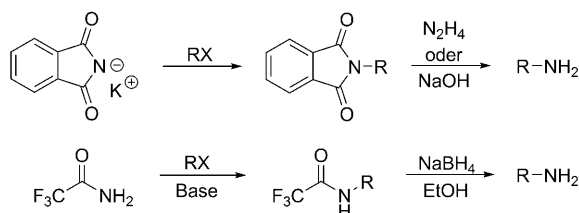
Die Beobachtung, dass das Kaliumsalz von 2-Pyridon mit Ethyliodid am Stickstoffatom reagierte,^[91] während das entsprechende Silbersalz am Sauerstoffatom alkyliert wurde^[92] (Schema 45) war eines der Beispiele, das Kornblum zur Formulierung seiner Regel veranlasste, die später in das HSAB-Prinzip ambidenter Reaktivität und das Klopman-Salem-Konzept ladungs- und orbitalkontrollierter Reaktionen eingebunden wurde.^[2e]



Schema 45. Regioselektive Alkylierung des Kalium- und des Silbersalzes von 2-Pyridon.^[91, 92]

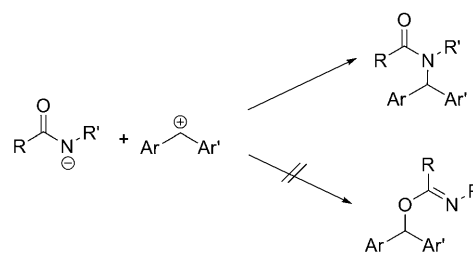
Systematische Untersuchungen der Alkylierungen von 2-Pyridon-Salzen veranlassten Tieckelmann^[93] zu der Feststellung, dass „these results are completely consistent with Kornblum's proposal that the silver ion enhances unimolecular character in the silver salt reactions, thereby favoring alkylation at the more electronegative oxygen atom“.^[93a] Am Ende seiner sorgfältigen Untersuchungen stellte Tieckelmann allerdings fest: „The mechanism which leads to oxygen alkylation of the silver salts of 2-pyridones also needs further examination and may be more related to heterogeneous reaction than to the ability of the silver ion to promote unimolecular reaction as previously suggested.“^[93a]

Ein selektiver *N*-Angriff wurde auch bei den Alkalisalzen anderer Amid- und Imid-Anionen beobachtet.^[94] Diese Selektivität wird bei der Gabriel-Synthese und verwandten Reaktionen genutzt (Schema 46).^[95, 96]



Schema 46. Gabriel-Synthese und verwandte Methoden für die Herstellung von primären Aminen und Aminosäuren.^[95a, 96]

Sauerstoff-Alkylierungen von Imid-Anionen wurden nur beobachtet, als Silbersalze eingesetzt wurden.^[97] Diese Selektivität kann jedoch nicht durch einen Wechsel vom S_N2 - zum S_N1 -Mechanismus erklärt werden, da aus systematischen Untersuchungen der Reaktionen von Amid- und Imid-Anionen mit Benzhydrylium-Ionen hervorging, dass auch Carbokationen den Stickstoff-Angriff bevorzugen (Schema 47).^[13g, h] Röntgen-Strukturuntersuchungen haben schließlich gezeigt, dass Ag^+ an das Stickstoffatom von Imid-



Schema 47. Reaktionen von Amid-Anionen mit Benzhydrylium-Ionen in DMSO.^[13g]

Anionen koordiniert^[98] und so den Angriff von Elektrophilen an dieser Position blockiert.

Gemäß Tabelle 1 (Nr. 7) sind Amide um 80 kJ mol^{-1} stabiler als die isomeren Imidate. Der daraus folgende große $\Delta\Delta G^0$ -Term in der Marcus-Gleichung zugunsten des *N*-Angriffs kann durch den kleinen, in Schema 4 gezeigten, intrinsischen Vorzug für den Sauerstoff-Angriff nicht kompensiert werden. Die selektive *N*-Alkylierung von Amid-Anionen unter Bedingungen kinetischer wie auch thermodynamischer Kontrolle kann so erklärt werden.

Der große thermodynamische Vorzug der Amid- gegenüber der Imidat-Struktur (80 kJ mol^{-1}) nimmt stark ab, wenn die $C=N$ -Bindung durch die *O*-Methylierung Teil eines aromatischen Rings wird. Wie in Tabelle 1 (Nr. 9 und 10) und in Abbildung 10 gezeigt wird, sind *N*-Methyl-2-pyridon und *N*-

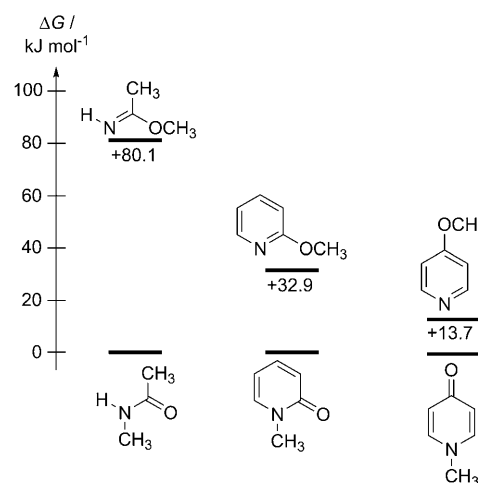


Abbildung 10. Vergleich der thermodynamischen Stabilitäten von *N*- und *O*-methyliertem Acetamid, 2-Pyridon und 4-Pyridon (siehe auch Tabelle 1).

Methyl-4-pyridon nur noch um 33 bzw. 14 kJ mol^{-1} stabiler als die isomeren Methoxypyridine. Da in beiden Fällen der *O*-Angriff gegenüber dem *N*-Angriff intrinsisch nur geringfügig begünstigt ist (Schema 4), überwiegt auch hier der *N*-Angriff, doch kann nun der *O*-Angriff konkurrieren (Tabelle 5). Mit *i*Pr-I kommt es am Anion von 2-Pyridon vorwiegend zum *O*-Angriff, was durch einen sterischen Effekt erklärt werden kann.

Tabelle 5: Einfluss des Alkylierungsmittels und des Gegenions auf das *N*/*O*-Verhältnis bei den Alkylierungen von 2-Pyridon-Anionen in DMF bei Raumtemperatur.^[93]

Elektrophil	Gegenion	<i>N</i> / <i>O</i> -Verhältnis
MeI	Na ⁺	95:5
MeI	K ⁺	92:8
PhCH ₂ Cl	Na ⁺	94:6
PhCH ₂ Br	Na ⁺	97:3
PhCH ₂ I	Na ⁺	98:2
Etl	Na ⁺	69:31
<i>i</i> PrI	Na ⁺	30:61 ^[a]

[a] 2-Pyridon wurde zum Teil zurückgewonnen.

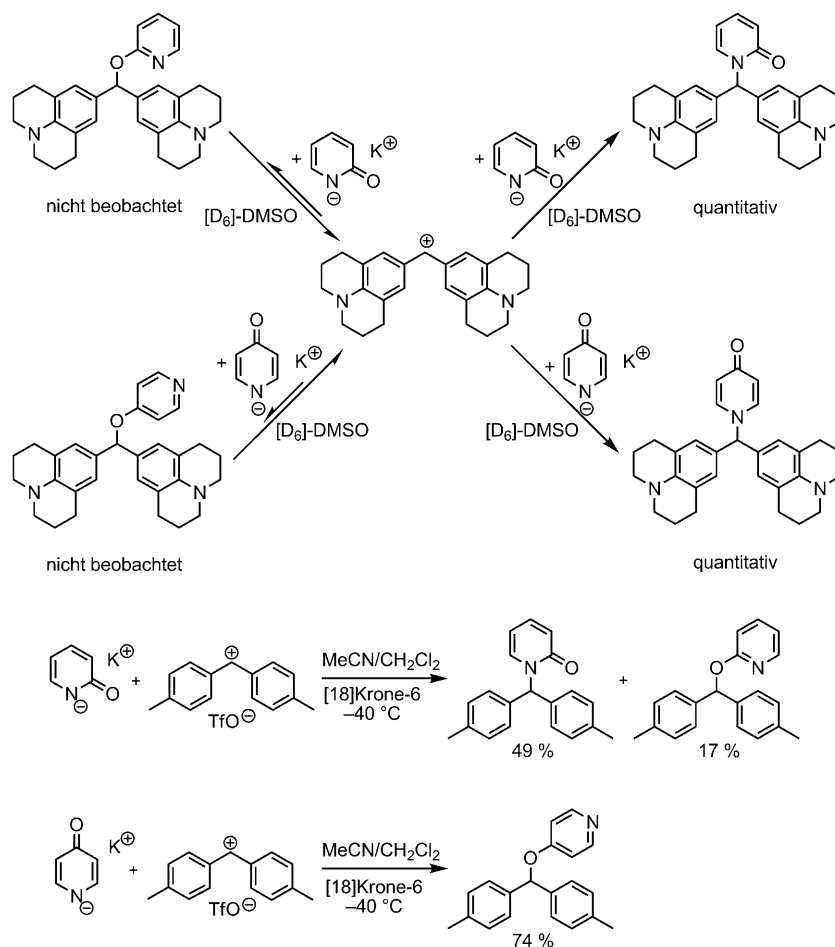
In kinetisch kontrollierten Reaktionen der Pyridon-Anionen ist der *N*-Angriff meist bevorzugt, weil der thermodynamische Beitrag zur Gibbs-Aktivierungsenergie (begünstigt *N*-Angriff) den Beitrag der intrinsischen Barriere (begünstigt *O*-Angriff) übertrifft. Nur bei Verwendung sperriger Alkylierungsmittel sinkt der den *N*-Angriff begünstigende $\Delta\Delta G^\ddagger$ -Beitrag so stark, dass nun der *O*-Angriff überwiegt. Während diffusionskontrollierte Reaktionen des 2-Pyridon-Anions Gemische der *O*- und *N*-Alkylierungsprodukte ergeben,^[93] wurde bei diffusionskontrollierten Reaktionen mit dem 4-Pyridon-Anion ausschließlich der *O*-Angriff beobachtet.^[13h]

Wie aufgrund der in Abbildung 10 gezeigten relativen Stabilitäten zu erwarten, lieferten die thermodynamisch kontrollierten Reaktionen der 2- und 4-Pyridon-Anionen mit aminosubstituierten Benzhydrylium-Ionen ausschließlich *N*-Benzhydrylpyridone. Der *O*-Angriff wurde nur bei den oben erwähnten diffusionskontrollierten Reaktionen mit hochreaktiven Carbokationen gefunden (Schema 48).

Die Situation verändert sich grundlegend, wenn neutrale Amide anstelle ihrer Anionen alkyliert werden. Während die *N*-Methylierung des Acetamid-Anions um 80 kJ mol⁻¹ günstiger ist als die *O*-Methylierung, ist die *N*-Methylierung des neutralen Amids um 20 kJ mol⁻¹ weniger günstig als die *O*-Methylierung (Tabelle 1 und Schema 49). Da der *O*-Angriff auch intrinsisch gegenüber dem *N*-Angriff stark begünstigt ist (Schema 4), sollten kinetisch kontrollierte Alkylierungen neutraler Amide somit generell *O*-Alkylierungsprodukte ergeben. Betrachtet man jedoch die deprotonierten Endprodukte, kehren sich die relativen Stabilitäten der *O*- und *N*-alkylierten Produkte um (Schema 49) – mit der Folge, dass unter Bedingungen thermodynamischer Kontrolle, wie bei der Umsetzung von Amid-Anionen, die *N*-Alkylierung erfolgt.^[99]

Wie Tabelle 6 zeigt, ergibt die Alkylierung von Formamid mit *n*-Octylbromid, einem klassischen S_N2-Substrat, selektiv

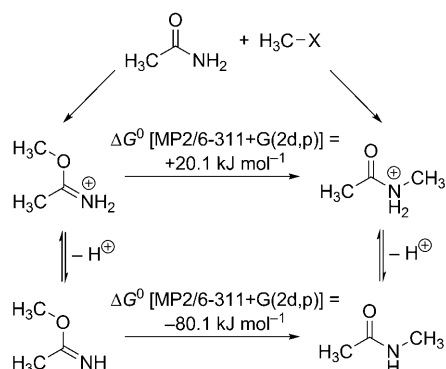
das *O*-alkylierte Formamid, während das Tritylium-Ion selektiv das *N*-alkylierte Produkt liefert.^[100] Gompper und Christmann schlossen daraus, dass S_N2-Reaktionen sowie S_N1-Reaktionen mit „instabilen Carbenium-Ionen“ bevorzugt am Sauerstoffatom erfolgen, während S_N1-Reaktionen mit „stabilen Carbenium-Ionen“ am Stickstoff-Terminus eintreten.^[101] Bei den Reaktionen mit stabilen Carbenium-Ionen ist der primäre *O*-Angriff am neutralen Amid reversibel, sodass nachfolgend eine Umlagerung zu den thermodynamisch stabileren Amiden erfolgt. Infolgedessen schlossen sie, dass Kornblums Sichtweise „starker S_N1-Charakter des Übergangszustandes führt zur Umsetzung am elektronega-



Schema 48. Reaktionen von Pyridon-Anionen mit Benzhydrylium-Ionen.^[13h]

Tabelle 6: Alkylierungen von Formamid mit verschiedenen Alkylhalogeniden.^[100]

R-X	<i>N</i> -Alkylformamid	Alkylformimidat
<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ Br	–	92 %
PhCH ₂ Cl	5 %	74 %
Ph ₂ CHCl	95 %	–
Ph ₃ CCl	94 %	–



Scheme 49. Ambidente Reaktivität neutraler Amide. Die untere Zeile dieses Schemas entspricht der linken Spalte in Abbildung 10.

tivsten Atom, starker S_N2 -Charakter zu einer solchen am Atom mit der größten Nucleophilität“ bei der Anwendung auf Reaktionen neutraler Carboxamide „erweiterungsbedürftig“ sei.^[101] Mit dem nun vorgestellten Modell lassen sich auch diese Befunde widerspruchsfrei erklären.

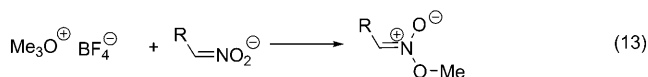
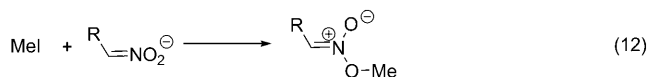
3.4. Sauerstoff oder Kohlenstoff-Angriff

3.4.1. Nitronat-Anionen

Deprotonierte Nitroalkane sind eine wichtige Klasse ambidenter Anionen, die in der organischen Synthese breite Anwendung finden.^[102] Nach dem HSAB-Prinzip erwartet man, dass Nitronat-Ionen mit weichen Elektrophilen am Kohlenstoffatom unter Bildung von Nitroalkanen reagieren und mit harten Elektrophilen am Sauerstoffatom unter Bildung von Nitronsäureestern.

1984 widersprachen Katritzky und Musumarra dieser Interpretation.^[103a] Unter Bezugnahme auf eine Publikation von Weisler und Helmkamp aus dem Jahr 1945^[103b] stellten sie fest: „It is well known that the alkylation of nitronate anions by halides or tosylates, which are ionic reactions, give exclusively O-alkylations“.

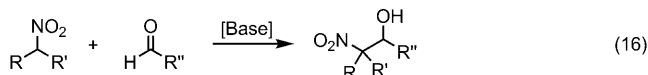
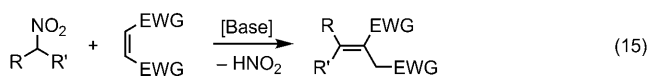
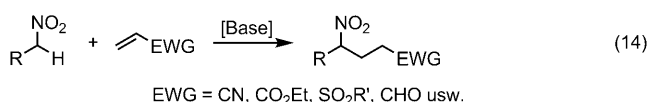
Der bevorzugte O-Angriff an Nitronat-Ionen durch weiche Alkylhalogenide, wie Methyljodid [Gl. (12)], und das harte Methylierungsmittel $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ [Gl. (13)] wurde durch Severin^[104] und Kornblum^[105] bestätigt. Ob die Nitronsäureester isoliert werden können, hängt von den Reaktionsbedingungen ab.^[103b]



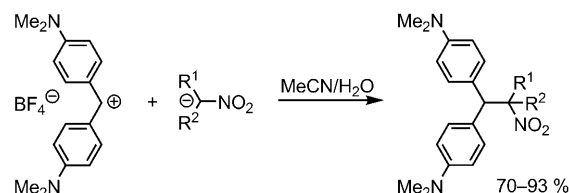
Nach Tabelle 1 (Nr. 11) ist Nitroethan, das C-Methylierungsprodukt des Nitromethyl-Anions, viel stabiler (120 kJ mol^{-1}) als Methylnitronat, das durch O-Methylierung des Nitromethyl-Anions erhalten wird. Andererseits ist die intrinsische Barriere für den O-Angriff viel kleiner als die

intrinsische Barriere für den C-Angriff (Schema 4). Dies ist sowohl in Einklang mit der Hoz-Regel, da Sauerstoff im Periodensystem weiter rechts steht als Kohlenstoff, wie auch mit dem PLNM, da die C-Alkylierung eine Umhybridisierung von C_{sp^2} nach C_{sp^3} erfordert.

Daher erklären wir den selektiven C-Angriff von Michael-Akzeptoren [Acrylnitril, Acrylsäureester, Vinylsulfone; Gl. (14), (15)] und Carbonylgruppen [Gl. (16)] nicht durch günstige Weich-weich-Wechselwirkungen, sondern durch die Tatsache, dass ein potenzieller O-Angriff wegen der geringen thermodynamischen Stabilität der resultierenden Produkte reversibel wäre.^[102]



Ein analoges Verhalten wurde bei den Reaktionen mit stabilisierten Benzhydrylium-Ionen beobachtet. Obwohl Carbokationen im Allgemeinen als harte Elektrophile angesehen werden, ergaben aminosubstituierte Benzhydrylium-Ionen mit einer großen Vielfalt von Nitronat-Ionen ausschließlich die Produkte des C-Angriffs (Schema 50).^[13e]

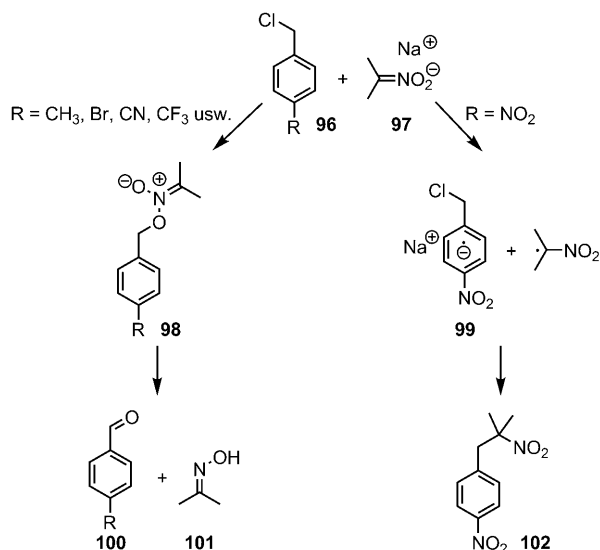


Scheme 50. Reaktionen von Nitronat-Ionen mit Benzhydrylium-Ionen unter ausschließlicher Bildung von Nitroverbindungen.^[13e]

Möglicherweise reagieren auch diese Carbokationen rascher am Sauerstoff- als am Kohlenstoffatom. Über das Sauerstoffatom gebundene Nitronat-Ionen sind jedoch gute Abgangsgruppen, und anfänglich gebildete Nitronsäureester könnten eine Retroaddition eingehen, um schließlich die thermodynamisch stabileren Nitroverbindungen zu ergeben.^[13e,106] Aus dem monoexponentiellen Abfall der Konzentrationen der Benzhydrylium-Ionen in Gegenwart eines großen Überschusses an Nitronat-Ionen wurde geschlossen, dass die Konzentration von Nitronsäureestern – falls sie überhaupt gebildet werden – immer sehr klein bleibt, sofern stabilisierte Benzhydrylium-Ionen eingesetzt werden.

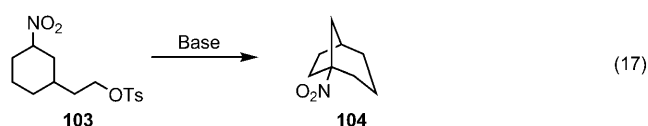
Der intrinsische Vorzug des O-Angriffs an Nitronat-Ionen ist so groß, dass irreversible S_N2 -Reaktionen mit einer Vielfalt an Alkylierungsmitteln generell am Sauerstoffatom erfolgen.

So reagiert das Natriumsalz des 2-Nitropropan (**97**) mit Benzylchloriden **96** am Sauerstoffatom, wobei die Nitronsäureester **98** entstehen, die nachfolgend unter Bildung der entsprechenden Benzaldehyde **100** und des Oxims von Aceton (**101**) gespalten werden. Nur *p*-Nitrobenzylchlorid reagiert unterschiedlich und liefert über einen Radikalmechanismus das *C*-Alkylierungsprodukt **102** (Schema 51).^[107] Ein früherer Vorschlag,^[108] dass **102** durch Umlagerung eines primär gebildeten Nitronsäureesters gebildet wird, wurde von Boyd und Kelly widerlegt.^[109]

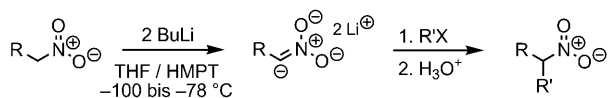


Schema 51. Reaktionen der substituierten Benzylchloride **96** mit dem Natriumsalz von 2-Nitropropan (**97**).^[107]

Die intramolekulare Cyclisierung von **103** unter Bildung der cyclischen Nitroverbindung **104** [Gl. (17)]^[110] ist ein weiterer seltener Fall, bei dem S_N2-artige Reaktionen von Nitronat-Ionen über eine *C*-Alkylierung verlaufen.^[111]



Da *C*-Alkylierungen von Nitronat-Ionen durch einfache Substitutionsreaktionen nicht gelingen, entwickelte Seebach eine Methode für α -Alkylierungen von Nitroalkanen, die über zweifach deprotonierte Nitroalkane verläuft (Schema 52).^[112]

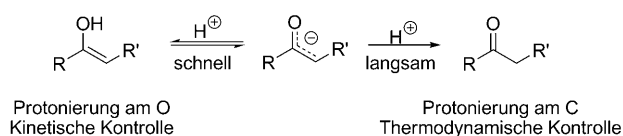


Schema 52. *C*-Alkylierungen von Nitroalkanen über Dilithio-Derivate nach Seebach.^[112] HMPT = Hexamethylphosphorsäuretriamid.

3.4.2. Enolat-Anionen

Enolat-Ionen sind vermutlich die in der organischen Synthese am häufigsten verwendeten ambidenten Anionen. Ihre *C*-Alkylierung ist eine wichtige Methode zum Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen, während die *O*-Alkylierung unter Bildung von Enothern oft zum Schützen von Carbonylgruppen dient.^[113] Die Angriffsposition an Enolat-Ionen hängt von der Struktur des Enolats, der Natur des Elektrophils, des Lösungsmittels und des Gegenions ab.^[114] Die Regioselektivitäten der Alkylierungen wurden wiederum meist auf der Grundlage des HSAB-Prinzips interpretiert, das *O*-Alkylierungen mit harten und *C*-Alkylierungen mit weichen Elektrophilen voraussagt.

In Übereinstimmung mit dieser Interpretation zeigte Zimmerman,^[115] dass die Protonierung am harten Sauerstoffatom in einer raschen und reversiblen Reaktion Enole ergibt, während die Protonierung am weichen Kohlenstoffatom in einer langsamen Reaktion die thermodynamisch stabileren Ketone liefert (Schema 53).



Schema 53. Protonierung von Enolaten.

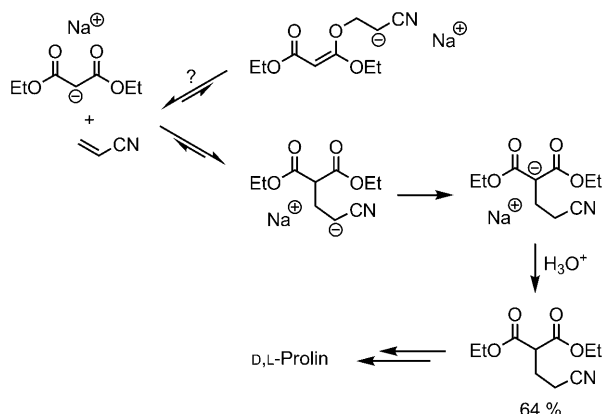
Schon 1986 gab es jedoch zahlreiche Beispiele, insbesondere aus Gasphasenstudien, aus denen hervorging, dass Enolat-Ionen auch mit den „weichen“ Alkylhalogeniden am Sauerstoffatom reagieren können. Houk und Paddon-Row untersuchten die ambidente Reaktivität des von Acetaldehyd abgeleiteten Enolat-Ions mit theoretischen Methoden (auf HF/3-21G- und HF/6-31G(d)-Niveau) und kamen zu dem Ergebnis, dass unter kinetisch kontrollierten Bedingungen „[...] *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 the 'hardness' or 'softness' of the alkyl halide but to the ability of the halide to influence the structures of metal enolate aggregates“.^[116] Diese Schlussfolgerungen wurden später durch Rechnungen unter Verwendung von Basissätzen mit diffusen Funktionen bestätigt.^[117]

Rechnungen auf dem MP2/6-31 + G(d)//MP2/6-31 + G(d)- und QCISD/6-31 + G(d)//MP2/6-31 + G(d)-Niveau durch Lee und Mitarbeiter zeigten, dass in der Gasphase der Übergangszustand für die *O*-Methylierung des Enolats H₂CCHO⁻ durch Methylfluorid um 15 kJ mol⁻¹ gegenüber demjenigen für die *C*-Alkylierung begünstigt ist, obwohl das *C*-Methylierungsprodukt thermodynamisch um 98 kJ mol⁻¹ gegenüber dem *O*-Methylierungsprodukt bevorzugt ist.^[118] Eine ähnliche Differenz der Produktstabilitäten findet sich in Tabelle 1.

Dem thermodynamischen Vorzug der *C*-Alkylierung wirkt die relative Größe der intrinsischen Barrieren entgegen. Schema 4 zeigt, dass die intrinsische Barriere für die *C*-Alkylierung signifikant höher ist als die für die *O*-Alkylierung, was Lee bereits durch „imbalanced transition structures“ der

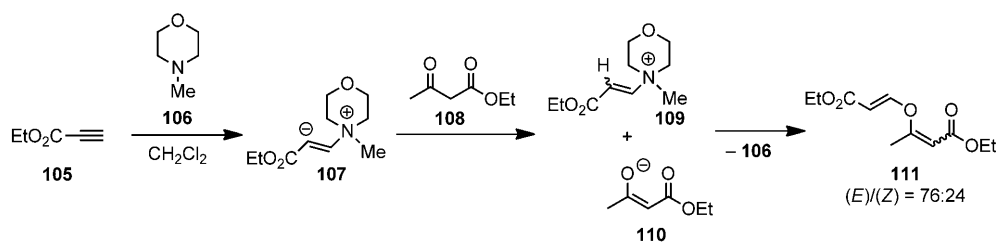
C-Alkylierungen erklärte, bei denen eine Umhybridisierung des Enolat-Kohlenstoffatoms erforderlich ist.^[118] Die Regel von Hoz führt zur gleichen Abstufung der intrinsischen Barrieren, denn Sauerstoff steht im Periodensystem rechts vom Kohlenstoff. Da Produktstabilitäten und intrinsische Barrieren den Angriff in unterschiedliche Positionen lenken, hängt es von der Lage des Übergangszustands ab, ob C- oder O-Alkylierung eintritt (Abbildung 4).

Die synthetisch wichtigen Michael-Additionen von Enolat-Ionen an elektronenarme π -Systeme erfolgen generell über einen C-Angriff (Schema 54). Wir erklären diese Regioselektivitäten aber nicht durch günstige Weich-Weich-Wechselwirkungen zwischen dem Enolat-Kohlenstoffatom und der 4-Position des Michael-Akzeptors, sondern durch die Tatsache, dass der konkurrierende O-Angriff thermodynamisch ungünstig und üblicherweise reversibel ist.



Schema 54. Michael-Addition von Natriumdiethylmalonat an Acrylnitril (in Ethanol bei 35 °C).^[119]

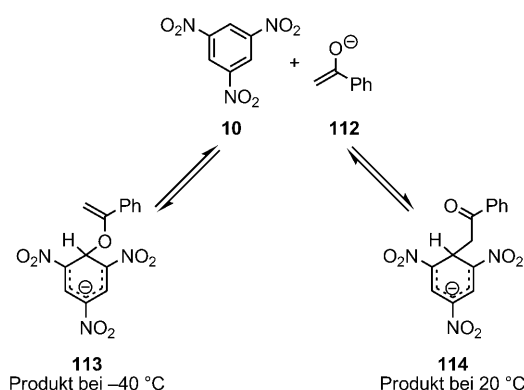
In Einklang mit dieser Deutung lassen sich die Produkte des O-Angriffs isolieren, wenn das aus einem Enolat und einem Michael-System entstehende Primärprodukt stabilisiert werden kann. So beobachteten Tae und Kim bei der *N*-Methylmorpholin-katalysierten Reaktion von β -Ketoestern oder 1,3-Diketonen mit Ethylpropiolat (**105**) die ausschließliche Bildung von Divinylethern (z.B. **111**).^[120] Wie in Schema 55 illustriert, wurde diese Reaktion durch einen primären Angriff von *N*-Methylmorpholin (**106**) am Alkin erklärt, dem sich ein Protonentransfer, Addition des Enolat-Ions an das Michael-System und Eliminierung des tertiären Amins anschlossen.^[120] Der letzte Schritt dieser Reaktionsfolge dürfte irreversibel sein und die O-Regioselektivität des



Schema 55. O-Angriff des Acetessigesters (**108**) an Ethylpropiolat (**105**) nach Tae.^[120]

Enolat-Ions fixieren. Ersetzte man den Katalysator *N*-Methylmorpholin durch Ethyldiisopropylamin, wurde ausschließlich C-Angriff beobachtet.^[121]

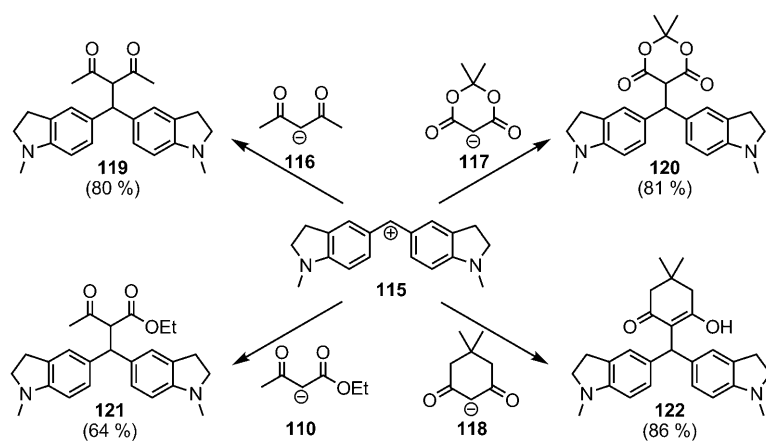
O-Angriff an einem Enolat-Ion durch ein elektronenarmes π -System wurde auch bei der Reaktion von Trinitrobenzol mit dem Kaliumsalz von Acetophenon (**112**) beobachtet. Obwohl 1,3,5-Trinitrobenzol (**10**) ein sehr weiches Elektrophil ist, berichtete Buncel, dass es bei -40°C ausschließlich am harten Sauerstoffatom des Enolats von Acetophenon angreift.^[122a] Beim Aufwärmen des dabei entstehenden Meisenheimer-Komplexes **113** in Acetonitril/Dimethoxyethan auf 20°C wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch eine Umlagerung in den über das Enolat-Kohlenstoffatom gebundenen Komplex **114** nachgewiesen (Schema 56). Offensichtlich ist wiederum der intrinsische Vorzug des O-Angriffs ausschlaggebend für die Regioselektivität der kinetisch kontrollierten Reaktion.



Schema 56. Kinetisch kontrollierter O-Angriff und thermodynamisch kontrollierter C-Angriff von **10** am Kaliumenolat des Acetophenons (**112**) (in $\text{CD}_3\text{CN}/[\text{D}_{10}]\text{-Dimethoxyethan}$ 1:1 (v/v)).^[122a]

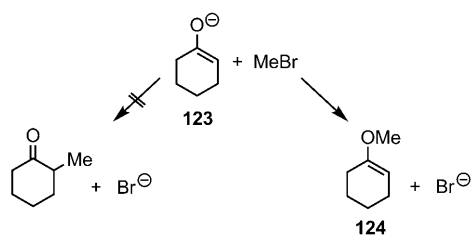
Andererseits greifen stabilisierte Benzhydrylium-Ionen, die gemeinhin als harte Elektrophile angesehen werden, ausschließlich am Kohlenstoffzentrum verschiedener Enolate an (Schema 57), was wir durch thermodynamische Produktkontrolle erklären, d.h. durch erneute Ionisierung möglicherweise intermediär gebildeter Benzhydrylvinylether.^[10c, 122b] Aus der monoexponentiellen Abnahme der Benzhydrylium-Absorption bei Verwendung eines großen Überschusses an Enolat-Ionen (Kinetik pseudo-erster Ordnung) kann man folgern, dass die Konzentrationen eventuell zwischenzeitlich gebildeter Benzhydrylenolether so klein sind, dass sie kinetisch nicht relevant sind.

Betrachten wir nun die Veränderungen des C/O-Verhältnisses bei Gasphasenreaktionen, wo Gegenionen- und Lösungsmittelleffekte ausgeschlossen werden. Einen ausschließlichen Angriff am Sauerstoffatom fand man bei der Reaktion des von Cyclohexanon abgeleiteten Enolats



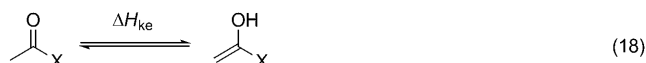
Schema 57. Selektive C-Alkylierungen verschiedener Kaliumenolate durch das Benzhydrylium-Ion **115** (in DMSO bei Zimmertemperatur nach 10 min)^[10c, 122b]

123 mit Methylbromid in der Gasphase (Schema 58).^[123] Da Methylbromid gemeinhin als weiches Elektrophil gilt, widerspricht diese Beobachtung wiederum den Erwartungen auf der Grundlage des HSAB-Prinzips.



Schema 58. Selektive O-Alkylierung des Enolat-Ions **123** mit Methylbromid in der Gasphase.^[123]

Brickhouse und Squires beschrieben, dass die *O/C*-Selektivitäten der Gasphasenreaktionen von Enolat-Ionen mit Hexafluorpropen mit der Keto-Enol-Energiedifferenz ΔH_{ke} der zugrundeliegenden Carbonylverbindungen korrelieren [Gl. (18)],^[124a] doch wichen einige Enolat-Ionen von dieser Beziehung ab.

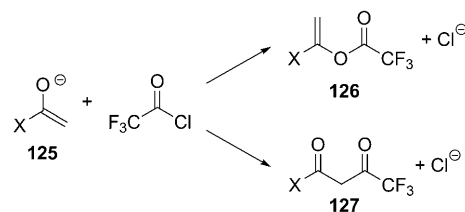


Bei Acylierungen der Enolat-Ionen **125** mit CF_3COCl in der Gasphase, die durch FT-ICR-Spektroskopie studiert wurden, überwog der zu **126** führende *O*-Angriff (Schema 59).^[125] Wie Abbildung 11 zeigt, nimmt mit zunehmender Energiedifferenz ΔH_{ke} das *O/C*-Verhältnis ab.

Das *O/C*-Verhältnis bei den Reaktionen von Enolat-Ionen mit Hexafluorbenzol hängt dagegen nur wenig von ΔH_{ke} ab; hier scheinen HOMO-LUMO-Wechselwirkungen den Hauptbeitrag zu liefern.^[124b]

Es ist wohlbekannt, dass die Reaktivität von Enolaten in Lösung von der Natur des Gegenions und des Lösungsmittels abhängt.^[114] Le Noble und Morris untersuchten die Reaktionen von Acetessigester-Salzen **110** mit verschiedenen Alkylierungsmitteln in HMPT und fanden, dass das *O/C*-Verhältnis für Na^+ , K^+ und NBu_4^+ gleich war, was die Reaktion freier Carbanionen anzeigte (Schema 60).^[126a,b] Lediglich mit Lithiumsalzen wurde ein kleineres *O/C*-Verhältnis beobachtet.

In Übereinstimmung mit diesen Befunden berichteten Reutov und Mitarbeiter, dass die *C/O*-Verhältnisse bei den Reaktionen verschiedener Alkalisalze des Acetessigesters mit Ethyltosylat in HMPT vom Gegenion unabhängig sind; sie schlossen daraus ebenfalls, dass unter diesen Bedingungen ausschließlich die freien Enolat-Ionen alkyliert wurden.^[127]



Schema 59. Acylierungen von Enolat-Ionen **125** durch Trifluoroacetylchlorid.^[125a]

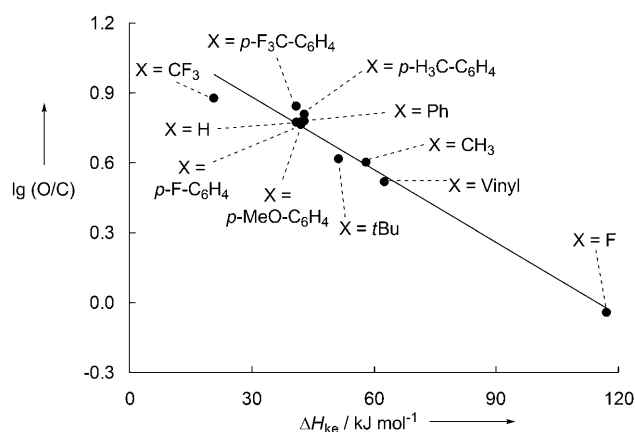
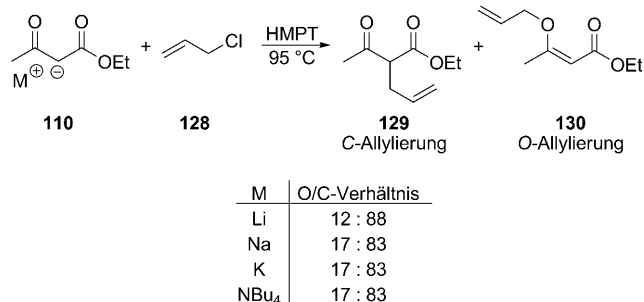


Abbildung 11. Korrelation des *O/C*-Verhältnisses [$\lg(\text{O/C})$] mit der Keto-Enol-Energiedifferenz ΔH_{ke} von Enolat-Ionen.^[125]

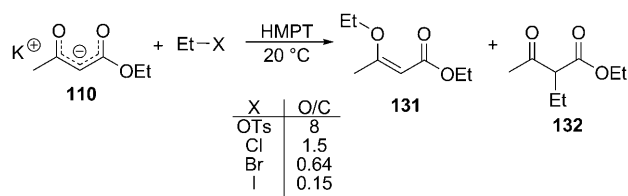
Ein viel stärkerer Gegenioneneinfluss wurde bei der Reaktion des Anions von Isobutyrophenon mit Methyljodid in Dimethoxyethan beobachtet. Während beim Lithiumsalz fast ausschließlich der *C*-Angriff (*C/O*-Verhältnis > 200) beobachtet wurde, ergab das freie Anion, das aus dem Lithiumsalz und einem [2.1.1]-Kryptanden erhalten wurde, ein *C/O*-Verhältnis von 8.^[128]



Schema 60. Abhängigkeit der O/C-Verhältnisse vom Gegenion bei Allylierungen von Acetessigestersalzen (**110**) mit Allylchlorid (**128**).^[126b]

Le Noble und Mitarbeiter zeigten, dass bei der Umsetzung von Salzen des Acetessigsäureethylesters mit Alkylhalogeniden das O/C-Verhältnis in der Reihe Aceton, Acetonitril, DMSO, DMF bis HMPT mit zunehmender Basizität des Lösungsmittels ansteigt.^[126a,b] In schwächer basischen Lösungsmitteln wird das Gegenion weniger stark solvatisiert, sodass es an das Sauerstoff-Ende des Enolats koordinieren wird. Die Autoren fassten ihre Beobachtungen zu den Acetessigester-Anionen prägnant zusammen: „*The freer the anion, the larger the O/C ratio.*“ Sie schlossen, dass dissoziierte Ionen hohe O/C-Verhältnisse und Ionenpaare mittlere O/C-Verhältnisse ergeben, während höhere Aggregate zu kleinen O/C-Verhältnissen führen.^[126a,b]

Dieselbe Regel lässt sich auf Reaktionen von Enolaten mit „harten“ Elektrophilen anwenden. Während die selektive Bildung O-acylierter Enole durch die Umsetzung „nackter“ Enolate (aus Silylenolthern und *n*Bu₄NF) mit Acylchloriden beobachtet wurde,^[121b] erzielten Seebach et al. selektive Acylierungen, wenn Lithiumenolate in THF bei –100 bis –80 °C mit Acylchloriden behandelt wurden.^[126c,d]

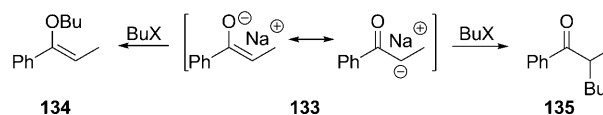


Schema 61. Ethylierungen des Kaliumsalzes von Acetessigester mit verschiedenen Ethylierungsmitteln.^[127c]

Die Veränderung des O/C-Verhältnisses bei Ethylierungen des Acetessigester-Anions (**110**) mit unterschiedlichen Ethylierungsmitteln (Schema 61) wurde durch die abnehmende Härte der Elektrophile von oben nach unten gedeutet.^[127] Dieser Trend kann durch die qualitative Marcus-Analyse in Abbildung 4 nicht erklärt werden, welche die unterschiedlichen Kraftkonstanten in den Reagentien R–X unberücksichtigt lässt und lediglich die unterschiedliche Exergonie der Reaktionen betrachtet.

Heiszwolf und Klosterziel verwendeten das PLNM, um die Zunahme des O/C-Verhältnisses bei Alkylierungen von Enolat-Ionen mit zunehmender Reaktivität des Alkylier-

ungsmittels zu erklären.^[129] Diese Interpretation, die der qualitativen Marcus-Analyse in Abbildung 4 entspricht, wurde von Gompper und Wagner zurückgewiesen,^[6b] da nach ihren Befunden 1-Fluorbutan, das am wenigsten reaktive 1-Halogenbutan, den höchsten Prozentsatz an O-Alkylierungsprodukt ergibt (Schema 62). Während die Zunahme des



X	% O-Angriff		
	HMPT	DMSO	Et ₂ O
I	15	10	1
Br	40	23	5
Cl	67	46	18
OSO ₃ Me	83	–	11
OTs	85	44	20
OPO ₃ Bu ₂	93	78	36
F	96	–	–

Schema 62. Anteil an O-Butylierung bei der Reaktion des Enolats **133** mit verschiedenen *n*-Butyl-Derivaten in verschiedenen Lösungsmitteln.^[6b] Ts = Toluol-4-sulfonyl.

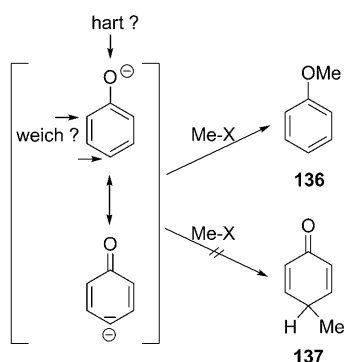
O/C-Verhältnisses in Schema 62 mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels wiederum durch den Solvatisierungsgrad der Ionen erklärt werden kann, sehen wir uns derzeit nicht in der Lage, die Abhängigkeit des O/C-Verhältnisses von der Natur des Elektrophils zu deuten. Für eine detaillierte Diskussion wäre die Kenntnis der Schema 62 zugrundeliegenden experimentellen Details nötig, die uns nicht zugänglich sind.

Aufgrund der hohen O–H-Bindungsenergie ist der Energieunterschied zwischen Carbonylverbindungen und ihren Enol-Tautomeren^[130] kleiner als zwischen Carbonylverbindungen und den isomeren Enolthern (Tabelle 1, Nr. 12). Folglich begünstigt der $\Delta\Delta G^0$ -Term C-Protonierungen gegenüber O-Protonierungen weniger als C-Alkylierungen gegenüber O-Alkylierungen. Kinetisch kontrollierte Protonierungen von Enolaten erfolgen daher generell am Sauerstoffatom, der intrinsisch bevorzugten Angriffsposition, wie bereits zu Beginn dieses Abschnitts erwähnt wurde.^[115]

3.4.3. Phenolate und Phenole

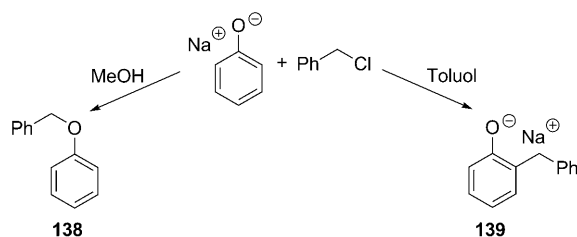
Phenolate enthalten die Enolat-Substruktur, und man kann ähnliche Steuerungsmechanismen für deren ambidente Reaktivität erwarten. Die Herstellung von Phenolthern durch Behandeln von Phenolaten mit weichen Halogenalkanen wie auch mit harten Dialkylsulfaten ist eine wohl bekannte Synthesvorschrift.^[131] Um im Rahmen des HSAB-Konzepts zu erklären, warum auch weiche Elektrophile den Angriff am Sauerstoffatom bevorzugen, müsste eine Korrektur für den ungünstigen Verlust der Aromatizität im Fall des C-Angriffs (Bildung von **137**) eingeführt werden (Schema 63).

Eine Marcus-Analyse der Alkylierungen von Phenolat-Ionen zeigt, dass der Angriff am Sauerstoffatom thermodynamisch ($\Delta\Delta G^0 = 28.9 \text{ kJ mol}^{-1}$; Tabelle 1, Nr. 13) und intrinsisch bevorzugt ist ($\Delta\Delta G_0^\ddagger = 51.6 \text{ kJ mol}^{-1}$, Schema 4),



Schema 63. Methylierung des ambidenten Phenolat-Ions.

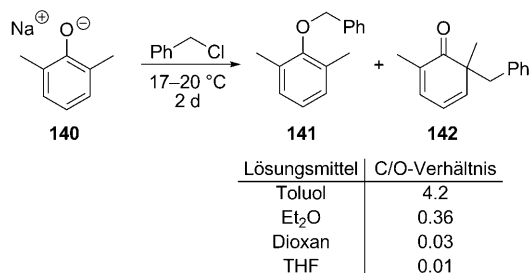
wiederum in Einklang mit der Hoz-Regel. Daher erfolgen kinetisch kontrollierte Alkylierungen generell am Sauerstoffatom. In unpolaren Lösungsmitteln kann der Sauerstoff-Angriff jedoch durch das Gegenion blockiert sein, sodass eine C-Alkylierung erfolgt.^[132–134] So berichtete Claisen, dass die Behandlung von Natriumphenolat mit Benzylchlorid in Methanol den Benzylphenylether **138** liefert, während die entsprechende Reaktion in Toluol das C-C-Verknüpfungsprodukt **139** ergibt (Schema 64).^[133]



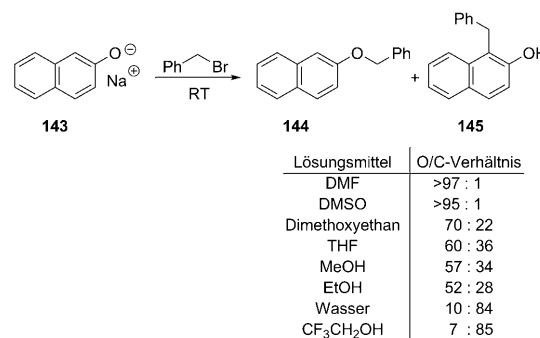
Schema 64. Benzylierung des ambidenten Phenolat-Ions.^[133]

Entsprechend erhielt man bei der Benzylierung und Alkylierung von Natrium-2,6-dimethylphenolat (**140**) den höchsten Prozentsatz an C-Angriff in Toluol, während in THF fast ausschließlich O-Angriff erfolgte (Schema 65).^[134a]

Wegen des geringeren Verlusts an Aromatizität beim ersten Schritt der C-Alkylierung spielt der C-Angriff beim Naphtholat **143** eine größere Rolle als beim Phenolat. So zeigt Schema 66, dass in den dipolar aprotischen Lösungsmitteln DMF und DMSO ausschließlich der Ether **144** gebildet wird.



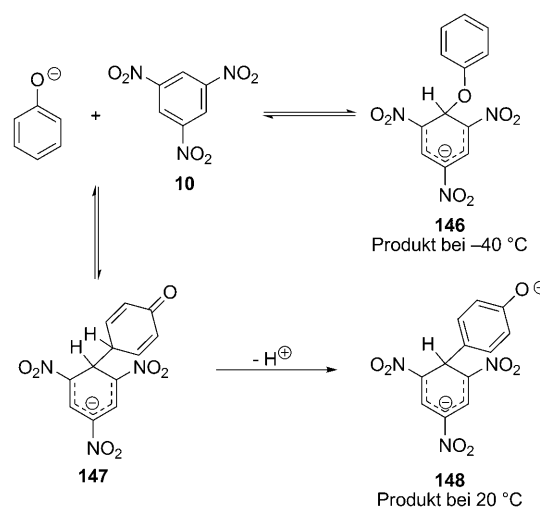
Schema 65. Reaktion von Natrium-2,6-dimethylphenolat (**140**) mit Benzylchlorid in verschiedenen Lösungsmitteln.^[134a]



Schema 66. Abhängigkeit der Position der Benzylierung von Natrium-2-naphtholat vom Lösungsmittel.^[134 h]

In wenig polaren Lösungsmitteln wie Dimethoxyethan oder THF, wo das Sauerstoffatom an Na⁺ koordiniert ist, konkurriert der C-Angriff mit dem O-Angriff, und in protischen Lösungsmitteln (ROH, H₂O), die den O-Angriff durch die Bildung von Wasserstoffbrücken behindern, kann er sogar zur Hauptreaktion werden.^[134e–h] Kornblum fasste zusammen, dass in Lösungsmitteln wie Wasser, Phenol oder fluorierten Alkoholen „the oxygen of the phenoxide ion is so intensely solvated that the availability of the oxygen for nucleophilic displacement is greatly decreased; as a consequence, displacements employing the otherwise unfavored ortho and para carbon atoms can compete successfully“.^[134g] Somit kann die Position der Benzylierung durch Wechsel des Lösungsmittels vollständig umgekehrt werden (Schema 66).

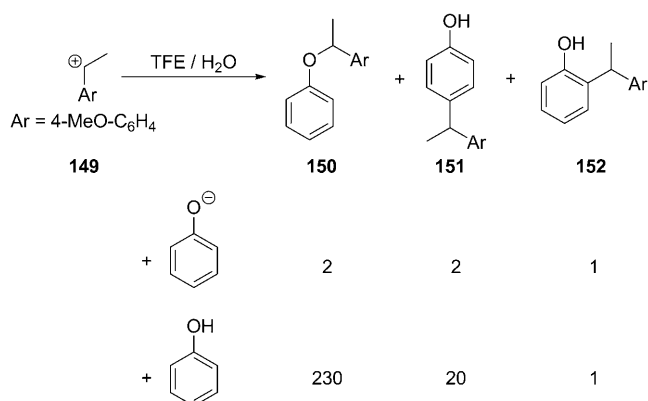
Sogar die „sehr weichen“ Elektrophile Trinitrobenzol (**10**) und Trinitroanisole greifen unter kinetisch kontrollierten Bedingungen den harten Phenolat-Sauerstoff an und liefern in CD₃CN/[D₁₀]-Dimethoxyethan bei –40 °C den Meisenheimer-Komplex **146**.^[135] Bei Raumtemperatur erfolgt, begleitet von Zersetzung, eine Umlagerung zu **147** und **148**, den Produkten der elektrophilen aromatischen Substitution (Schema 67).^[135b, 136] Ein analoges Verhalten, d.h. kinetisch kontrollierter Angriff am Phenolat-Sauerstoffatom und nachfol-



Schema 67. Ambidente Reaktivität von Kaliumphenolat gegenüber 1,3,5-Trinitrobenzol (**10**).^[135a]

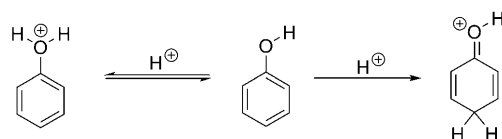
gende Umlagerung zu den Produkten der elektrophilen aromatischen Substitution, wurde bei Reaktionen von Phenolaten mit den hochreaktiven Nitrobenzofuroxanen und Nitrobenzotriazol-1-oxiden beobachtet.^[52b,137]

Richard und Mitarbeiter untersuchten die Reaktionen von Phenol und Phenolat-Ionen mit dem 1-(4-Methoxyphenyl)ethylum-Ion (**149**) in Trifluorethanol-Wasser-Mischungen.^[138] Die geringe Selektivität der Reaktion von **149** mit dem Phenolat-Ion wurde durch Diffusionskontrolle erklärt (Schema 68). Eine deutlich höhere Selektivität wurde für die Reaktion von **149** mit Phenol gefunden, woraus hervorgeht, dass auch bei der Reaktion mit dem neutralen Phenol der *O*-Angriff kinetisch bevorzugt ist.^[138]



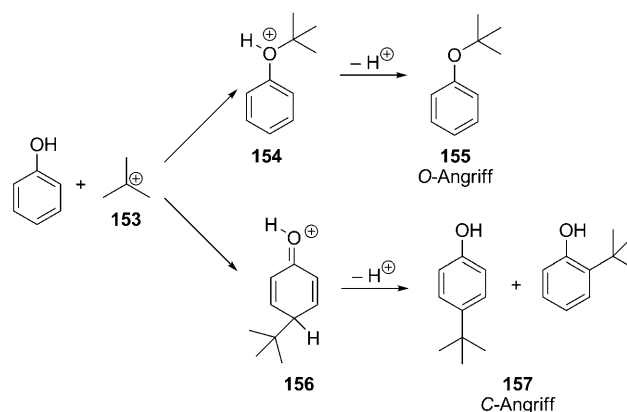
Schema 68. Relative Produktverhältnisse bei Alkylierungen von Phenolat und Phenol in TFE/H₂O (1:1) durch das 1-(4-Methoxyphenyl)ethylum-Ion **149**.^[138] TFE = 2,2,2-Trifluorethanol.

Olah und Mo zeigten, dass die Protonierung von Phenol in HF mit Spuren von SbF₅ bei –105 °C zunächst ebenfalls am Sauerstoffatom erfolgt.^[139] Die *O*-Protonierung ist jedoch reversibel, und beim Erwärmen auf –40 °C findet eine Umlagerung in das thermodynamisch stabilere Hydroxybenzenium-Ion statt, das auch in 70 %-iger Perchlorsäure und Fluorsulfonsäure beobachtet wurde (Schema 69).^[140]



Schema 69. Protonierung von Phenol nach Olah und Mo.^[139]

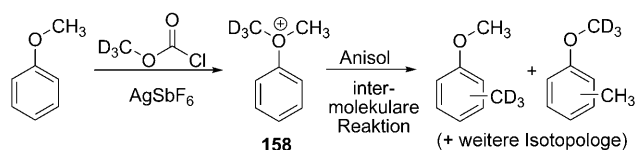
In der Gasphase, d.h. in Abwesenheit von Lösungsmiteffekten, wird Phenol durch das *tert*-Butyl-Kation (**153**) ebenfalls bevorzugt am Sauerstoffatom angegriffen, sodass *tert*-Butylphenylether (**155**) entsteht, wenn durch hohen Druck und Zusatz von NH₃ eine effektive Stoßdesaktivierung gewährleistet ist (kinetische Kontrolle). Bei niedrigerem Druck überwiegen jedoch 2- und 4-*tert*-Butylphenol (**157**) unter den Reaktionsprodukten, was auf reversible Bildung von **154** und einen thermodynamischen Vorzug von **156** gegenüber **154** hinwies (Schema 70).^[141]



	O/C-Verhältnis
kinetische Kontrolle	8 : 1
thermodynamische Kontrolle	1 : 4

Schema 70. Gasphasenreaktion von Phenol mit dem *tert*-Butyl-Kation **153**.^[141c]

Beak und Mitarbeiter zeigten in Markierungsexperimenten, dass auch in Chlorbenzol die Methylierung von Anisol über die anfängliche Bildung des Dimethylphenyloxonium-Ions (**158**) erfolgt.^[142] Nachfolgende intermolekulare Reaktionen mit Anisol geben ein Gemisch an unmarkierten, [D₃]- und [D₆]-markierten Methylanisolen (Schema 71).



Schema 71. Methylierung von Anisol durch [D₃]-Chlorameisensäuremethylester (in Chlorbenzol bei 30 °C).^[142]

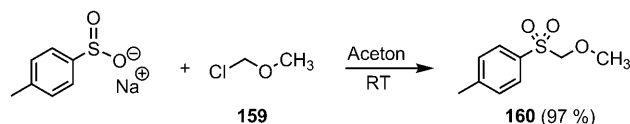
Zusammenfassend entspricht die ambidente Reaktivität der Phenolate der von Enolaten: *O*-Alkylierungen von Phenolaten sind intrinsisch gegenüber den *C*-Alkylierungen begünstigt, sofern nicht das Sauerstoffatom durch Koordination an Metallionen oder durch Wasserstoffbrücken in protischen Lösungsmitteln blockiert ist. Reaktionen von Phenolaten mit starken Elektrophilen, die unter Diffusionskontrolle verlaufen, sind unselektiv und erfolgen am Sauerstoff- wie auch am *ortho*- und *para*-Kohlenstoffatom. Schließlich ist auch bei Alkylierungen von Phenolen und Phenolethern der *O*-Angriff intrinsisch gegenüber dem *C*-Angriff begünstigt, doch führt die *C*-Alkylierung zu den thermodynamisch bevorzugten Produkten.

3.5. Sauerstoff- oder Schwefel-Angriff

3.5.1. Sulfinat-Anionen

Obwohl Sulfinat ambidente Anionen mit nucleophilen Sauerstoff- und Schwefel-Positionen sind, wurde lange Zeit angenommen, dass diese Anionen ausschließlich am Schwefelatom unter Bildung von Sulfonen reagieren.^[143] Schon 1880

berichtete Otto über die Bildung von Sulfonen bei der Reaktion von Alkalisalzen von aromatischen und aliphatischen Sulfinsäuren mit einer Vielfalt von Alkylhalogeniden in Ethanol bei 80 °C.^[144] Tertiäre Alkylhalogenide alkylierten Sulfinat-Ionen nicht, sondern gingen durch Eliminierung in Olefine über.^[145] In einer ausführlichen Studie zeigte Schank, dass primäre und sekundäre Alkylhalogenide, α -Halogen-carbonylverbindungen sowie α -Halogenether ausschließlich am Schwefelatom von *p*-Toluolsulfinat-Ionen angreifen (Schema 72).^[146]



Schema 72. Reaktion von Sulfinsäuresalzen mit Chlormethylmethylether (159).^[146]

Lindberg leitete den ausschließlichen *S*-Angriff aus der Kinetik der Reaktionen von *m*- und *p*-substituierten Natriumarensulfinaten mit Bromacetat und Bromacetamid in Wasser ab.^[147]

Anderer Substitutionen an gesättigten Kohlenstoffatomen, zum Beispiel bei Epoxiden^[148] oder β -Propiolactonen,^[149] und nucleophile aromatische Substitutionen an *p*-Nitrochlorbenzol verliefen ebenfalls am Schwefelatom unter ausschließlicher Sulfonbildung.^[150] Sulfone sind auch die einzigen Reaktionsprodukte bei Michael-Additionen von Sulfinat-Ionen an akzeptorsubstituierte Alkene (z. B. Chalkone,^[151] halogenierte Acrylnitrile^[152] oder Nitroolefine^[153]), die häufig reversibel sind.^[143]

Andererseits beobachteten Meek und Fowler bei der Umsetzung von *p*-Toluolsulfinat-Ionen mit verschiedenen Methylierungsreagentien sowohl *S*- als auch *O*-Angriff (Tabelle 7).^[154] Da gezeigt wurde, dass unter den Reaktionsbedingungen eine Umwandlung zwischen den entstehenden Methylsulfinsäureestern und den isomeren Methylsulfonen nicht erfolgt, stellen die in Tabelle 7 angegebenen Produktverhältnisse das Ergebnis kinetischer Kontrolle dar.

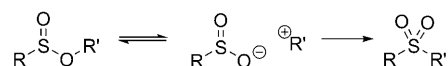
Tabelle 7: Methylierung von *p*-Toluolsulfinaten (ToISO_2^-) mit verschiedenen Methylierungsmitteln.^[154]

Nr.	Substrat	Methylierungsmittel	Lösungsmittel	% O	% S
1	ToISO_2H	CH_3N_2	$\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (9:1)	100	0
2	ToISO_2^-	$\text{TsCHCHP}(\text{OMe})_3^+$	–	95	5
3	ToISO_2Na	$(\text{MeO})_2\text{SO}_2$	DMF	84 ^[a]	16 ^[a]
			DMF	88 ^[b]	12 ^[b]
4	ToISO_2Na	MeOTs	DMF	77	23
5	ToISO_2Na	$(\text{MeO})_2\text{SO}_2$	MeOH	69	31
6	ToISO_2Na	MeOTs	MeOH	54	46
7	ToISO_2Na	Mel	MeOH	2	98
8	ToISO_2Na	Mel	DMF	7	93
9	ToISO_2Ag	Mel	DMF	9	91

[a] Nach 30 min. [b] Nach 17 h.

Obwohl einerseits der bevorzugte oder ausschließliche *O*-Angriff durch das in situ erzeugte Methylsulfonium-Ion (Tabelle 7, Nr. 1), Dimethylsulfat (Nr. 3 und 5) und Methyltosylat (Nr. 4 und 6) und andererseits der bevorzugte *S*-Angriff durch Methyljodid (Nr. 7 und 8) durch das HSAB-Prinzip erklärt werden könnten, sollte beachtet werden, dass das Silbersalz der *p*-Toluolsulfinsäure mit Methyljodid ebenso mit hoher Selektivität am Schwefelatom reagiert (Nr. 9 in Tabelle 7). Angriff am Sauerstoffatom der Sulfinat-Ionen wurde auch bei ihren Reaktionen mit Triethyloxonium-tetrafluoroborat,^[155] Acetylchlorid^[146] oder Chlorameisensäureethylester^[144c] beobachtet.

Lassen sich diese Befunde auch auf der Basis von Schema 2 deuten? Nach MP2/6-311 + G(2d,p)-Rechnungen (Tabelle 1) ist Dimethylsulfon um 50.4 kJ mol⁻¹ ($\Delta\Delta G^0$) stabiler als das isomere Methylmethansulfinat. In Übereinstimmung mit dieser berechneten Energiedifferenz lagern Alkyl-,^[156] Alkenyl-^[157] und Alkynylsulfinsäureester^[158] in die thermodynamisch stabileren Sulfone um. Für die Umlagerung allylischer Sulfinsäureester wird eine [2,3]-sigmatrope Verschiebung angenommen,^[157,159] während die Umlagerung über Ionisation und Ionenpaar-Rekombination erfolgt, wenn R^+ ein stabilisiertes Carbokation ist (Schema 73).^[156] Unabhängig vom Mechanismus der Umlagerung belegen diese Beobachtungen die höhere thermodynamische Stabilität der Sulfone.



Schema 73. Umlagerung von Sulfinsäureestern in die entsprechenden Sulfone.

Andererseits zeigen die Identitätsreaktionen in Schema 4 eine höhere intrinsische Barriere für den Schwefel-Angriff ($\Delta\Delta G_0^\ddagger = 34.7 \text{ kJ mol}^{-1}$). Da Schwefel und Sauerstoff in der gleichen Gruppe des Periodensystems stehen und Kristallstrukturen zeigen, dass die *O*-Alkylierung größere geometrische Veränderungen erfordert als die *S*-Alkylierung, nehmen wir an, dass sterische Wechselwirkungen die höheren intrinsischen Barrieren der *S*-Alkylierung bedingen.^[160]

Der beobachtete ausschließliche *S*-Angriff bei der Reaktion von Natriumbenzolsulfonat mit gewöhnlichen Michael-Akzeptoren und hochstabilisierten Benzhydrylium-Ionen (Abbildung 12) kann daher durch thermodynamische Produktkontrolle erklärt werden. Aus der Auftragung von $\lg k$ gegen die Elektrophilie-Parameter E der Benzhydrylium-Ionen kann man entnehmen, dass die Diffusionsgrenze erreicht wird, wenn die Elektrophilie E der Carbokationen Werte von etwa -2 überschreitet.^[13f] Die beobachteten Gemische, die durch *O*- und *S*-Angriff reaktiverer Benzhydrylium-Ionen entstehen ($E > -2$, Abbildung 12), lassen sich daher nicht durch klassische Übergangszustandsmodelle erklären; eine ähnliche Situation sollte sich für Reaktionen mit anderen Carbokationen ergeben.

Aus den experimentell bestimmten Geschwindigkeitskonstanten der Reaktion von $(p\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_2\text{CH}^+$ mit dem Sauerstoffatom des Benzolsulfonat-Ions und der entspre-

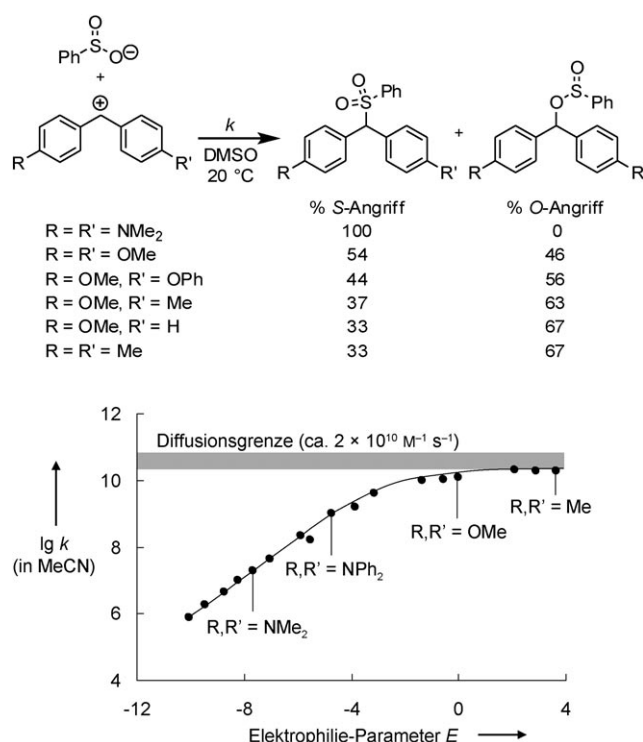


Abbildung 12. Auftragung von $\lg k$ für die Reaktionen der Benzhydrylium-Ionen mit dem Benzolsulfonat-Ion gegen die Elektrophilie-Parameter E (in MeCN bei 20°C).^[13]

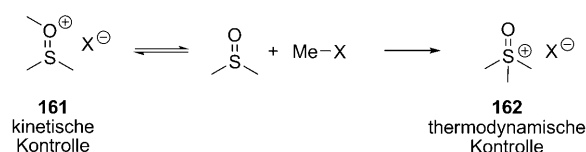
chenden Rückreaktion wurde nach Gleichung (3) eine intrinsische Barriere von $\Delta G_0^\ddagger = 48 \text{ kJ mol}^{-1}$ abgeleitet. In gleicher Weise wurden aus den Geschwindigkeits- und Gleichgewichtskonstanten der Reaktionen von aminosubstituierten Benzhydrylium-Ionen mit dem Schwefelatom von PhSO_2^- intrinsische Barrieren von $\Delta G_0^\ddagger = 60\text{--}64 \text{ kJ mol}^{-1}$ errechnet. Wenngleich ein kleiner Teil dieser Differenz auf die unterschiedliche Natur der Carbokationen zurückzuführen ist, ist es bemerkenswert, dass die Differenz dieser beiden intrinsischen Barrieren etwa 50% des Unterschieds der berechneten Barrieren der entsprechenden Identitätsreaktionen beträgt (Schema 4),^[13] wie aus der Kombination der Gleichungen (3) und (7) zu erwarten ist.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Sulfonat-Ionen unter Bedingungen thermodynamischer Kontrolle am Schwefelatom angegriffen werden. In diffusionskontrollierten Reaktionen erhält man üblicherweise Mischungen aus Sulfonen und Sulfinaten, und bei aktivierungskontrollierten Reaktionen hängt es schließlich vom Reaktionspartner und den Reaktionsbedingungen ab, ob der S- oder O-Angriff überwiegt (Abbildung 4).

3.5.2. Sulfoxide

Eine ähnliche Situation wie für die Sulfate findet man auch bei Sulfoxiden. Beim Behandeln von DMSO mit Methylbrosylat, Methyltosylat oder Methylnitrat wurde ausschließlich O-Methylierung unter Bildung von **161** beobachtet.^[161] Andererseits wurden nur Produkte des S-Angriffs (**162**) isoliert, wenn Methyljodid als Methylierungsmittel

verwendet wurde.^[161,162] Aus dem Befund, dass die O-Alkyl-Derivate **161** in Lösung in die S-Alkyl-Derivate **162** isomerisieren und dass die Isomerisierungstendenz in der Reihe $X = \text{I}^- > \text{NO}_3^- > \text{OTs}^-$ abnimmt, schlossen Smith und Winstein, dass die alternative Entstehung von **161** oder **162** mit der Frage kinetischer oder thermodynamischer Produktsteuerung zusammenhängt (Schema 74). Da die Bildung von **161** in Gegenwart von I^- stark reversibel ist, ist die Umlagerung von **161-I** in **162-I** so schnell, dass nur 7% des O-alkylierten Produkts **161-I** beobachtbar waren, als Methyljodid in DMSO auf 50°C erwärmt wurde. Wegen der geringen Nucleophilie des p-Brombenzolsulfonat-Ions (OBs, Brosylat-Ion) und der damit verbundenen langsamen Umlagerung erhielt man dagegen aus Methylbrosylat und DMSO bei 50°C 94% des O-Alkylierungsprodukts **161-OBs**.



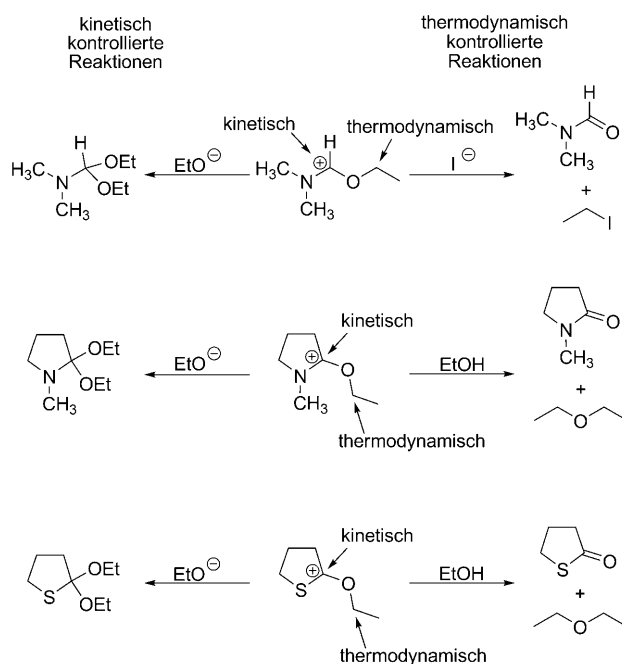
Schema 74. Methylierung von DMSO unter Bedingungen kinetischer und thermodynamischer Kontrolle.

4. Ambidente Elektrophile

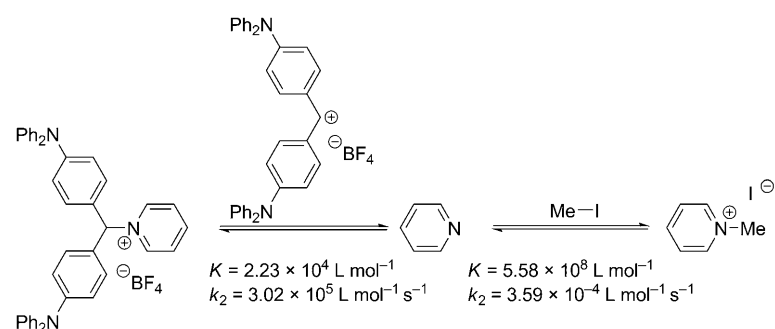
Aus Platzgründen sollen ambidente Elektrophile hier nicht explizit abgehandelt werden. Wir wollen lediglich darauf hinweisen, dass dasselbe Verfahren, das wir zur Deutung der Regioselektivität ambidenter Nucleophile eingesetzt haben, auch auf ambidente Elektrophile anwendbar sein sollte.

In einem hervorragenden Übersichtsartikel hatte Hünig 1964 die Reaktionsweisen ambidenter Kationen analysiert, die aus Amiden oder Estern abgeleitet waren (Schema 75). Das Ergebnis zahlreicher Reaktionen, die unter verschiedenen Reaktionsbedingungen unterschiedliche Produkte ergaben, wurde wie folgt zusammengefasst: „Die Konkurrenz einer kinetisch kontrollierten, reversiblen Reaktion und einer thermodynamisch kontrollierten Reaktion bestimmt die Struktur der isolierbaren Produkte.“^[8]

Wie in Abschnitt 2.6 ausgeführt, impliziert die Bildung unterschiedlicher Produkte unter Bedingungen kinetischer und thermodynamischer Kontrolle, dass die „kinetischen“ Produkte intrinsisch bevorzugt sind. In zahlreichen experimentellen Untersuchungen wurde gezeigt, dass Additionen von Nucleophilen an C_{sp^2} -Zentren (Carbokationen oder Michael-Akzeptoren) generell niedrige intrinsische Barrieren aufweisen.^[163] Dagegen erfordern $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen, bei denen im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt eine σ -Bindung gebrochen werden muss, ein größeres Ausmaß an Umorganisation, sodass sie über höhere intrinsische Barrieren verlaufen. Ein quantitatives Beispiel für diesen Zusammenhang wird in Schema 76 gegeben, in dem Geschwindigkeits- und Gleichgewichtskonstanten der Reaktionen von Pyridin mit verschiedenen Elektrophilen verglichen werden. Obwohl die Gleichgewichtskonstante für die Reaktion mit Methyljodid



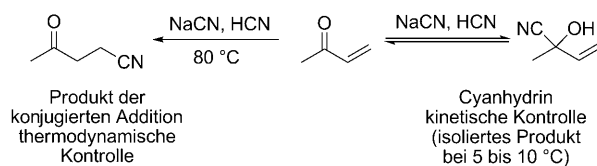
Schema 75. Kinetische und thermodynamische Produktkontrolle bei Reaktionen ambidenter Elektrophile.^[8]



Schema 76. Reaktionen von Pyridin mit einem Benzhydrylium-Ion und Methyljodid.^[163a, 164]

um vier Größenordnungen höher ist als für die Reaktion mit dem Benzhydrylium-Ion, reagiert Methyljodid 10^9 mal langsamer.^[163a, 164] Dieser Vergleich zeigt deutlich, dass die intrinsische Barriere für S_N2 -Reaktionen viel größer ist als die intrinsische Barriere für Reaktionen mit Carbokationen.

Abgesehen von 1,4-Additionen von Organocupraten, die einem speziellen Mechanismus folgen,^[165] lassen sich die meisten 1,4-/1,2-Selektivitäten bei α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen auch durch die Konkurrenz kinetischer und thermodynamischer Produktkontrolle deuten, wie Schema 77 für die Addition des Cyanid-Ions an Methylvinylketon illustriert.^[113b, 166] Additionen an die C-C-Doppelbindung sind generell stärker exergon als Additionen an die C-O-Doppelbindung. Aus diesem Grund sind Michael-Additionen thermodynamisch gegenüber Additionen an die Carbonylgruppe begünstigt. Andererseits erfordern 1,4-Additionen



Schema 77. Ambidente Reaktivität des Cyanid-Ions gegenüber Methylvinylketon.^[113b]

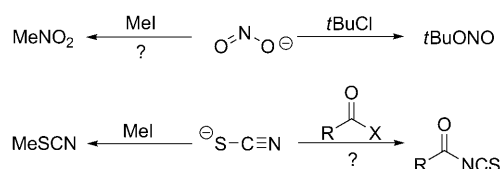
eine viel größere strukturelle Umorganisation und sind deshalb intrinsisch benachteiligt.

Infolgedessen ergeben Nucleophile mit hoher Lewis-Basizität, die irreversibel reagieren, üblicherweise die intrinsisch bevorzugten 1,2-Addukte, wohingegen Nucleophile mit geringer Lewis-Basizität die thermodynamisch stabileren Michael-Addukte liefern, weil ihre Reaktion mit der Carbonylgruppe reversibel ist.^[167]

5. Schlussfolgerungen

Das HSAB-Konzept ambidenter Reaktivität kann als Verallgemeinerung der Kornblum-Regel angesehen werden, wonach die Regioselektivitäten des Angriffs an ambidenten Nucleophilen mit dem S_N1/S_N2 -Charakter der Reaktionen zusammenhängen. Eine Stütze für die Kornblum-Regel war die Beobachtung, dass mit Silbercyanid sowie den Silbersalzen von 2-Pyridon und anderen Carbonsäureamiden andere Produkte als mit den entsprechenden Alkalisalzen erhalten wurden. Es gibt jedoch überzeugende Befunde, dass die durch Silbersalze ausgelöste Veränderung der Selektivität nicht auf einen Wechsel vom S_N2 - zum S_N1 -Mechanismus zurückzuführen ist, sondern auf eine Abschirmung des Kohlenstoffatoms von CN^- bzw. des Stickstoffatoms von Amid- und 2-Pyridon-Anionen durch Ag^+ . Wir haben zudem Beispiele gezeigt, aus denen hervorgeht, dass Silber-Ionen keinen oder nur geringen Einfluss auf die Regioselektivität der Reaktionen mit Nitrit-, Sulfat- und 4-Pyridon-Anionen haben.

Ironischerweise verlaufen beide Beispiele, die Klopman als Motivation für die Entwicklung des Konzepts ladungs- und grenzorbitalkontrollierter Reaktionen genannt hatte,^[5a] nicht in der in Schema 78 formulierten Weise. Methyljodid liefert mit Natriumnitrit ein Gemisch aus Nitromethan und



Schema 78. Die fragwürdige experimentelle Basis, die zur Entwicklung des Konzepts ladungs- und grenzorbitalkontrollierter Reaktionen geführt hat.^[5a]

Methylnitrit,^[86] und sieben Jahre vor Klopman's Arbeit präsentierte Ruske Hinweise, dass SCN^- durch Acylchloride am Schwefelatom angegriffen wird, wobei Acylthiocyanate entstehen, die unter bestimmten Bedingungen zu den entsprechenden Isothiocyanaten umlagern können.^[75] Da somit nicht einmal das Verhalten der Prototypen ambidenter Nucleophile zutreffend beschrieben werden kann, muss die Behandlung ambidenter Reaktivität durch das HSAB- oder das Klopman-Salem-Konzept aufgegeben werden.

Ein konsistenter Zugang zu ambidenter Reaktivität wird in Schema 2 vorgeschlagen. Zuerst sollte immer geprüft werden, ob die isolierten Produkte das Ergebnis kinetischer oder thermodynamischer Kontrolle sind. Im Fall kinetischer Produktkontrolle muss anschließend eruiert werden, ob die Reaktionen mit oder ohne Aktivierungsenergie verlaufen. Diese Unterscheidung kann auf der Grundlage der Reaktivitätsparameter N , s_N und E getroffen werden [Gleichung (1)]. Da die meisten in diesem Aufsatz analysierten ambidenten Anionen mit Carbokationen, die weniger stabilisiert sind als das Tritylium-Ion, unter Diffusionskontrolle reagieren, sind Übergangszustandsmodelle ungeeignet, um die resultierenden Regioselektivitäten zu erklären.

Schließlich wurde gezeigt, dass die Marcus-Theorie, bei der die Gibbs-Aktivierungsenergie ΔG^\ddagger aus der Gibbs-Reaktionsenergie ΔG^0 und der intrinsischen Barriere ΔG_0^\ddagger ermittelt wird, in der Lage ist, die Regioselektivitäten kinetisch kontrollierter Reaktionen, die über eine Barriere verlaufen, richtig vorauszusagen. Eine Faustregel zur Ableitung der intrinsisch bevorzugten Position des elektrophilen Angriffs an ambidenten Nucleophilen ergibt sich aus der Regel von Hoz: Je weiter rechts das nucleophile Reaktionszentrum im Periodensystem steht, umso geringer ist die intrinsische Barriere. Die Anwendung des PLNM, das geometrische Parameter von Reaktanten und Produkten vergleicht, gelangt zur gleichen Abstufung der intrinsischen Barrieren. Unsere Versuche, ambidente Reaktivität mit Guthrie's „No-Barrier“-Theorie^[168] zu verknüpfen, waren bisher erfolglos, doch werden entsprechende Bemühungen fortgesetzt.

Der Erfolg der Marcus-Theorie, ambidente Reaktivität ($\Delta\Delta G^\ddagger$) durch eine Kombination intrinsischer ($\Delta\Delta G_0^\ddagger$) und produktstabilisierender Effekte ($\Delta\Delta G^0$) zu erklären, regt an, die Marcus-Theorie in größerem Umfang für die Analyse von Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen einzusetzen. Während der Einfluss von ΔG^0 auf ΔG^\ddagger wohl bekannt ist und quantitativ durch Brønsted-Korrelationen,^[169] das Bell-Evans-Polanyi-Prinzip^[170] oder die Leffler-Hammond-Beziehung^[171] beschrieben wird, weiß man zurzeit viel weniger über intrinsische Barrieren ΔG_0^\ddagger , den zweiten für die Geschwindigkeit chemischer Reaktionen wichtigen Term [Gl. (3)]. Vielversprechende Ansätze, die Größe und den Ursprung intrinsischer Barrieren zu ermitteln, wie von Bernasconi,^[172] Bordwell,^[173] Hoz,^[23] Kreevoy,^[20d] Lewis,^[174] Murdoch,^[175] Richard^[16a] oder Terrier^[176] beschrieben, sollten daher weiterentwickelt werden.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 749) und dem Fonds der Chemischen Industrie (Doktorandenstipendium für M.B.) für finanzielle Unterstützung. Den Professoren Manfred Heuschmann, Rudolf Knorr, Mieczysław

Makosza und Hendrik Zipse sowie Dr. Alexander Tishkov und Dr. Heike Schaller danken wir für Kommentare und hilfreiche Diskussionen.

Eingegangen am 11. November 2010

- [1] P. Muller, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1077–1184.
- [2] a) N. Kornblum, B. Taub, H. E. Ungnade, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 3209–3211; b) N. Kornblum, H. O. Larsen, D. D. Mooberry, R. K. Blackwood, E. P. Oliveto, G. E. Graham, *Chem. Ind.* **1955**, 443; c) N. Kornblum, R. A. Smiley, H. E. Ungnade, A. M. White, B. Taub, S. A. Herbert, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5528–5533; d) N. Kornblum, L. Fishbein, R. A. Smiley, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6261–6266; e) N. Kornblum, R. A. Smiley, R. K. Blackwood, D. C. Iffland, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6269–6280; f) N. Kornblum, H. O. Larson, R. K. Blackwood, D. D. Mooberry, E. P. Oliveto, G. E. Graham, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1497–1501; g) N. Kornblum, *Org. React.* **1962**, 12, 101–156.
- [3] 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**.
- [4] a) M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6. Aufl., Wiley, Hoboken, **2007**, S. 516; b) S. 513–519 in Lit. [4a]; c) S. 307–308 in Lit. [4a].
- [5] a) G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 223–234; b) L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 543–552; c) G. Klopman, *Chemical Reactivity and Reaction Paths*, Wiley, **1974**; d) I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, Chichester, **1976**; e) I. Fleming, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions, Student Edition*, John Wiley & Sons, Chichester, **2009**; f) T.-L. Ho, *Chem. Rev.* **1975**, 75, 1–20.
- [6] a) R. Gompper, *Angew. Chem.* **1964**, 76, 412–423; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 560–570; b) R. Gompper, H.-U. Wagner, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 389–401; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 321–333.
- [7] J. A. Berson, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4842–4847; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4724–4729.
- [8] S. Hünig, *Angew. Chem.* **1964**, 76, 400–412; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 548–560.
- [9] a) R. S. Drago, *J. Chem. Educ.* **1974**, 51, 300–307; b) J. S. M. Anderson, P. W. Ayers, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, 9, 2371–2378; c) M. Torrent-Sucarrat, F. De Proft, P. Geerlings, P. W. Ayers, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8652–8660.
- [10] 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) R. Lucius, R. Loos, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 97–102; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 91–95; d) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 66–77; e) H. Mayr, A. R. Ofial, *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 1807–1821; f) H. Mayr, A. R. Ofial, *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, 21, 584–595; g) H. Mayr, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 3692–3698; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3612–3618.
- [11] P. Pérez, A. Toro-Labbé, A. Aizman, R. Contreras, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4747–4752.
- [12] a) J. W. Bunting, J. M. Mason, C. K. M. Heo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 2291–2300; b) J. P. Richard, M. M. Toteva, J. Crueiras, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1664–1674; c) T. B. Phan, M. Breugst, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3954–3959; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3869–3874.

- [13] a) R. Loos, S. Kobayashi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14126–14132; b) A. A. Tishkov, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 145–148; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 142–145; c) 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; d) H. F. Schaller, U. Schmidhammer, E. Riedle, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3866–3868; e) T. Bug, T. Lemek, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7565–7576; f) M. Baidya, S. Kobayashi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4796–4805; g) M. Breugst, T. Tokuyasu, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5250–5258; h) M. Breugst, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15380–15389.
- [14] P. W. Atkins, J. de Paula, *Physical Chemistry*, 9. Aufl., Oxford University Press, Oxford, **2009**.
- [15] a) R. A. McClelland, V. M. Kanagasabapathy, N. S. Banait, S. Steenken, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1009–1014; b) J. Bartl, S. Steenken, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7710–7716; c) zahlreiche weitere Beispiele in Lit. [13].
- [16] a) J. P. Richard, T. L. Amyes, M. M. Toteva, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 981–988; b) J. P. Richard, T. L. Amyes, M. M. Toteva, Y. Tsuji, *Adv. Phys. Org. Chem.* **2004**, *39*, 1–26; c) H. Mayr, A. R. Ofial, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1876–1886; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1844–1854.
- [17] Datenbank mit Reaktivitätsparametern E , N und s_N : <http://www.cup.uni-muenchen.de/oc/mayr/DBintro.html>.
- [18] Regioselektive diffusionskontrollierte Reaktionen werden in Lit. [2c, 13h, 39] beschrieben.
- [19] M. Breugst, H. Zipse, J. P. Guthrie, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5291–5295; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5165–5169.
- [20] 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, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1161–1172; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1111–1121; g) R. A. Marcus, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 13–29.
- [21] S. S. Shaik, H. B. Schlegel, P. Wolfe, *Theoretical Aspects of Physical Organic Chemistry: The S_N2 Mechanism*, Wiley, New York, **1992**.
- [22] 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; c) M. J. Pellerite, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2672–2680; d) J. A. Dodd, J. I. Brauman, *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 3559–3562; e) B. D. Wladkowski, J. I. Brauman, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 13158–13164; f) 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; g) J. M. Gonzales, C. Pak, R. S. Cox, W. D. Allen, H. F. Schaefer III, A. G. Csaszar, G. Tarczay, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2173–2192; h) J. M. Gonzales, W. D. Allen, H. F. Schaefer III, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 10613–10628.
- [23] S. Hoz, H. Basch, J. L. Wolk, T. Hoz, E. Rozental, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7724–7725.
- [24] E. Uggerud, *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 461–466.
- [25] 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.
- [26] a) F. O. Rice, E. Teller, *J. Chem. Phys.* **1938**, *6*, 489–496; b) J. Hine, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1236–1244; c) J. Hine, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5525–5528; d) J. Hine, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1977**, *15*, 1–61.
- [27] a) Elektronenbeugung an gasförmigem Methylvinylother: S. Samdal, H. M. Seip, *J. Mol. Struct.* **1975**, *28*, 193–203; b) auf HF/6-31+G(d)-Niveau berechnete Geometrie des Enolat-Ions: C. Lambert, Y. D. Wu, P. von R. Schleyer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 255–256; c) auf QCISD/6-311G(d,p)-Niveau berechnete Geometrie von Propanal: G. Da Silva, J. W. Bozzelli, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 13058–13067.
- [28] Werden in der Gasphase aus neutralen Reaktanten Ionen gebildet, ist ΔG^0 stark positiv mit der Folge, dass $\Delta\Delta G^+$ durch den Kreuzterm der Marcus-Gleichung dominiert wird. Eine Betrachtung der stark exergonen Rückreaktion zeigt, dass auch experimentell nicht beobachtbare stark endergone Reaktionen formal in den Marcus-inversen Bereich fallen.
- [29] a) G. L. Closs, L. T. Calcaterra, N. J. Green, K. W. Penfield, J. R. Miller, *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 3673–3683; b) G. Grampp, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 724–726; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 691–693.
- [30] J. C. Carretero, J. L. Garcia Ruano, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3381–3384.
- [31] Vor unserer Publikation im Jahr 2005 (Lit. [13b]) wurden diese Ergebnisse nur zweimal zitiert: a) E. D. Soli, A. S. Manoso, M. C. Patterson, P. DeShong, D. A. Favor, R. Hirschmann, A. B. Smith III, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3171–3177; b) L. R. Subramanian, *Sci. Synth.* **2004**, *19*, 173–195.
- [32] a) T. Sasaki, A. Nakanishi, M. Ohno, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5445–5447; b) M. T. Reetz, I. Chatziiosifidis, H. Künzer, H. Müller-Stärke, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 961–965.
- [33] K. B. Dillon, M. Hodgson, D. Parker, *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 849–854.
- [34] W. Kantlehner, J. J. Kapassakalidis, P. Speh, H.-J. Bräuner, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 389–393.
- [35] K. E. Koenig, W. P. Weber, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2275–2278.
- [36] a) M. Meier, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1–4; b) 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; c) E. K. A. Wolber, M. Schmittel, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 525–531.
- [37] G. Höfle, B. Lange, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 272–273; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 262–263.
- [38] a) L. B. Engemyr, A. Martinsen, J. Songstad, *Acta Chem. Scand. Ser. A* **1974**, *28*, 255–266; b) P. G. Gassman, R. S. Gremban, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3259–3262.
- [39] T. Austad, J. Songstad, L. J. Stangeland, *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 2327–2336.
- [40] a) H. Mayr in *Ionic Polymerizations and Related Processes* (Hrsg.: J. E. Puskas, A. Michel, S. Barghi, C. Paulo), NATO Science Series: E Applied Sciences Bd. 359, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1999**, S. 99–115; b) J. Ammer, H. Mayr, *Macromolecules* **2010**, *43*, 1719–1723.
- [41] M. Roth, H. Mayr, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2428–2430; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2250–2252.
- [42] S. Minegishi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 286–295.
- [43] S. Minegishi, S. Kobayashi, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5174–5181.
- [44] R. Quelet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1940**, 205–215.
- [45] R. N. Lewis, P. V. Susi, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 840–841.
- [46] J. Goerdeler in *Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., Band E16a, **1990**, S. 977–1002.
- [47] a) M. Censky, J. Sedlbauer, V. Majer, V. Ruzicka, *Geochim. Cosmochim. Acta* **2007**, *71*, 580–603; b) J. P. Guthrie, J. Barker, P. A. Cullimore, J. Lu, D. C. Pike, *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 2109–2122.
- [48] F. Brotzel, Y. C. Chu, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3679–3688.
- [49] M. F. Gotta, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9769–9775.
- [50] a) E. Buncel, H. W. Leung, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 19–20; b) E. Buncel, W. Eggimann, H. W. Leung, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 55–56; c) E. Buncel, W. Eggimann, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5958–5964; d) E. Buncel, W. Eggimann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1978**, 673–

- 677; e) E. Buncel, C. Innis, I. Onyido, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3680–3686.
- [51] F. Terrier, S. Lakhdar, T. Boubaker, R. Goumont, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6242–6253.
- [52] a) M. J. Strauss, R. A. Renfrow, E. Buncel, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2473–2474; b) E. Buncel, R. A. Renfrow, M. J. Strauss, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 488–495; c) M. R. Crampton, L. C. Rabbitt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 1669–1674; d) M. R. Crampton, L. C. Rabbitt, F. Terrier, *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 639–646.
- [53] S. Lakhdar, M. Westermaier, F. Terrier, R. Goumont, T. Boubaker, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088–9095.
- [54] H. Zollinger, *Diazo Chemistry I: Aromatic and Heteroaromatic Compounds*, VCH, Weinheim, **1994**.
- [55] a) V. Beránek, M. Večeřa, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1969**, *34*, 2753–2762; b) V. Beránek, M. Večeřa, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1970**, *35*, 3402–3409; c) V. Beránek, H. Kořínková, P. Vetešník, M. Večeřa, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1972**, *37*, 282–288; d) J. R. Penton, H. Zollinger, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 819–821; e) J. R. Penton, H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1717–1727; f) J. R. Penton, H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1728–1738.
- [56] a) P. W. Hickmott, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1975–2050; b) P. Pérez, A. Toro-Labbé, *Theor. Chem. Acc.* **2001**, *105*, 422–430; c) Y. Cheng, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 325–351.
- [57] a) G. Opitz, H. Hellmann, H. W. Schubert, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, 623, 112–117; b) G. Opitz, H. Hellmann, H. W. Schubert, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, 623, 117–124; c) G. Opitz, W. Merz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 652, 139–158; d) G. Opitz, W. Merz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 652, 158–162; e) G. Opitz, W. Merz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 652, 163–175; f) G. Opitz, A. Griesinger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 665, 101–113.
- [58] L. Alais, R. Michelot, B. Tchoubar, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **1971**, 273, 261–264.
- [59] a) G. Stork, R. Terrell, J. Szmuszkovicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2029–2030; b) G. Stork, H. K. Landesman, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5128–5129; c) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207–222; d) I. Fleming, J. Harley-Mason, *J. Chem. Soc.* **1964**, 2165–2174; e) I. Fleming, M. H. Karger, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 226–235.
- [60] E. Elkik, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 972–975.
- [61] K. C. Brannock, R. D. Burpitt, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3576–3577.
- [62] G. Opitz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 650, 122–132.
- [63] M. E. Kuehne, T. Garbacik, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1555–1558.
- [64] H. Böhme, J. Grätzel von Grätz, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 841–845.
- [65] a) P. W. Hickmott, in *The Chemistry of Enamines* (Hrsg.: Z. Rappoport), Wiley, Chichester, **1994**, S. 727–871; b) S. Hünig, E. Benzing, E. Lücke, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2833–2840; c) S. Hünig, W. Lendle, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 909–913.
- [66] J. R. Hargreaves, P. W. Hickmott, B. J. Hopkins, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 2599–2603.
- [67] B. Kempf, N. Hampel, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2209–2218.
- [68] F. Kaufler, C. Pomeranz, *Monatsh. Chem.* **1901**, *22*, 492–496.
- [69] P. Walden, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 3214–3217.
- [70] a) L. G. Cannell, R. W. Taft, *Abstr. Pap. Am. Chem. Soc. (ISSN: 0065-7727)* **1956**, *129*, 46N; b) A. Iliceto, A. Fava, U. Mazzucato, *Tetrahedron Lett.* **1960**, *1*, 27–35; c) A. Iliceto, A. Fava, U. Mazzucato, O. Rossetto, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2729–2734; d) E. S. Lewis, J. E. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3847–3852; e) A. Fava, A. Iliceto, A. Ceccon, P. Koch, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1045–1049; f) A. Fava, A. Iliceto, S. Bresadola, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4791–4794; g) U. Tonellato, *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna* **1969**, *27*, 249–259; h) U. Tonellato, G. Levorato, *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna* **1969**, *27*, 261–268; i) A. Ceccon, A. Fava, I. Papa, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5547–5550; j) E. H. White, M. Li, S. Lu, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1252–1258.
- [71] S. Minegishi, Dissertation, LMU München, **2004**.
- [72] T. Kitamura, S. Kobayashi, H. Taniguchi, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1801–1805.
- [73] P. Miquel, *Ann. Chim.* **1877**, *11*, 289–356.
- [74] J. Goerdeler, *Quart. Rep. Sulfur Chem.* **1970**, *5*, 169–175.
- [75] W. Ruske, M. Keilert, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2695–2701.
- [76] T. B. Johnson, L. H. Levy, *Am. Chem. J.* **1908**, *38*, 456–461.
- [77] A. Takamizawa, K. Hirai, K. Matsui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1963**, *36*, 1214–1220.
- [78] J. Goerdeler, D. Wobig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 731, 120–141.
- [79] a) M. S. Korobov, L. E. Nivorozhkin, V. I. Minkin, *Zh. Org. Khim.* **1973**, *9*, 1717–1724; b) F. G. Gelalcha, B. Schulze, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8400–8406.
- [80] a) D. E. Giles, A. J. Parker, *Aust. J. Chem.* **1973**, *26*, 273–299; b) T. J. Broxton, D. M. Muir, A. J. Parker, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3230–3233; c) F. Terrier, *Nucleophilic Aromatic Displacement: The Influence of the Nitro Group*, VCH, Weinheim, **1991**; d) M. Makosza, J. Winiarski, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 282–289; e) M. Makosza, *Usp. Khim.* **1989**, *58*, 1298–1317; *Russ. Chem. Rev.* **1989**, *58*, 747–757.
- [81] A. Wurtz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1849**, *71*, 326–342.
- [82] K. H. Slotta, L. Lorenz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1925**, *58*, 1320–1323.
- [83] a) K. A. Jensen, A. Holm, *Acta Chem. Scand.* **1964**, *18*, 826–828; b) K. A. Jensen, M. Due, A. Holm, *Acta Chem. Scand.* **1965**, *19*, 438–442; c) A. Holm, C. Wentrup, *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 2123–2127; d) D. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2829–2832; e) D. Martin, W. Mücke, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 2059–2062; f) D. Martin, H.-J. Niclas, D. Habisch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, 727, 10–21; g) T. Pasinszki, B. Havasi, A. Kovacs, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 1720–1726.
- [84] H.-D. Schädler, H. Köhler, *Z. Chem.* **1990**, *30*, 67.
- [85] a) R. F. Hudson, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 63–84; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 36–56; b) S. J. Formosinho, L. G. Arnaut, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 1947–1952.
- [86] K.-O. Schoeps, C. Halldin, S. Stone-Elander, B. Långström, T. Greitz, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1988**, *25*, 749–758.
- [87] A. Streitwieser, C. H. Heathcock, E. M. Kosower, *Introduction to Organic Chemistry*, Macmillan, New York, **1992**.
- [88] B. M. Rice, S. V. Pai, J. Hare, *Combust. Flame* **1999**, *118*, 445–458.
- [89] A. Gissot, S. N'Gouela, C. Matt, A. Wagner, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8997–9001.
- [90] Mikrowellenspektrum von MeNO₂: a) A. P. Cox, S. Waring, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2* **1972**, *68*, 1060–1071; Mikrowellenspektrum von cis-MeONO: b) B. J. van der Veken, R. Maas, G. A. Guirgis, H. D. Stidham, T. G. Sheehan, J. R. Durig, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 4029–4039; Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von NaNO₂: c) G. B. Carpenter, *Acta Crystallogr.* **1952**, *5*, 132–135.
- [91] C. Rāth, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 489, 107–118.
- [92] H. von Pechmann, O. Baltzer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 3144–3153.
- [93] a) G. C. Hopkins, J. P. Jonak, H. J. Minnemeyer, H. Tieckelmann, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 4040–4044; b) N. M. Chung, H. Tieckelmann, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2517–2520.
- [94] D. Döpp, H. Döpp in *Houben-Weyl Methoden Org. Chem.*, *4. Aufl.*, Band E5a, **1985**, S. 934–1135.

- [95] a) S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 2224–2236; b) M. S. Gibson, R. W. Bradshaw, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 986–996; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 919–930; c) U. Ragnarsson, L. Grehn, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 285–289.
- [96] F. Weygand, E. Frauendorfer, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 2437–2449.
- [97] a) T. H. Koch, R. J. Sluski, R. H. Moseley, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3957–3963; b) D. R. Anderson, J. S. Keute, T. H. Koch, R. H. Moseley, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6332–6340.
- [98] a) W. Khayata, D. Baylocq, F. Pellerin, N. Rodier, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1984**, 40, 765–767; b) J. Perron, A. L. Beauchamp, *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 2853–2859; c) D. R. Whitcomb, M. Rajeswaran, *J. Chem. Crystallogr.* **2006**, 36, 587–598; d) D. R. Whitcomb, M. Rajeswaran, *Acta Crystallogr. Sect. E* **2007**, 63, m2753; e) X. Tao, Y.-Q. Li, H.-H. Xu, N. Wang, F.-L. Du, Y.-Z. Shen, *Polyhedron* **2009**, 28, 1191–1195.
- [99] a) B. C. Challis, J. Challis, in *The Chemistry of Amides* (Hrsg.: J. Zabicky), Interscience Publisher, London, **1970**, S. 731–858; b) C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc.* **1960**, 255–262.
- [100] H. Bredereck, R. Gompper, G. Theilig, *Chem. Ber.* **1954**, 87, 537–546.
- [101] R. Gompper, O. Christmann, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 1935–1943.
- [102] a) *Nitro Compounds* (Hrsg.: H. Feuer, A. Nielsen), Wiley, New York, **1990**; b) N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis* Wiley-VCH, Weinheim, **2001**; c) S. E. Denmark, J. J. Cotell, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 59* (Hrsg.: A. Padwa, W. H. Pearson) Wiley, New York, **2002**, S. 83–167; d) K. B. G. Torssell, in *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis* (Hrsg.: H. Feuer), VCH, Weinheim, **1988**, S. 129–270; e) V. A. Tartakovsky, S. L. Ioffe, A. D. Dilman, A. A. Tishkov, *Russ. Chem. Bull.* **2001**, 50, 1936–1948; f) M. Schlosser in *Organometallics in Synthesis—A Manual* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, Chichester, **2002**, S. 1–352; g) R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 933–972; h) R. Ballini, L. Barboni, F. Fringuelli, A. Palmieri, F. Pizzo, L. Vaccaro, *Green Chem.* **2007**, 9, 823–838.
- [103] a) A. R. Katritzky, G. Musumarra, *Chem. Soc. Rev.* **1984**, 13, 47–68; b) L. Weisler, R. W. Helmkamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 1167–1171.
- [104] T. Severin, B. Brück, P. Adhikary, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 3097–3102.
- [105] a) N. Kornblum, R. A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1359–1360; b) N. Kornblum, R. A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2681–2687.
- [106] M. Bersohn, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2136–2138.
- [107] a) R. C. Kerber, G. W. Urry, N. Kornblum, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4520–4528; b) N. Kornblum, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 797–808; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 734–745.
- [108] a) H. B. Hass, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1767–1769; b) H. B. Hass, E. J. Berry, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2290–2291; c) H. B. Hass, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3482–3485.
- [109] R. N. Boyd, R. J. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4600–4602.
- [110] S. J. Etheredge, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4527–4530.
- [111] Übersichtsartikel: D. Seebach, E. W. Colvin, F. Lehr, T. Weller, *Chimia* **1979**, 33, 1–18.
- [112] a) D. Seebach, F. Lehr, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 540–541; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 505–506; b) D. Seebach, R. Henning, F. Lehr, J. Gonnermann, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1161–1164; c) D. Seebach, F. Lehr, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2239–2257.
- [113] a) T. H. Black, *Org. Prep. Proced. Int.* **1989**, 21, 179–217; b) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **2001**.
- [114] O. A. Reutov, I. P. Beletskaya, A. L. Kurts, *Ambident Anions*, Consultants Bureau, New York, **1983**.
- [115] H. E. Zimmerman, *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 263–268.
- [116] K. N. Houk, M. N. Paddon-Row, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2659–2662.
- [117] E. Sanchez Marcos, J. Bertran, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2* **1989**, 85, 1531–1538.
- [118] I. Lee, H. Y. Park, I.-S. Han, C. K. Kim, C. K. Kim, B.-S. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, 20, 559–566.
- [119] N. F. Albertson, J. L. Fillman, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2818–2820.
- [120] J. Tae, K.-O. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2125–2128.
- [121] a) C. Wiles, P. Watts, S. J. Haswell, E. Pombo-Villar, *Lab. Chip* **2002**, 2, 62–64; b) C. Wiles, P. Watts, S. J. Haswell, E. Pombo-Villar, *Tetrahedron* **2005**, 61, 10757–10773.
- [122] a) E. Buncel, J. M. Dust, R. A. Manderville, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6072–6073; b) R. Lucius, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2001**.
- [123] M. E. Jones, S. R. Kass, J. Filley, R. M. Barkley, G. B. Ellison, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 109–115.
- [124] a) M. D. Brickhouse, R. R. Squires, *J. Phys. Org. Chem.* **1989**, 2, 389–409; b) I. L. Freriks, L. J. de Koning, N. M. M. Nibbering, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9119–9124.
- [125] a) M. Zhong, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 636–641; b) S. Gronert, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 329–360.
- [126] a) W. J. Le Noble, J. E. Puerta, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 1087–1090; b) W. J. Le Noble, H. F. Morris, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1969–1973; c) D. Seebach, T. Weller, G. Protschuk, A. K. Beck, M. S. Hoekstra, *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 716–735; d) T. Weller, D. Seebach, R. E. Davis, B. B. Laird, *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 736–760.
- [127] a) A. L. Kurts, A. Macias, I. P. Beletskaya, O. A. Reutov, *Tetrahedron* **1971**, 27, 4759–4767; b) A. L. Kurts, P. I. Dem'yanov, A. Macias, I. P. Beletskaya, O. A. Reutov, *Tetrahedron* **1971**, 27, 4769–4776; c) A. L. Kurts, N. K. Genkina, A. Macias, L. P. Beletskaya, O. A. Reutov, *Tetrahedron* **1971**, 27, 4777–4785.
- [128] L. M. Jackman, B. C. Lange, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4494–4499.
- [129] G. J. Heiszwolf, H. Kloosterziel, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1970**, 89, 1153–1169.
- [130] a) *The Chemistry of Enols* (Hrsg.: Z. Rappoport), John Wiley & Sons, Chichester, **1990**; b) A. J. Kresge, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 275–280.
- [131] a) M. Tsukamoto, M. Kitamura, *Sci. Synth.* **2008**, 37, 47–97; b) E. S. Lewis, S. Vanderpool, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1946–1949.
- [132] W. Wislicenus, *Angew. Chem.* **1921**, 34, 257–261.
- [133] F. Kremers, F. Roth, E. Tietze, L. Claisen, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, 442, 210–245.
- [134] a) D. Y. Curtin, R. J. Crawford, M. Wilhelm, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1391–1397; b) J. Ugelstad, A. Berge, H. Listou, *Acta Chem. Scand.* **1965**, 19, 208–216; c) A. Berge, J. Ugelstad, *Acta Chem. Scand.* **1965**, 19, 742–750; d) J. Ugelstad, T. Ellingsen, A. Berge, *Acta Chem. Scand.* **1966**, 20, 1593–1598; e) N. Kornblum, A. P. Lurie, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2705–2715; f) N. Kornblum, P. J. Berrigan, W. J. Le Noble, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1257–1258; g) N. Kornblum, P. J. Berrigan, W. J. Le Noble, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1141–1147; h) N. Kornblum, R. Seltzer, P. Haberfield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1148–1154.
- [135] a) E. Buncel, J. M. Dust, A. Jónczyk, R. A. Manderville, I. Onyido, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5610–5619; b) E. Buncel, R. A. Manderville, *J. Phys. Org. Chem.* **1993**, 6, 71–82.
- [136] R. A. Manderville, J. M. Dust, E. Buncel, *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, 9, 515–528.
- [137] E. Buncel, J. M. Dust, *Can. J. Chem.* **1988**, 66, 1712–1719.
- [138] Y. Tsuji, M. M. Toteva, H. A. Garth, J. P. Richard, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15455–15465.
- [139] G. A. Olah, Y. K. Mo, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 353–366.

- [140] a) T. Birchall, A. N. Bourns, R. J. Gillespie, P. J. Smith, *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 1433–1439; b) D. M. Brouwer, E. L. Mackor, C. MacLean, in *Carbonium Ions*, Vol. 2 (Hrsg.: G. A. Olah, P. von R. Schleyer), Wiley, New York, **1970**, S. 837; c) R. F. Childs, B. D. Parrington, *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 3303–3312.
- [141] a) M. Attinà, F. Cacace, G. Ciranni, P. Giacomello, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 466–467; b) M. Attinà, F. Cacace, G. Ciranni, P. Giacomello, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4101–4105; c) M. Attinà, F. Cacace, G. Ciranni, P. Giacomello, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5022–5026.
- [142] P. Beak, J. T. Adams, P. D. Klein, P. A. Szczepanik, D. A. Simpson, S. G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6027–6033.
- [143] C. J. M. Stirling, *Int. J. Sulfur Chem. Part B* **1971**, *6*, 277–320.
- [144] a) R. Otto, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, *13*, 1272–1282; b) R. Otto, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 154–162; c) R. Otto, A. Rössing, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 2493–2509; d) R. Otto, W. Otto, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 992–998; e) R. Otto, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *283*, 181–208; f) R. Otto, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1895**, *284*, 300–306.
- [145] W. E. Truce, J. P. Milionis, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1529–1533.
- [146] K. Schank, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *702*, 75–85.
- [147] B. Lindberg, *Acta Chem. Scand.* **1963**, *17*, 393–410.
- [148] C. C. J. Culvenor, W. Davies, N. S. Heath, *J. Chem. Soc.* **1949**, 278–282.
- [149] T. L. Gresham, J. E. Jansen, F. W. Shaver, M. R. Frederick, F. T. Fiedorek, R. A. Bankert, J. T. Gregory, W. L. Beears, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1323–1325.
- [150] C. W. Ferry, J. S. Buck, R. Baltzly, *Org. Synth.* **1942**, *22*, 31–33.
- [151] H. Gilman, L. F. Cason, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3469–3472.
- [152] M. V. Kalnins, B. Miller, *Chem. Ind.* **1966**, 555–556.
- [153] L. F. Cason, C. C. Wanser, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 142–145.
- [154] J. S. Meek, J. S. Fowler, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3422–3424.
- [155] M. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 1296–1297.
- [156] D. Darwish, R. McLaren, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 1231–1237.
- [157] A. C. Cope, D. E. Morrison, L. Field, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 59–67.
- [158] C. J. M. Stirling, *Chem. Commun.* **1967**, 131.
- [159] a) G. Büchi, R. M. Freidinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3332–3333; b) J. E. Baldwin, O. W. Lever, Jr., N. R. Tzodikov, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2312–2314.
- [160] Ausgewählte Bindungslängen von freien Sulfinaten, Sulfonen und Sulfonaten: a) R. Allmann, W. Hanefeld, M. Krestel, B. Spangenberg, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1175–1176; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1133–1134; b) I. Brito, M. Lopez-Rodriguez, A. Cardenas, A. Reyes, *Acta Crystallogr. Sect. E* **2006**, *62*, o4017–o4019; c) E. Horn, E. R. T. Tiekink, *J. Chem. Crystallogr.* **1995**, *25*, 459–462; d) R. Anulewicz, R. Luboradzki, K. Suwinska, A. Zakrzewski, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1990**, *46*, 907–909; e) I. Tickle, J. Hess, A. Vos, J. B. F. N. Engberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1978**, 460–465; f) F. W. Heinemann, I. Weber, U. Zenneck, *J. Chem. Crystallogr.* **2007**, *37*, 165–170.
- [161] S. G. Smith, S. Winstein, *Tetrahedron* **1958**, *3*, 317–319.
- [162] R. Kuhn, H. Trischmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *611*, 117–121.
- [163] a) F. Brotzel, B. Kempf, T. Singer, H. Zipse, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 336–345; b) C. F. Bernasconi, *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 2335–2348.
- [164] E. M. Arnett, R. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5892–5902.
- [165] a) N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 194–213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 186–204; b) E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3902–3924; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3750–3771; c) S. H. Bertz, C. M. Carlin, D. A. Deadwyler, M. D. Murphy, C. A. Ogle, P. H. Seagle, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13650–13651; d) M. D. Murphy, C. A. Ogle, S. H. Bertz, *Chem. Commun.* **2005**, 854–856.
- [166] W. Nagata, M. Yoshioka, *Org. React.* **1977**, *25*, 255–476.
- [167] Die Umpolung α,β -ungesättigter Aldehyde durch N-heterocyclische Carbene haben wir kürzlich auf diese Weise gedeutet: B. Maji, M. Breugst, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2011**, DOI: 10.1002/ange.201102435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, DOI: 10.1002/anie.201102435.
- [168] J. P. Guthrie, *ChemPhysChem* **2003**, *4*, 809–816.
- [169] A. Williams, *Free Energy Relationships in Organic and Bioorganic Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2003**.
- [170] M. J. S. Dewar, R. C. Dougherty, *The PMO Theory of Organic Chemistry*, Plenum Press, New York, **1975**.
- [171] J. E. Leffler, E. Grunwald, *Rates and Equilibria of Organic Reactions*, John Wiley and Sons, New York, **1963**.
- [172] a) C. F. Bernasconi, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 301–308; b) C. F. Bernasconi, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 9–16.
- [173] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 281–290.
- [174] a) E. S. Lewis, *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 1–8; b) E. S. Lewis, T. A. Douglas, M. L. McLaughlin in *Nucleophilicity* (Hrsg.: J. M. Harris, S. P. McManus), American Chemical Society, Chicago, **1987**, S. 35–49.
- [175] J. R. Murdoch, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2159–2164.
- [176] F. Terrier, E. Magnier, E. Kizilian, C. Wakselman, E. Buncel, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5563–5571.