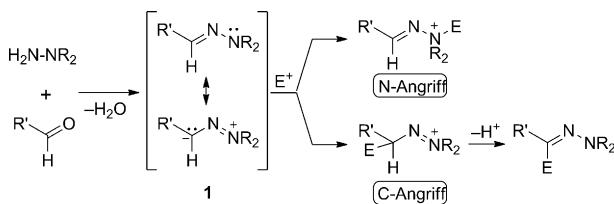


Ambidente Reaktivität von Formaldehyd-*N,N*-dialkylhydrazenen**

Biplab Maji,* Konstantin Troshin und Herbert Mayr*

Professor Wolfgang Steglich zum 80. Geburtstag gewidmet

N,N-Dialkylhydrazone **1**, die als 2-Aza-Enamine betrachtet werden können, wurden bei einer Vielzahl von C-C-Verknüpfungen als präparativ wertvolle Nucleophile eingesetzt (Schema 1).^[1] Wie Enamine sind die Hydrazone **1** ambidente

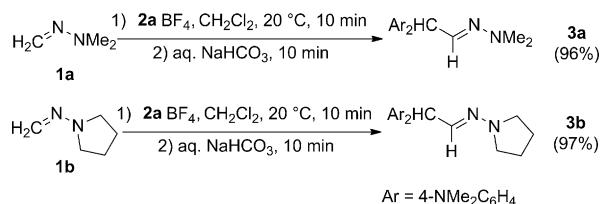


Schema 1. Ambidente nucleophile Reaktivität von *N,N*-Dialkylhydrazenen **1**.

Nucleophile,^[2] die mit Elektrophilen entweder am endständigen Stickstoffatom reagieren oder am Azomethin-Kohlenstoffatom, der seinen nucleophilen Charakter durch die Konjugation des freien Elektronenpaares am endständigen Stickstoffatom mit der C=N-Bindung erhält (Schema 1).^[1b] Die elektrophile Alkylierung am Stickstoffatom führt zu *N,N,N*-Trialkylhydrazoniumsalzen, deren Verwendbarkeit in der Synthese bereits untersucht wurde.^[3] Findet die elektrophile Addition am Azomethin-Kohlenstoffatom statt, verhalten sich die Hydrazone **1** wie Acylanionen-Äquivalente. Diese Art der „Umpolung“^[4] der Carbonylreakтивität (Schema 1)^[1a-d] wurde vielfach bei Synthesestrategien unter Verwendung chiraler Auxiliare^[3c,5] und bei asymmetrischen organokatalytischen Reaktionen angewendet.^[6]

Trotz des häufigen Einsatzes von Hydrazonen in der organischen Synthese ist ihre ambidente Nucleophilie bisher noch nicht quantitativ untersucht worden. In früheren Arbeiten haben wir gezeigt, dass das HSAB-Modell^[7] wie auch das damit verwandte Klopman-Salem-Konzept ladungs- und orbitalkontrollierter Reaktionen^[8] nicht einmal zur Deutung der ambidenten Reaktivität von Cyanid-, Nitrit-, Cyanat-, Thiocyanat- oder Nitronatanionen, also der Prototypen am-

bidenter Nucleophile, geeignet sind.^[2] Aus diesem Grund wurde ein alternativer, auf der Marcus-Theorie^[9] gründender Ansatz ambidenter Reaktivität vorgeschlagen.^[2] Wir berichten nun über kinetische und quantenchemische Untersuchungen der ambidenten Nucleophilie zweier repräsentativer Formaldehyd-*N,N*-dialkylhydrazone (**1a** und **1b**; Strukturen siehe Schema 2) und unterbreiten eine plausible Erklärung für die Regioselektivität ihrer Reaktionen mit Elektrophilen.



Schema 2. Produkte aus den Reaktionen von **1a,b** mit **2aBF₄**.

Bei vielen Untersuchungen wurden die Benzhydrylium-
ionen **2** mit unterschiedlichen *para*- und *meta*-Substituenten
als Referenz-Elektrophile für die Konstruktion einer umfas-
senden Nucleophilie-Skala auf der Basis von Gleichung (1)

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

genutzt. Darin werden Nucleophile durch zwei lösungsmittelabhängige Parameter (Nucleophilie *N* und Sensitivitäts-
parameter *s_N*) und Elektrophile durch einen lösungsmittel-
unabhängigen Parameter (Elektrophilie *E*) charakterisiert.^[10]
Wir nutzten nun die in Tabelle 1 dargestellten Benzhydryli-

Tabelle 1: Benzhydryliumionen Ar₂CH⁺, die in dieser Arbeit als Referenz-
Elektrophile eingesetzt wurden.

Ar ₂ CH ⁺	<i>E</i> ^[a]
	<i>R</i> = N(CH ₃) ₂ 2a -7.02
	<i>R</i> = N(CH ₃)Ph 2b -5.89
	<i>R</i> = N(CH ₂ CH ₂) ₂ O 2c -5.53
	<i>R</i> = NPh ₂ 2d -4.72
	<i>R</i> = N(CH ₃)CH ₂ CF ₃ 2e -3.85
	<i>R</i> = N(Ph)CH ₂ CF ₃ 2f -3.14
	2g -1.36
	2h -0.81
	2i 0

[a] Elektrophilieparameter *E* für **2a-i** aus Lit. [10c, 11].

[*] Dr. B. Maji, Dr. K. Troshin, Prof. Dr. H. Mayr

Department Chemie

Ludwig-Maximilians-Universität München

Butenandtstraße 5–13 (Haus F), 81377 München (Deutschland)

E-Mail: maji.biplab@cup.uni-muenchen.de

herbert.mayr@cup.uni-muenchen.de

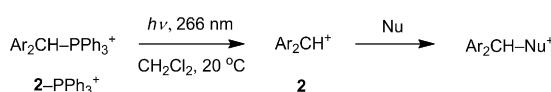
[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 749, Teilprojekt B1) für finanzielle Unterstützung, Dr. T. A. Nigst für seine Hilfe mit orientierenden Rechnungen und Dr. A. R. Ofial für die Hilfe bei der Erstellung des Manuskripts.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201305092> zu finden.

umionen **2** als Referenz-Elektrophile, um die ambidente Nucleophilie der Hydrazone **1a** und **1b** zu untersuchen.

Zugabe der Hydrazone **1a,b** zu einer Dichlormethanolösung von Bis(4-(dimethylamino)phenyl)methylium-tetrafluoroborat (**2aBF₄**) bei 20°C und nachfolgende Aufarbeitung mit wässriger NaHCO₃-Lösung führten zur Bildung der Benzhydryl-substituierten Hydrazone **3** (Schema 2), die in nahezu quantitativer Ausbeute isoliert und charakterisiert wurden, wie in den Hintergrundinformationen spezifiziert wird.

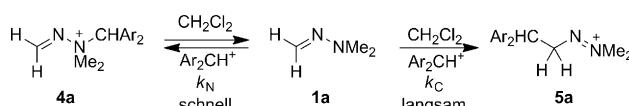
Die Geschwindigkeiten der Reaktionen der *N,N*-Dialkylhydrazone **1a,b** mit den Carbeniumionen **2** wurden durch die spektrophotometrische Beobachtung des Verschwindens der Absorption der Benzhydryliumionen **2** in Dichlormethan bei 20°C gemessen. Hierbei wurden konventionelle oder Stopped-Flow-Techniken eingesetzt, die bereits an anderer Stelle beschrieben wurden.^[10] Für schnelle Reaktionen ($k > 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) wurden Laserblitz-photolytische Techniken eingesetzt.^[12] Die Benzhydryliumionen **2** wurden dabei durch Bestrahlung der entsprechenden Benzhydryltriphenylphosphonium-tetrafluoroborate **2-PPh₃BF₄** in Gegenwart der Nucleophile **1** mit einem Laserblitz (7-ns-Puls, 266 nm, 40–60 mJ Puls⁻¹) generiert (Schema 3). Die intermediär gebilde-



Schema 3. Herstellung der Benzhydryliumionen **2** durch Laserblitz-Photolyse der Phosphoniumsalze **2-PPh₃BF₄** (in CH₂Cl₂).

ten Benzhydryliumionen **2** wurden durch ihre UV/Vis-Spektren identifiziert. In allen Fällen wurden die Hydrazone im Überschuss (> 8 Äquivalente) eingesetzt, sodass Bedingungen für eine Kinetik pseudo-erster Ordnung vorlagen.

Abhängig von der Natur der Carbeniumionen und den Konzentrationen der Hydrazone **1a,b** wurden unterschiedliche Konzentrations/Zeit-Beziehungen beobachtet, die durch schnelle und reversible Bildung von **4a**, in Konkurrenz zu langsamem und vollständigeren Bildung von **5a**, erklärt werden können (Schema 4).



Schema 1. Die ambidente Nucleophilie von **1a**

Für die Reaktionen von **1a** mit den hoch stabilisierten Carbeniumionen **2b-f** beobachteten wir mono-exponentielle Abnahmen der Absorption (in Abbildung S1 der Hintergrundinformationen für die Reaktion von **1a** mit **2c** veranschaulicht), was dem Angriff dieser Carbokationen auf das Azomethin-Kohlenstoffatom der Hydrazone (Schema 4, rechts) entspricht. Die Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung k_{obs} (s^{-1}) erhält man durch die Anpassung der Funktion $A = A_0 e^{-k_{\text{obs}} t} + C$ an den zeitabhängigen Verlauf der Absorption von **2**. Die Geschwindigkeitskonstanten zweiter

Ordnung wurden, wie in der Tabelle S2 der Hintergrundinformationen gezeigt, aus der Steigung der Auftragung von k_{obs} gegen [1a] gewonnen und aus den unten diskutierten Gründen dem Angriff am Kohlenstoffatom (k_c in Tabelle 2) zugeordnet.

Tabelle 2: Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung k_C (C-Angriff) und k_N (N-Angriff) sowie die Gleichgewichtskonstanten K_N (N-Angriff) für die Reaktionen der *N,N*-Dialkylhydrazone **1a,b** mit den Referenz-Elektrophilen Ar_2CH^+ **2** (CH_2Cl_2 , 20°C).

Nucleophil	Ar_2CH^+	$k_C/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k_N/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	K_N/M^{-1}
	2b	8.50		
	2c	1.76×10^1		
	2d	8.30×10^1		
	2e	4.97×10^2		
	2f	1.82×10^3		
	2g	6.43×10^4	1.63×10^8	3.08×10^2
	2h		2.91×10^8	1.40×10^3
	2i		5.68×10^8	1.16×10^4
	2b	4.14×10^1		
	2c	1.18×10^2		
	2d	9.22×10^2		
	2e	4.50×10^3		
	2f	1.15×10^4		
	2g		8.46×10^7	9.46×10^2
	2h		1.96×10^8	7.71×10^3
	2i		3.93×10^8	

Für die Reaktion von **1a** (0.67 mM) mit dem weniger stabilisierten Carbeniumion **2g** (11 μ M) beobachteten wir einen bis-exponentiellen Abfall der Absorption von **2g** (Abbildung 1a), was auf das Auftreten von zwei Prozessen (k_C für den C-Angriff, k_N für den N-Angriff) hinweist, die durch Variation der Konzentration von **1a** alternativ verstärkt oder zurückgedrängt werden können. Wie in Abbildung 1b gezeigt, nimmt die Absorption von **2g**, das durch Laserblitz-Photolyse des Phosphonium-tetrafluoroborats **2g**-PPh₃BF₄ in CH₂Cl₂ bei 20°C generiert worden ist, in einer 2.3 mM Lösung von **1a** innerhalb von 3 μ s mono-exponentiell auf etwa 50% des anfänglichen Wertes ab (Bildung von **4a**; Schema 4), wohingegen der Verbrauch der verbleibenden Menge an **2g** fast 50 ms benötigt (Bildung von **5a** ist in Abbildung 1b nicht gezeigt). Aus der linearen Korrelation von k_{obs} mit [**1a**] kann die Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung $k_N = 1.63 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ abgeleitet werden (Tabelle 2).

Bei kleineren Konzentrationen an **1a** ($< 0.3 \text{ mm}$) befindet sich das Gleichgewicht für die schnelle Reaktion (N-Angriff; Schema 4, links) auf der Seite der Reaktanten, sodass nur noch der langsame Prozess (C-Angriff; Schema 4, rechts) auf einer längeren Zeitskala zu beobachten ist. Abbildung 1c zeigt den mono-exponentiellen Abbau von **2g** in einer 0.15 mm Lösung von **1a** unter Verwendung der Stopped-Flow-Technik. Die Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung k_{obs} wurden wieder mithilfe der Methode der kleinsten Fehlerquadrate durch Anpassung der Funktion $A_t = A_0 e^{-k_{\text{obs}} t} + C$ an den zeitlichen Verlauf der Absorption der Elektrophile erhalten; die Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung $k_C = 6.43 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ (Tabelle 2) für die langsa-

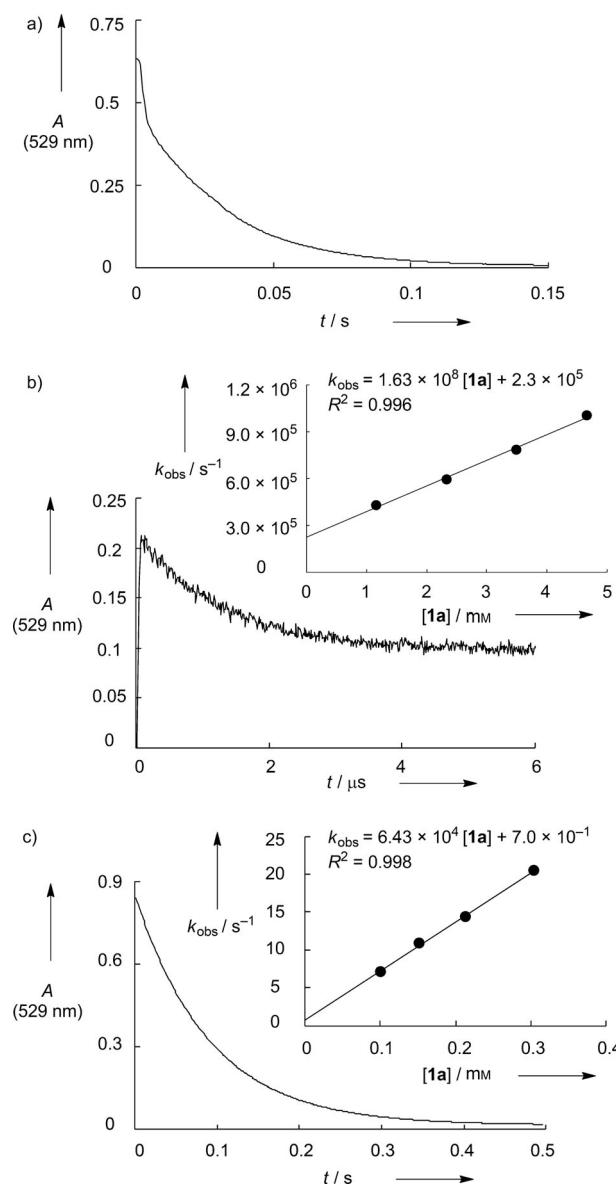


Abbildung 1. a) Bis-exponentieller Abfall der Absorption während der Reaktion von **2g** ($[2g \cdot OTf] = 1.05 \times 10^{-5} \text{ M}$) mit **1a** ($[1a] = 6.71 \times 10^{-4} \text{ M}$). b) Schnelles Abklingen der Absorption bei der Reaktion von **2g** (erzeugt aus $[2g \cdot PPh_3 \cdot BF_4] = 3.00 \times 10^{-5} \text{ M}$) mit **1a** ($[1a] = 2.33 \times 10^{-3} \text{ M}$; $k_{\text{obs}} = 5.95 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$). Einschub: Auftragung von k_{obs} gegen $[1a]$ ergibt die Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung $k_N = 1.63 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. c) Langsamer, exponentieller Abfall der Absorption während der Reaktion von **2g** ($[2g \cdot OTf] = 1.05 \times 10^{-5} \text{ M}$) mit **1a** ($[1a] = 1.53 \times 10^{-4} \text{ M}$; $k_{\text{obs}} = 10.9 \text{ s}^{-1}$). Einschub: Auftragung von k_{obs} gegen $[1a]$ ergibt die Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung $k_C = 6.43 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

me Reaktion wurde, wie im Einschub der Abbildung 1c gezeigt, aus der Steigung der Auftragung von k_{obs} gegen $[1a]$ ermittelt.

Die stärker Lewis-aciden Carbeniumionen **2h–i** reagieren auch bei niedrigeren Konzentrationen von **1a** fast quantitativ am Stickstoffatom (Schema 4, links). Die entsprechenden Geschwindigkeitskonstanten k_N sind in Tabelle 2 zusammengestellt. In diesen Fällen können die Geschwindigkeitskonstanten k_C für den Angriff auf das Kohlenstoffatom (Schema 4, rechts) nicht direkt gemessen werden.

Ähnliche Beobachtungen machte man bei den Reaktionen von **1b** mit den Benzhydryliumionen **2**: Mit den besser stabilisierten Carbeniumionen **2b–f** fanden ausschließlich die langsamten Reaktionen am Kohlenstoffatom statt; mit den weniger stabilisierten Benzhydryliumionen **2g–i** detektierte man die schnellen Reaktionen am tertiären Stickstoffatom (Tabelle 2).

Aus den Absorptionen von **2g–i** unmittelbar nach deren photolytischer Generierung sowie nach Erreichen des stationären Zustands, bei dem einerseits das Gleichgewicht **1** + **2** \rightleftharpoons **4** voll eingestellt ist, andererseits die Benzhydryliumionen **2** aber noch nicht durch C-Angriff an den Hydrazonen verbraucht wurden (d.h. bei dem in Abbildung 1b gezeigten Plateau), lassen sich auch die in der rechten Spalte von Tabelle 2 eingetragenen Gleichgewichtskonstanten K_N bestimmen (Details auf den Seiten S14–S16 der Hintergrundinformationen).

Diese Interpretationen sind in Einklang mit dem Vorhandensein von jeweils zwei getrennten Korrelationslinien sowohl für **1a** als auch für **1b** in Abbildung 2. Weil die Ge-

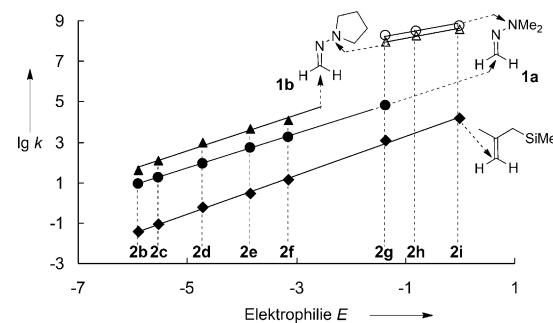


Abbildung 2. Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung ($\lg k_C$ und $\lg k_N$) für die Reaktionen der *N,N*-Dialkylhydrazone **1a,b** mit den Benzhydryliumionen **2b–i** in CH_2Cl_2 bei 20°C (Elektrophilieparameter E für Ar_2CH^+ aus Tabelle 1; zum Vergleich die Daten für Trimethyl(2-methylallyl)silan aus Lit. [10a]).

schwindigkeitskonstanten für den Angriff der Benzhydryliumionen **2** am Kohlenstoff- ($\lg k_C$) und am Stickstoffatom ($\lg k_N$) von **1a** bzw. **1b** linear mit den empirischen Elektrophilieparametern E der Benzhydryliumionen **2** korrelieren, ist Gleichung (1) anwendbar und kann zur Bestimmung der Parameter N und s_N für die C- und N-Positionen der Aza-Enamine **1a,b** genutzt werden, die in Schema 5 gezeigt sind. Abbildung 2 und Tabelle 2 zeigen, dass die Stickstoffenden der Hydrazone **1a,b** um ungefähr drei Größenordnungen nucleophiler sind als die Kohlenstoffenden.

Wie in der Enaminreihe^[13] ist die C-Nucleophilie des Pyrrolidinderivats **1b** um eine Größenordnung höher als die

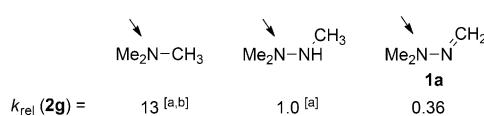
	$N, s_N^{[a]}$	$N, s_N^{[a]}$
1a	$H_2C \begin{matrix} \nearrow \\ \searrow \end{matrix} N \text{---} NMe_2$ 6.98, 0.85	$H_2C \begin{matrix} \nearrow \\ \searrow \end{matrix} N \text{---} NMe_2$ 19.31, 0.46
1b	$H_2C \begin{matrix} \nearrow \\ \searrow \end{matrix} N \text{---} N \text{---} \text{cyclohexyl}$ 7.84, 0.89	$H_2C \begin{matrix} \nearrow \\ \searrow \end{matrix} N \text{---} N \text{---} \text{cyclohexyl}$ 17.90, 0.48

[a] N und s_N werden durch Gleichung (1) definiert.

Schema 5. N - und s_N -Parameter für die Hydrazone **1a,b** in CH_2Cl_2 .

des entsprechenden Dimethylaminoderivats **1a**, was durch die effizientere $n \rightarrow \pi$ -Donorfähigkeit des Pyrrolidin-Stickstoffatoms bedingt ist.^[1b]

In früheren Arbeiten haben wir gezeigt, dass die Reaktionen von Benzhydryliumionen mit tertiären Aminen in Acetonitril und in Dichlormethan mit fast denselben Geschwindigkeiten ablaufen.^[14] Daher ist es möglich, die Geschwindigkeitskonstanten in Schema 6 direkt zu vergleichen,



Schema 6. Relative Nucleophilie von Trimethylamin, Trimethylhydrazin und dem tertiären Stickstoffatom von **1a**. [a] Daten in MeCN aus Lit. [14]. [b] Berechnet mit *N* und *s_N* aus Lit. [10a] und *E* aus Tabelle 1.

auch wenn sich die Werte für Trimethylamin und Trimethylhydrazin auf Acetonitril und die für **1a** auf CH₂Cl₂ beziehen. Wie früher bereits diskutiert, ist Trimethylamin nucleophiler als das tertiäre Stickstoffatom im Trimethylhydrazin.^[14c] Dies impliziert, dass der gegenüber CH₃ verlangsamernde induktive Effekt der H₃CNH-Gruppe stärker ist als der beschleunigende α -Effekt von H₃CNH. Wir fanden jetzt, dass der Ersatz einer Methylgruppe im Trimethylhydrazin durch eine Methylenegruppe (\rightarrow **1a**) die Nucleophilie nur um einen Faktor von 2.8 verringert (Schema 6).

Die geringe Größe dieses Effektes kann dadurch erklärt werden, dass das endständige Stickstoffatom von **1a** pyramidal koordiniert ist, sodass sein freies Elektronenpaar mit dem π_{NC} -System nur schwach wechselwirkt, wie die quantenchemisch berechneten Strukturen von **1a** und verwandten Molekülen zeigen (Hintergrundinformationen, Seite S17).

Während keine Nucleophilieparameter für gewöhnliche Enamine mit endständigen Doppelbindungen verfügbar sind, zeigt Abbildung 3, dass die 2-Aza-Enamine **1a** und **1b** deutlich weniger nucleophil sind als einfache Enamine;^[13,15] ihre C-Nucleophilie ist mit der von Enamiden vergleichbar.^[16]

In früheren Arbeiten^[2] haben wir ambidente Reaktivität mithilfe der Marcus-Theorie^[9] gedeutet, wonach sich die freie Aktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger aus einer Kombination von freier Reaktionsenthalpie ΔG^0 und intrinsischer Barriere ΔG_0^\ddagger ergibt. Letztere entspricht der Barriere von Identitätsreaktionen. Diesem Ansatz folgend, haben wir die Gibbs-Ent-

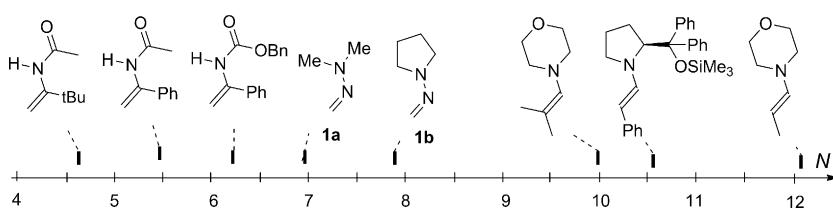
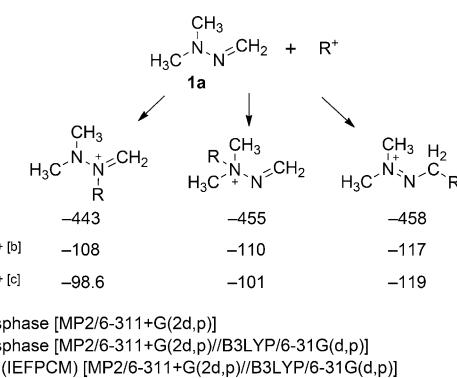
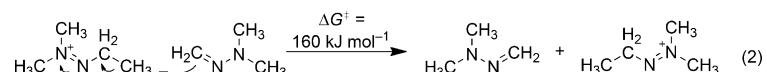


Abbildung 3. Vergleich der Nucleophilieparameter *N* der Hydrazone **1a,b** mit denen von Enaminen und Enamiden (Werte für *N* aus Schema 5 und Lit. [13, 15, 16]).



Schema 7. Gibbs-Enthalpien (ΔG^0 , kJ mol^{-1}) für die Additionen von Methyl- und Benzhydrylkationen an die drei nucleophilen Zentren des 1,1-Dimethyl-2-methylenhydrazins **1a** in der Gasphase und in Dichlormethanlösung.



Schema 8. Gibbssche freie Aktivierungsenthalpien ($\Delta G^\ddagger = \Delta G_0^\ddagger$) für die Identitätsreaktionen (2)–(4) [MP2/6-311+G(2d,p)-Niveau].

halpien für die Additionen von Methyl- und Benzhydrylkationen an die drei unterschiedlichen nucleophilen Zentren des Hydrazons **1a** (Schema 7) und die freien Aktivierungsenthalpien für die entarteten Methyltransferprozesse (Schema 8) berechnet.

Schema 7 zeigt, dass sowohl die Addition des Methylkations als auch die des Benzhydrylkations an das Kohlenstoffatom thermodynamisch gegenüber dem elektrophilen Angriff an den Stickstoffzentren begünstigt ist. Die Präferenz für den C-Angriff von $R^+ = Ph_2CH^+$ beträgt 7 kJ mol^{-1} in der Gasphase und 18 kJ mol^{-1} in Dichlormethanlösung und ist in Übereinstimmung mit der experimentellen Beobachtung, dass unter thermodynamisch kontrollierten Bedingungen ausschließlich **3a** gebildet wird (Schema 2).^[12a]

Die Barrieren der Identitätsreaktionen für den Methyltransfer nehmen ausgehend von Gleichung (4) ($N_{sp^3} \rightarrow N_{sp^3}$) über Gleichung (3) ($N_{sp^2} \rightarrow N_{sp^2}$) bis zur Gleichung (2) ($C_{sp^3} \rightarrow C_{sp^2}$) signifikant zu. Es sei darauf hingewiesen, dass die Aktivierungsenergien der Reaktionen (2) und (4) vergleichbar sind mit denen, die für die entsprechenden Identitätsreaktionen am C- und N-Terminus von Vinylamin (149 bzw. 99.2 kJ mol^{-1}), dem Kohlenstoffanalogen von **1a**, berechnet wurden.^[2] Die Abstufung von ΔG^\ddagger in den Gleichungen (2)–(4) zeigt, dass intrinsisch der

elektrophile Angriff am endständigen Stickstoffatom von **1a** stark bevorzugt ist, während der elektrophile Angriff am Kohlenstoffatom die höchste intrinsische Barriere aufweist. Da zu erwarten ist, dass die berechneten freien Reaktionenthalpien in Schema 7 und die intrinsischen Barrieren in Schema 8 auch die relativen Größen von $\Delta\Delta G^0$ und $\Delta\Delta G_0^\neq$ für die Reaktionen in Lösung widerspiegeln, kann man qualitativ erklären, warum Hydrazone unter kinetischer Kontrolle am sp^3 -Stickstoffatom und unter thermodynamisch kontrollierten Bedingungen am Kohlenstoffatom angegriffen werden.

Wir haben hier gezeigt, dass die tertiären Stickstoffzentren in den *N,N*-Dialkylformaldehydhydrazenen **1a** und **1b** ungefähr um drei Größenordnungen nucleophiler sind als die Azomethin-Kohlenstoffatome. Falls der elektrophile Angriff am tertiären Stickstoffatom reversibel ist, werden die thermodynamisch stabileren Produkte des C-Angriffs gebildet. Nach der Faustregel, dass Elektrophil-Nucleophil-Kombinationen bei Raumtemperatur dann stattfinden können, wenn $E + N$ [wie in Gl. (1) definiert] größer als -5 ist,^[10] ergibt sich aus dem hier abgeleiteten Wert $N \approx 7$ für **1**, dass Elektrophile mit $E > -12$ bei Raumtemperatur zum Angriff am Kohlenstoffatom von **1** befähigt sein sollten. Damit erklärt sich, warum Mannich-Salze ($E = -6.7$), Vilsmeier-Reagentien ($E = -5.8$) und Nitrostyrole ($E \approx -12$) mit Hydrazonen unkatalysierte Reaktionen eingehen.^[1] Andererseits benötigen schwächere Elektrophile, z.B. Enone ($E \approx -18$), Aldehyde ($E \approx -19$) oder schwach aktivierte Imine ($E \approx -14$), eine Aktivierung durch Brønsted- oder Lewis-Säuren, um mit Hydrazonen zu reagieren.^[5,6]

Eingegangen am 13. Juni 2013

Online veröffentlicht am 19. September 2013

Stichwörter: Acylanion · Marcus-Theorie · Nucleophilie · Reaktionskinetik · Umpolung

- [1] a) D. Enders, M. Bolkenius, J. Vázquez, J.-M. Lassaletta, R. Fernández, *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 281–285; b) R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Synlett* **2000**, 1228–1240; c) R. Brehme, D. Enders, R. Fernandez, J. M. Lassaletta, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5629–5660; d) R. Lazny, A. Nodzewska, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1386–1434; e) S. Kim, J.-Y. Yoon, *Science of Synthesis*, Bd. 27 (Hrsg.: A. Padwa), Thieme, Stuttgart, **2004**, S. 671–722.
- [2] a) M. Breugst, H. Zipse, J. P. Guthrie, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5291–5295; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5165–5169; b) H. Mayr, M. Breugst, A. R. Ofial, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6598–6634; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6470–6505.
- [3] a) R. F. Smith, L. E. Walker, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4372–4375; b) B. B. Snider, R. S. E. Conn, S. Sealfon, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 218–221; c) C. Pareja, E. Martín-Zamora, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8846–8854.

- [4] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259–278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239–258.
- [5] a) J.-M. Lassaletta, R. Fernández, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3691–3694; b) R. Fernández, C. Gasch, J.-M. Lassaletta, J.-M. Llera, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 471–472; c) D. Enders, R. Syrig, G. Raabe, R. Fernández, C. Gasch, J.-M. Lassaletta, J.-M. Llera, *Synthesis* **1996**, 48–52; d) R. Fernández, E. Martín-Zamora, C. Pareja, J. Vázquez, E. Díez, A. Monge, J. M. Lassaletta, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3598–3600; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3428–3430; e) R. Fernández, E. Martín-Zamora, C. Pareja, J. M. Lassaletta, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5201–5207; f) A. Crespo-Peña, E. Martín-Zamora, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2287–2290; g) O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877–1894.
- [6] a) D. J. Dixon, A. L. Tillman, *Synlett* **2005**, 2635–2638; b) M. Rueping, E. Sugiono, T. Theissmann, A. Kuenkel, A. Köckritz, A. Pews-Davtyan, N. Nemati, M. Beller, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1065–1068; c) T. Hashimoto, M. Hirose, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7556–7557; d) A. Crespo-Peña, D. Monge, E. Martín-Zamora, E. Álvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12912–12915; e) R. P. Herrera, D. Monge, E. Martín-Zamora, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3303–3306; f) D. Pettersen, R. P. Herrera, L. Bernardi, F. Fini, V. Sgarzani, R. Fernandez, J. M. Lassaletta, A. Ricci, *Synlett* **2006**, 239–242.
- [7] 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. Chem. Educ.* **1968**, *45*, 581–587; d) R. G. Pearson, *J. Chem. Educ.* **1968**, *45*, 643–648; e) R. G. Pearson, *Chemical Hardness*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**, S. 1–27.
- [8] a) G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 223–234; b) L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 543–552.
- [9] a) R. A. Marcus, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1964**, *15*, 155–196; b) R. A. Marcus, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 13–29.
- [10] a) H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500–9512; b) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66–77; c) H. Mayr, A. R. Ofial, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1807–1821; d) H. Mayr, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3692–3698; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3612–3618.
- [11] J. Ammer, C. Nolte, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13902–13911.
- [12] a) J. Ammer, C. F. Sailer, E. Riedle, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11481–11494; b) J. Ammer, H. Mayr, *J. Phys. Org. Chem.* DOI: 10.1002/poc.3132.
- [13] B. Kempf, N. Hampel, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2209–2218.
- [14] a) T. Kanzian, T. A. Nigst, A. Maier, S. Pichl, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6379–6385; b) T. A. Nigst, J. Ammer, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1381–1385; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1353–1356; c) T. A. Nigst, A. Antipova, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8142–8155.
- [15] S. Lakhdar, B. Maji, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5838–5840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5739–5742.
- [16] B. Maji, S. Lakhdar, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5732–5740.