

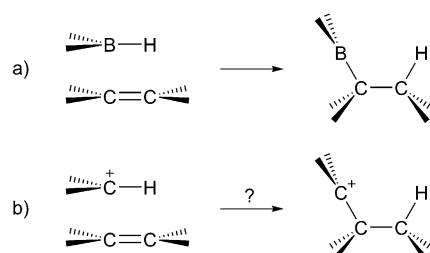
Hydrocarbierung von C≡C-Bindungen: Quantifizierung der nucleophilen Reaktivität von Inamiden**

Hans A. Laub, Gwilherm Evano und Herbert Mayr*

Professor Klaus T. Wanner zum 60. Geburtstag gewidmet

Abstract: Reaktionen von Donor-substituierten Diarylcarbeniumionen Ar_2CH^+ mit Inamiden liefern 1-Amid-substituierte Allylkationen (α,β -ungesättigte Iminiumionen). Kinetische Studien zeigen, dass diese Additionsprodukte einer C-H-Bindung an eine CC-Dreifachbindung stufenweise gebildet werden, wobei zunächst Keteniminiumionen entstehen, die anschließend eine 1,3-Hydridwanderung eingehen. Die linearen Korrelationen der Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung ($\lg k_2, 20^\circ\text{C}$) mit den Elektrophilie-Parametern E der Diarylcarbeniumionen ermöglichen es, Inamide in unsere umfassende Nucleophilie-Skala einzugliedern und dadurch potentielle elektrophile Reaktionspartner vorherzusagen.

Hydroborierungen^[1] von C=C- und C≡C-Bindungen gehören zu den zuverlässigsten Reaktionen der organischen Synthese (Schema 1a). Da Carbeniumionen isoelektronisch zu



Schema 1. a) Hydroborierungen von Alkenen im Vergleich mit b) analogen Hydrocarbierungen.

Boranen sind, stellt sich die Frage, warum entsprechende Reaktionen von Carbeniumionen (Schema 1b) trotz ihrer möglichen Bedeutung für die organische Synthese bisher nicht beschrieben wurden. Wir zeigen nun, dass solche Re-

aktionen bei der Umsetzung von Inamiden^[2] mit stabilisierten Benzhydrylkationen eintreten, und erörtern, warum Hydrocarbierungen von Alkenen und Alkinen normalerweise nicht stattfinden.

Während unserer Untersuchungen der nucleophilen Reaktivität der Inamide **1a–d**^[3] (Tabelle 1) mit der Benzhydryl-

Tabelle 1: Absorptionsmaxima A und B der α,β -ungesättigten Iminiumionen, die bei den Reaktionen der Benzhydrylkationen **2a–c** mit den Inamiden **1a–d** in Dichlormethan entstehen.

| Inamid | Produkte aus 2a | | Produkte aus 2b | | Produkte aus 2c | |
|-----------|------------------------|------------------|------------------------|------------------|------------------------|------------------|
| | λ_A [nm] | λ_B [nm] | λ_A [nm] | λ_B [nm] | λ_A [nm] | λ_B [nm] |
| 1a | 520 | 752 | 474 | 670 | 478 | 670 |
| 1b | 510 | 736 | 467 | 652 | 472 | 654 |
| 1c | 513 | 731 | 467 | 650 | 472 | 650 |
| 1d | – | – | – | – | 480 | 649 |

Methodik^[4] beobachteten wir einen Farbumschlag nach grün, als das blaue Benzhydryliumtetrafluoroborat **2c-BF₄** (Tabelle 2) in CH_2Cl_2 mit dem Inamid **1d** umgesetzt wurde (Ab-

Tabelle 2: Referenzelektrophile für die Quantifizierung der Nucleophilie von **1a–d**.

| Ar_2CH^+ ^[a] | R | 2 | $\lambda_{\max}^{[b]}$ [nm] | $E^{[c]}$ |
|---|--|-----------|-----------------------------|-----------|
| (dpa) ₂ CH^+ | NPh ₂ | 2a | 672 | –4.72 |
| (mfa) ₂ CH^+ | N(CH ₃)CH ₂ CF ₃ | 2b | 593 | –3.85 |
| (pfa) ₂ CH^+ | N(Ph)CH ₂ CF ₃ | 2c | 601 | –3.14 |

[a] dpa = 4-(Diphenylamino)phenyl; mfa = 4-(Methyl(trifluorethyl)-amino)phenyl; pfa = 4-(Phenyl(trifluorethyl)amino)phenyl. [b] In Dichlormethan. [c] Empirische Elektrophilieparameter E aus Lit. [4a].

bildung 1). Die UV/Vis-spektroskopische Verfolgung des Reaktionsverlaufs zeigte, dass die grüne Spezies mit der gleichen Geschwindigkeit gebildet wurde, mit der das blaue Carbeniumion verschwand.

Die Annahme, dass die grüne Spezies das Produkt einer Hydrocarbierungsreaktion ist, wurde durch die Isolierung des

[*] M. Sc. H. A. Laub, Prof. Dr. H. Mayr
Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandstraße 5–13 (Haus F), 81377 München (Deutschland)
E-Mail: herbert.mayr@cup.uni-muenchen.de
Homepage: <http://www.cup.uni-muenchen.de/oc/mayr/>

Prof. Dr. G. Evano
Laboratoire de Chimie Organique, Service de Chimie et Physico-Chimie Organiques, Université Libre de Bruxelles
Avenue F. D. Roosevelt 50—CP 160/06, 1050 Brussels (Belgien)

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 749, Teilprojekt B1) für finanzielle Unterstützung sowie Dr. J. Bartl, Dr. D. Stephenson und Dr. A. R. Oifial für hilfreiche Diskussionen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201402055> zu finden.

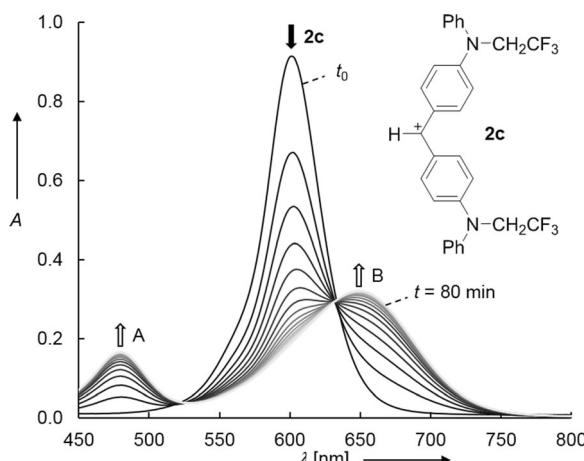
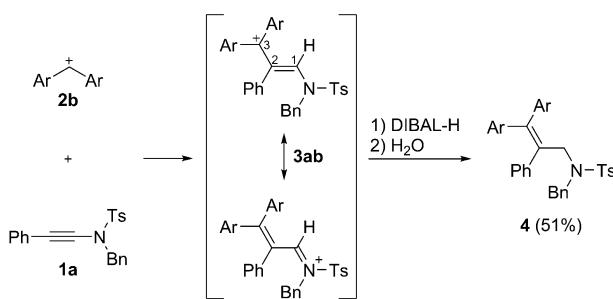


Abbildung 1. Zeitabhängige UV/Vis-Spektren während der Reaktion des Inamids **1d** ($c=1.02 \times 10^{-3}$ M) mit dem Benzhydrylium-Salz **2c**-BF₄ ($c=1.13 \times 10^{-5}$ M) in Dichlormethan bei 20 °C.

Allylsulfonamids **4** bestätigt, das durch Umsetzung des Reaktionsprodukts **3ab** mit DIBAL-H erhalten wurde (Schema 2).



Schema 2. Bildung des Allylsulfonamids **4** bei der Umsetzung des farbigen Intermediats **3ab** mit DIBAL-H (Ar siehe Tabelle 2).

Wie Tabelle 1 zeigt, hängen die UV/Vis-Absorptionsmaxima der 1-Amid-3,3-diaryllallylkationen ($\rightarrow\alpha,\beta$ -ungesättigte Iminiumionen) **3** nur wenig von der Art der Substituenten am Stickstoff und an C-2 ab, werden aber stark durch die Art der Arylgruppen an C-3 beeinflusst. Die deutlich längerwellige Absorption von **2a** (vergleichen mit **2b** und **2c**, Tabelle 2) ist in Einklang mit den bathochromen Verschiebungen beider Banden der aus **2a** erhaltenen Allylkationen gegenüber den aus **2b** und **2c** erhaltenen Allylkationen (Tabelle 1). Die gleichartige Konjugation der Arylringe mit einem Carbeniumzentrum in den Produkten **3**, wie in den Benzhydrylkationen **2**, wird dadurch verdeutlicht.

Bei den kinetischen Untersuchungen der Reaktionen der Inamide **1a-d** mit den Benzhydrylkationen **2a-c** unter Bedingungen pseudo-erster Ordnung ($[1a-d] \gg [2a-c]$) beobachtete man eine monoexponentielle Abnahme der Absorptionen der Benzhydrylkationen **2** sowie einen monoexponentiellen Anstieg beider Absorptionen der ungesättigten Iminiumionen **3**, wie am Beispiel der Reaktion von **2c** mit **1b** in Abbildung 2 dargestellt.

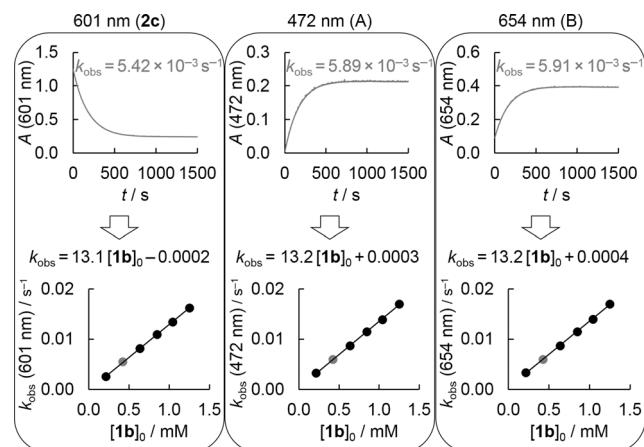


Abbildung 2. Oberer Teil: Aus der exponentiellen Abnahme der Absorption von **2c** (links) und den exponentiellen Anstiegen der Absorptionen bei 472 nm (Mitte) und 654 nm (rechts) während der Reaktion von **1b** ($c=4.25 \times 10^{-4}$ M) mit **2c** ($c=2.17 \times 10^{-5}$ M) in CH₂Cl₂ bei 20 °C wurden die entsprechenden Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung k_{obs} (**2c**), k_{obs} (472 nm) und k_{obs} (654 nm) ermittelt. Unterer Teil: Die entsprechenden Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung k_2 (**2c**), k_2 (472 nm) und k_2 (654 nm) ergeben sich als die Steigungen der linearen Korrelationen der jeweiligen Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung k_{obs} gegen $[1b]_0$.

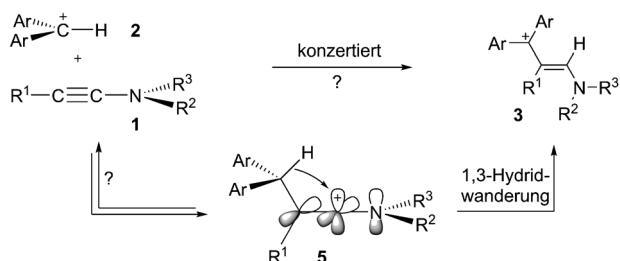
Da einige der Iminiumionen **3** Folgereaktionen eingehen, die nur wenig langsamer sind als ihre Entstehung, unterscheiden sich die Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung, die aus dem Verbrauch der Benzhydrylkationen **2** und der Bildung der Iminiumionen **3** abgeleitet wurden, manchmal geringfügig. Während Abbildung 2 die Übereinstimmung der verschiedenen Werte zeigt, enthält Tabelle S1 der Hintergrundinformationen auch Beispiele für kleine Abweichungen. Da die aus der Abnahme der Absorption der Benzhydrylkationen abgeleiteten Geschwindigkeitskonstanten ein direktes Maß für die Geschwindigkeiten der bimolekularen Reaktionen sind, enthält Tabelle 3 nur diese Geschwindigkeitskonstanten.

Tabelle 3: Geschwindigkeitskonstanten 2. Ordnung k_2 (in $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$) für die Reaktionen der Inamide **1a-d** mit den Benzhydrylkationen **2a-c** in Dichlormethan bei 20 °C.

| Inamide | k_2 (2a) | k_2 (2b) | k_2 (2c) |
|-----------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 1a | 0.181 | 1.07 | 3.75 |
| 1b | 0.574 | 2.51 | 13.1 |
| 1c | 2.48 | 12.1 | 55.5 |
| 1d | – | – | 0.963 |

Wie in Schema 3 gezeigt, kann **3** entweder konzertiert oder stufenweise unter reversibler oder irreversibler Bildung des Keteniminiumions **5** entstehen, das durch 1,3-Hydridewanderung das beobachtete Amidallylkation **3** ergibt.

Diese 1,3-Hydridewanderung ist kein den Orbitalsymmetrieregeln unterliegender [1,3]-sigmatroper Prozess. Anders als bei einer [1,3]-sigmatropen Verschiebung liegt die beteiligte σ_{CH} -Bindung in einer Ebene mit den drei Kohlenstoffatomen, sodass das Ar_2C^+ -Fragment rotieren muss, um die



Schema 3. Mechanistische Alternativen für die Reaktionen der Inamide **1** mit den Benzhydrylkationen **2**.

Konjugation zwischen dem neuen Carbeniumzentrum und dem Enamidfragment von **3** zu erreichen.

Um zwischen diesen mechanistischen Alternativen zu unterscheiden, haben wir auch die Geschwindigkeit der Reaktion des an C-1 deuterierten Benzhydrylkations **D-2b** ($\text{Ar}_2\text{C-D}^+$) mit dem Inamid **1a** studiert. Wie in Abbildung 3 gezeigt, reagiert das deuterierte Benzhydrylkation **D-2b** sogar schneller als sein ^1H -Isotopomer **2b**, was den C-H-Bindungsbruch als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ausschließt.

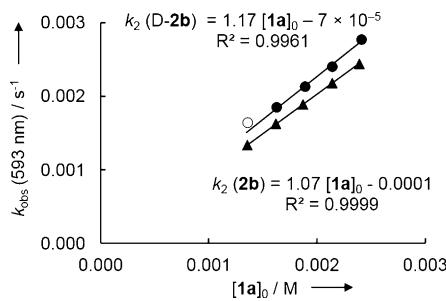


Abbildung 3. Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung k_{obs} für die Reaktionen der Benzhydrylkationen $(\text{mfa})_2\text{CH}^+$ (**2b**, Dreiecke) und $(\text{mfa})_2\text{CD}^+$ (**D-2b**, Kreise) mit unterschiedlichen Konzentrationen an Inamid **1a** (der als offener Kreis dargestellte Datenpunkt wurde für die Bestimmung von $k_2(\mathbf{D-2b})$ nicht berücksichtigt).

Das Verhältnis $k_2(\mathbf{2b})/k_2(\mathbf{D-2b}) = 0.91$ entspricht dagegen einem inversen α -sekundären kinetischen Isotopeneffekt, der typisch für Reaktionen mit Umhybridisierungen $\text{C}_{\text{sp}^2} \rightarrow \text{C}_{\text{sp}^3}$ im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ist.^[5] Somit folgern wir, dass die in Tabelle 3 eingetragenen Geschwindigkeitskonstanten dem Angriff der Benzhydrylkationen **2a–c** auf die Inamide **1a–d** unter irreversibler Bildung der Keteniminiumionen **5** entsprechen. Da dieser Schritt dem Reaktionstypus entspricht, für den Gleichung (1) abgeleitet wurde, ist es nun möglich, die Nucleophilie-spezifischen Parameter N und s_N durch Auftragung von $\lg k_2$ der Geschwindigkeitskonstanten in Tabelle 3 gegen die Elektrophilieparameter E der Benzhydrylkationen **2a–c** (Abbildung 4) zu bestimmen.

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

Die linearen Korrelationen in Abbildung 4 deuten darauf hin, dass alle untersuchten Reaktionen nach analogen Mechanismen ablaufen. Da die Sensitivitäten s_N (Steigungen der

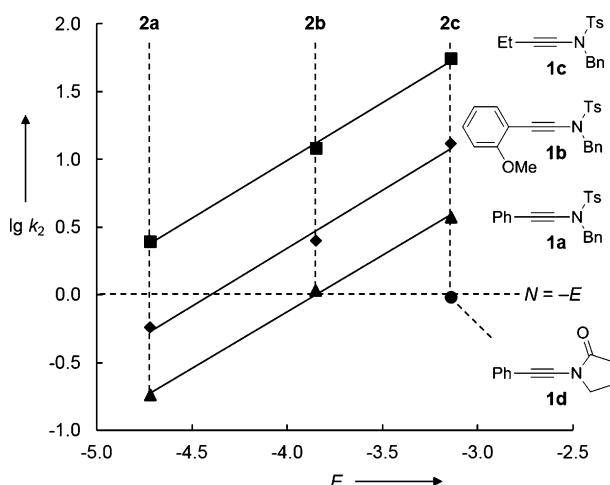


Abbildung 4. Auftragung von $\lg k_2$ der Reaktionen der Benzhydrylkationen **2a–c** mit den Inamiden **1a–d** in CH_2Cl_2 bei 20°C gegen die Elektrophilieparameter E der Benzhydrylkationen.

Korrelationsgeraden) denen verwandter π -Nucleophile gleichen,^[4g] können die Nucleophilieparameter N (negative Schnittpunkte mit der Abszisse) direkt für die Diskussion von Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen herangezogen werden.

Abbildung 5 zeigt, dass die Inamide **1a–d** eine ähnliche Nucleophilie wie (2-Methylallyl)trimethylsilan (**6**)^[4a] und Butylvinylether (**7**)^[4f] besitzen. Sie sind deutlich weniger reaktiv als Enamine,^[6] wie der Vergleich der strukturell verwandten Verbindungen **8b** und **1c** zeigt. Der Austausch der Alkylsubstituenten an der Position des elektrophilen Angriffs gegen eine Phenylgruppe erniedrigt die Nucleophilie von

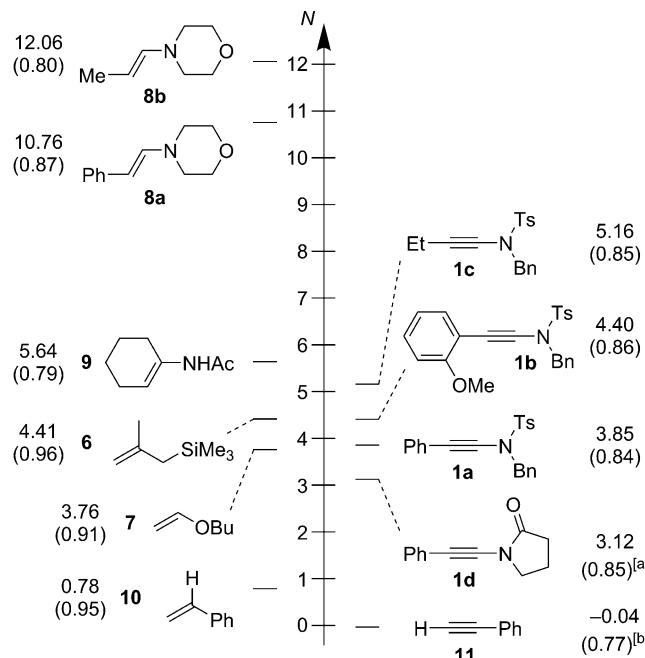
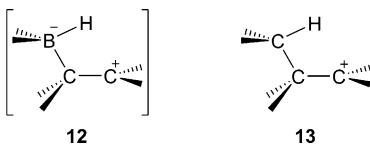


Abbildung 5. Vergleich der Nucleophilie N der Inamide **1a–d** (s_N in Klammern) und anderer π -Nucleophile^[4g] in CH_2Cl_2 (CH_3CN für Enamide). [a] Wert für s_N geschätzt; [b] Nucleophilieparameter an die in Lit. [4f] revidierten Elektrophilieparameter E der Referenzelektrophile angepasst.

Enaminen (**8b**→**8a**) wie auch von Inamiden (**1c**→**1a**) um etwa eine Größenordnung. Für strukturell verwandte Enamide,^[7] wie **9**, wurden Nucleophilie-Parameter von $4.6 < N < 7.1$ ermittelt, die etwas höher sind als die in dieser Arbeit für die Inamide **1a–d** bestimmten Werte.

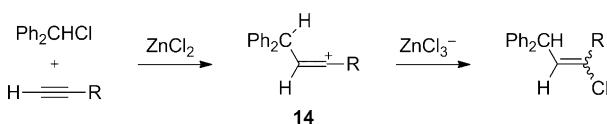
Warum laufen Hydrocarbierungen, wie in Schema 1b dargestellt, im Gegensatz zu Hydroborierungen im Allgemeinen nicht ab? Da B-H-Bindungen in Borhydridanionen deutlich bessere Hydriddonoren sind als C-H-Bindungen,^[8] tritt das in Schema 4 gezeigte Zwitterion **12** als Intermediat einer Hydroborierungsreaktion nicht auf, denn es würde



Schema 4. Vergleich zwischen dem hypothetischen Intermediat 12 einer stufenweisen Hydroborierung und dem durch Addition eines Carbokations an ein Alken gebildeten Intermediat 13.

entsprechend dem Jencks-Kriterium^[9] barrierefrei zum Hydroborierungsprodukt kollabieren. Demgegenüber sind C-H-Bindungen viel schwächere Hydriddonoren, sodass 1,3-Hydridwanderungen in Carbokationen sehr langsam verlaufen, selbst wenn der Hydridtransfer exotherm ist.^[10] Infolgedessen werden durch Addition eines Carbokations an ein Olefin entstehende Carbokationen **13** (Schema 1b und 4) üblicherweise von externen Nucleophilen abgefangen.^[11]

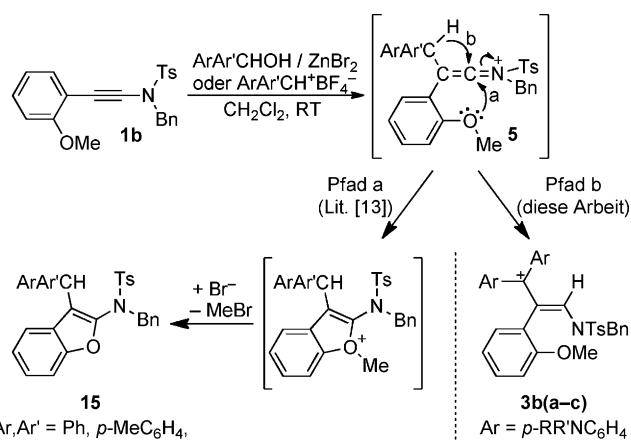
Aus demselben Grund ergeben Lewis-Säure-katalysierte Reaktionen von Alkylhalogeniden an Alkine in guten Ausbeuten Vinylhalogenide (Schema 5), was zeigt, dass Hydridwanderungen in den intermediären Vinylkationen **14** nicht in großem Ausmaß ablaufen können.^[12]



Schema 5. Lewis-Säure-katalysierte Additionen von Alkylhalogeniden an Alkine.^[12]

Eine aktuelle Veröffentlichung^[13] über die Bildung von Benzofuranen **15** durch Lewis-Säure-katalysierte Reaktionen von Methoxy-, Methyl- oder unsubstituierten Benzhydrolen mit dem Inamid **1b** (Schema 6, Pfad a) zeigt, dass die in dieser Arbeit beobachteten Hydrocarbierungen über Hydridwanderungen in den intermediären Keteniminiumionen **5** (Schema 6, Pfad b) nur dann ablaufen, wenn das durch den Hydridtransfer entstehende Carbokation durch stark elektronenschiebende Gruppen stabilisiert wird.

Zusammenfassend haben wir gezeigt, dass Hydrocarbierungen von Alkinen mit Carbeniumionen möglich sind, wenn elektronenschiebende Substituenten sowohl in den Alkinen als auch in den Carbeniumionen vorliegen. Die Beobachtung eines inversen α -sekundären kinetischen Isotopeneffekts beim Austausch des C-1-Wasserstoffs eines Carbeniumions



Schema 6. Das Substitutionsmuster im Benzhydrylrest entscheidet über die Endo- und die Katschir-Orientation.

gegen Deuterium zeigte, dass der irreversible elektrophile Angriff der Benzhydrylkationen auf die Inamide bei den untersuchten Reaktionen geschwindigkeitsbestimmend ist.

Online veröffentlicht am 8. April 2014

Stichwörter: Iminiumionen · Kinetische Isotopeneffekte · Lineare-Freie-Energie-Beziehungen · Reaktionskinetik · Vinylkationen

- [1] a) H. C. Brown, *Pure Appl. Chem.* **1976**, *47*, 49–60; b) H. C. Brown, B. Singaram, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 879–894; c) H. C. Brown, B. Singaram, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 287–293; d) I. Beletskaya, A. Pelter, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4957–5026; e) C. M. Crudden, D. Edwards, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4695–4712.
 - [2] a) C. A. Zifcsak, J. A. Mulder, R. P. Hsung, C. Rameshkumar, L.-L. Wei, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7575–7606; b) K. A. DeKorver, H. Li, A. G. Lohse, R. Hayashi, Z. Lu, Y. Zhang, R. P. Hsung, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064–5106; c) G. Evano, A. Coste, K. Jouvin, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2902–2921; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840–2859; d) X.-N. Wang, H.-S. Yeom, L.-C. Fang, S. He, Z.-X. Ma, B. L. Kedrowski, R. P. Hsung, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 560–578.
 - [3] Die Inamide **1a–d** wurden nach unseren bereits beschriebenen Vorschriften synthetisiert: a) A. Coste, G. Karthikeyan, F. Couty, G. Evano, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4445–4449; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4381–4385; b) K. Jouvin, F. Couty, G. Evano, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3272–3275; c) K. Jouvin, A. Coste, A. Bayle, F. Legrand, G. Karthikeyan, K. Tadiparthi, G. Evano, *Organometallics* **2012**, *31*, 7933–7947.
 - [4] 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 in *Carbocation Chemistry* (Hrsg.: G. A. Olah, G. K. S. Prakash), Wiley, Hoboken, **2004**, S. 331–358; d) H. Mayr, A. R. Ofial, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1807–1821; e) H. Mayr, A. R. Ofial, *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 584–595; f) J. Ammer, C. Nolte, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13902–13911; g) Zugang zu einer umfassenden Datenbank mit Reaktivitäts-

parametern erhält man unter <http://www.cup.uni-muenchen.de/oc/mayr/DBintro.html>.

- [5] a) A. Streitwieser, R. H. Jagow, R. C. Fahey, S. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2326–2332; b) E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, **2006**, S. 429.
- [6] B. Kempf, N. Hampel, A. R. O'Fial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2209–2218.
- [7] B. Maji, S. Lakhdar, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5732–5740.
- [8] M. Horn, L. H. Schapelle, G. Lang-Wittkowski, H. Mayr, A. R. O'Fial, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 249–263.
- [9] W. P. Jencks, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 161–169.
- [10] a) M. Saunders, J. J. Stofko, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 252–253; b) M. Saunders, J. Chandrasekhar, P. v. R. Schleyer in *Re-arrangements in Ground and Excited States, Bd. 1* (Hrsg.: P. de Mayo), Academic Press, New York, **1980**, S. 1–53; c) I. V. Vrček, V. Vrček, H.-U. Siehl, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 1604–1611.
- [11] H. Mayr, R. Schneider, C. Schade, J. Bartl, R. Bederke, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4446–4454.
- [12] a) R. Maroni, G. Melloni, G. Modena, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 2491–2496; b) F. Marcuzzi, G. Melloni, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3295–3300; c) F. Marcuzzi, G. Melloni, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1976**, 1517–1522; d) H. Mayr, J. L. Gonzalez, K. Lüdtke, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 525–531.
- [13] Y. Kong, K. Jiang, J. Cao, L. Fu, L. Yu, G. Lai, Y. Cui, Z. Hu, G. Wang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 422–425.