

Nukleophile aromatische Substitution

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201902216

Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201902216

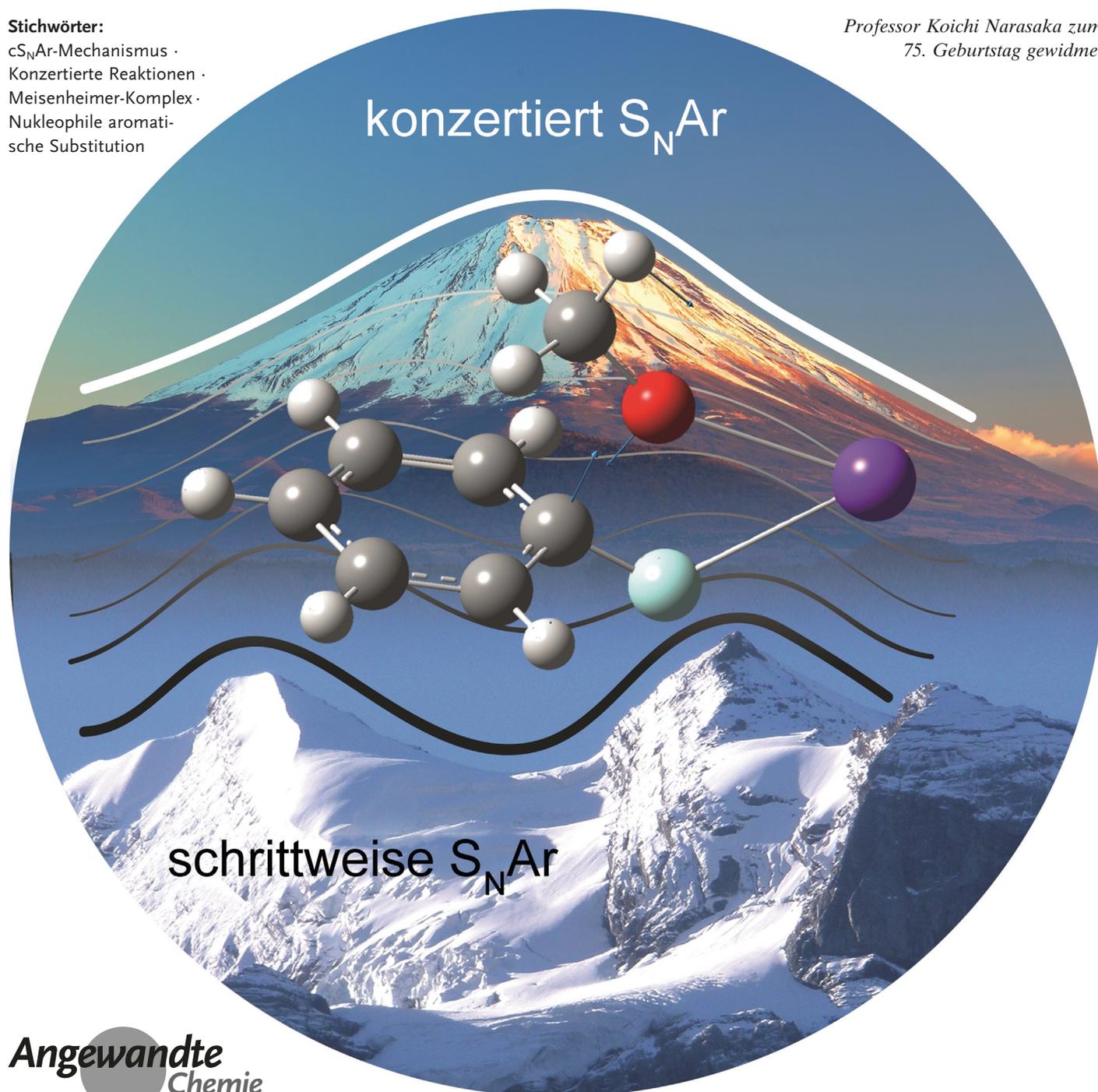
Konzertierte nukleophile aromatische Substitutionen

Simon Rohrbach⁺, Andrew J. Smith⁺, Jia Hao Pang⁺, Darren L. Poole, Tell Tuttle,^{} Shunsuke Chiba^{*} und John A. Murphy^{*}*

Stichwörter:

cS_NAr-Mechanismus ·
Konzertierte Reaktionen ·
Meisenheimer-Komplex ·
Nukleophile aromatische
Substitution

Professor Koichi Narasaka zum
75. Geburtstag gewidmet



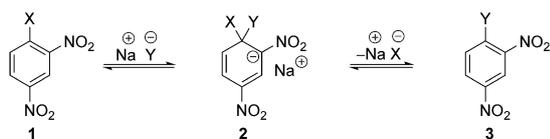
Jüngste Entwicklungen in der experimentellen und theoretischen Chemie haben zur Identifizierung einer schnell wachsenden Klasse von nukleophilen aromatischen Substitutionsreaktionen geführt, die einem konzertierten Mechanismus (cS_NAr) folgen, und nicht dem klassischen, zweistufigen S_NAr -Mechanismus. Während klassische S_NAr -Reaktionen auf die substantielle Aktivierung des aromatischen Ringes durch elektronenziehende Substituenten angewiesen sind, ist eine solche Aktivierung für den konzertierten Reaktionsverlauf nicht zwingend nötig.

1. Aromatische Substitutionen

Substitutionsreaktionen an aromatischen Ringen spielen eine zentrale Rolle in der organischen Chemie. Neben der üblicherweise angetroffenen elektrophilen aromatischen Substitution,^[1] beinhalten andere Mechanismen die nukleophile aromatische Substitution (S_NAr),^[2,3] die klar andersartigen und dennoch verwandten S_NArH - und indirekten nukleophilen Substitutionen,^[4] Substitutionen über Arin-Zwischenstufen,^[5,6] radikalische Mechanismen wie die elektronentransferbasierten $S_{RN}1$ -Reaktionen^[7] und basegetriebene homolytische aromatische Substitutionen (BHAS),^[8] sigmatrope Umlagerungen,^[9] Substitutionen durch Deprotonierung des Arens (gerichtete Metallierung),^[10] das breite Spektrum an metallorganischen Mechanismen^[11,12] und S_N1 -Reaktionen.^[13] All diese Bereiche der Chemie sind zu weitläufig, als dass eine umfassende Behandlung möglich wäre, weshalb wir hier nur einige zentrale Übersichtsartikel oder neue Publikationen zitieren wollen. Unter den oben genannten Reaktionstypen haben die S_NAr -Reaktionen viel Aufmerksamkeit erhalten, da erkannt wurde, dass manche dieser Reaktionen einem konzertierten (cS_NAr)^[14,15] anstatt dem klassischen, zweistufigen Mechanismus folgen.

1.1. Die klassische nukleophile aromatische Substitution

Nukleophile aromatische Substitutionen wurden mindestens seit den 1870er Jahren studiert.^[16–18] Der seit langem anerkannte Mechanismus^[4,5] – dargestellt in Schema 1 für das Dinitroaren **1** – umschreibt einen zweistufigen Prozess mit einem Meisenheimer-Intermediat **2**. In diesen Substitutionsreaktionen ist das Aren durch elektronenziehende Substituenten in der *ortho*- oder *para*-Position – relativ zur Position der Substitution – stark aktiviert, wobei die Nitrogruppe der bevorzugte Substituent dafür ist. Terrier schrieb in seinem



Schema 1. Der klassische, zweistufige S_NAr -Reaktionsmechanismus.

Aus dem Inhalt

1. Aromatische Substitutionen	16519
2. Beiträge aus der Quantenchemie	16522
3. Fluordeoxygenierung von Phenolen und Derivaten	16525
4. Aminodesoxygenierung von Phenolderivaten	16526
5. Hydride als Nukleophile	16527
6. P-, N-, Si- und C-Nukleophile	16529
7. Organische Umlagerungen über spiro-Strukturen: Intermediat oder Übergangszustand?	16531
8. Newman-Kwart-Reaktionen und verwandte Umlagerungen	16533
9. Schwefel-Nukleophile	16533
10. Hypervalente Iodoniumsubstrate	16535
11. Reaktionen von Arendiazoniumsalzen	16536
12. Reaktionen von Metallnukleophilen mit fluorierten Arenen	16536
13. Eine aktualisierte Perspektive zur Prävalenz von cS_NAr -Reaktionen	16537
14. Zusammenfassung und Ausblick	16538

[*] S. Rohrbach,^[†] A. J. Smith,^[†] Prof. Dr. T. Tuttle, Prof. Dr. J. A. Murphy
Department of Pure and Applied Chemistry, University of Strathclyde
295 Cathedral Street, Glasgow, G1 1XL (Großbritannien)
E-Mail: tell.tuttle@strath.ac.uk
john.murphy@strath.ac.uk

J. H. Pang,^[†] Prof. Dr. S. Chiba
Division of Chemistry and Biological Chemistry, School of Physical
and Mathematical Sciences, Nanyang Technological University
Singapore 637371 (Singapur)
E-Mail: shunsuke@ntu.edu.sg

Dr. D. L. Poole
GlaxoSmithKline Medicines Research Centre
Gunnels Wood Road, Stevenage, SG1 2NY (Großbritannien)

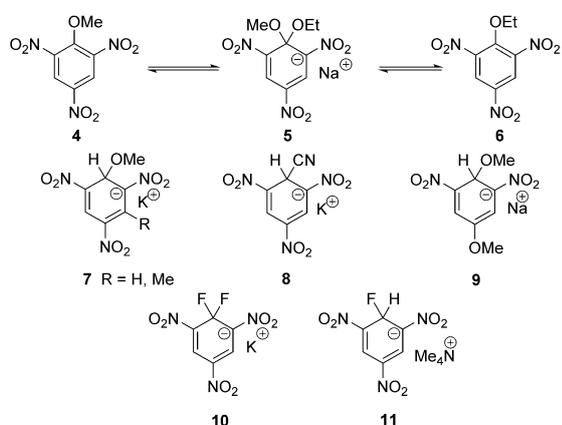
[†] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

Die Identifikationsnummern (ORCID) der Autoren sind unter
<https://doi.org/10.1002/ange.201902216> zu finden.

© 2019 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.

hervorragendem Buch von 2013 über S_NAr -Reaktionen,^[3] dass „konzertierte Reaktionen die Ausnahme sind und nicht die Regel“ und „es wenig Zweifel daran gibt, dass die meisten aktivierten S_NAr -Reaktionen dem früh erkannten Additions-Eliminierungs-Mechanismus folgen“.

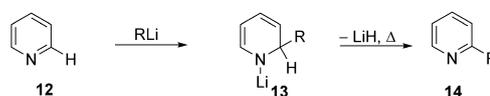
Beispiele, in denen Intermediate isoliert wurden, dienen als Beweise für einen zweistufigen Mechanismus. Wie im Übersichtsartikel von Bunnett und Zahler^[2] von 1951 festgehalten ist, konnten bei einer Reihe von Reaktionen Intermediate isoliert werden (Schema 2). In seinen wegweisenden Studien^[19] isolierte Meisenheimer ein gemeinsames Intermediate **5** der Reaktion des Methylethers **4** mit NaOEt und der Reaktion von NaOMe mit dem Ethylether **6**. Dieses Intermediate konnte dann durch Ansäuern in eine Mischung der beiden Ausgangsstoffe zersetzt werden. Ähnliche Addition-sintermediate, wie z. B. **7–11**, die gemeinhin als Meisenheimer-Intermediate bezeichnet werden, sind weit verbreitet in



Schema 2. Einige bekannte Meisenheimer-Intermediate.

der organischen Chemie; gute Übersichtsartikel sind hierzu verfügbar.^[20]

Nukleophile aromatische Substitutionen werden oft an Pyridinen, Pyrimidinen und verwandten Heteroaromaten ausgeführt und sind vor allem wichtig in der Medizinal- und Agrarchemie. Wenn gute Abgangsgruppen vorhanden sind, konnten Intermediate solcher Substitutionsreaktionen bis jetzt nicht isoliert werden, wohingegen die Isolierung von Intermediaten im Fall schlechter Abgangsgruppen möglich ist. Extremfälle solcher Intermediate sind die resultierenden Salze der Addition von Organolithium-Reagenzien an Pyridine wie **12**. Die resultierende Struktur **13** eliminiert beim Erhitzen LiH und bildet das substituierte Pyridin (Schema 3).^[21–23] Die Bildung und Isolierung solcher Intermediate hängt von der Fähigkeit der Ringsubstituenten ab, negative Ladung zu stabilisieren, sowie vom pK_a -Wert der konjugierten Säuren des angreifenden Nukleophiles und der Abgangsgruppe.



Schema 3. Addition von Organolithium-Reagenzien an Pyridine gefolgt von einer Rearomatisierung.

Unterstützende Hinweise auf die nukleophile Natur des Substitutionsmechanismus kommen von Hammett-Korrelationsstudien, wo häufig deutlich positive Werte für ρ -Werte des geschwindigkeitsbestimmenden Reaktionsschrittes gefunden werden. Vorsicht ist jedoch geboten, wenn ρ -Werte unterschiedlicher Reaktionsserien direkt verglichen werden, da diese Werte temperaturabhängig sind.



Simon Rohrbach erhielt seinen Master in Organischer Chemie an der Universität Bern, bevor er sich der Forschungsgruppe von Prof. John A. Murphy an der University of Strathclyde anschloss. Seine Forschungen betreffen die Anwendung experimenteller und quantenchemischer Ansätze, um neue Methoden zu entwickeln und komplexe Reaktionsmechanismen aufzuklären.



Jia Hao Pang schloss sein Studium 2016 an der Nanyang Technological University (NTU) in Singapur ab, bevor er seine Doktorarbeit im Labor von Shunsuke Chiba an der NTU antrat. Seine Forschung gilt der Chemie der Hauptgruppenmetallhydride.

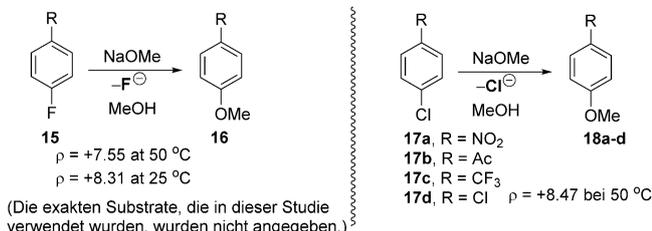


Andrew Smith erhielt 2015 seinen MChem in Chemie von der University of Strathclyde, bevor er seine Doktorarbeit bei Prof. John Murphy in Strathclyde begann. Seine Forschungen gelten den Reaktionswegen in reduzierenden Systemen.



Darren Poole schloss 2014 seinen DPhil an der University of Oxford bei Prof. Timothy Donohoe ab und wechselte anschließend in die Synthesechemie bei GSK, wo er 2018 wissenschaftlicher Leiter und GSK Associate Fellow wurde. Sein Interesse gilt der Anwendung neuer Techniken in der Medizinalchemie.

Von Miller publizierte^[24,25] Beispiele (Schema 4) zeigen, dass im geschwindigkeitsbestimmenden Reaktionsschritt erhebliche negative Ladung am Ring angesammelt wird. Tatsächlich weisen die Beispiele in Schema 4 ausgesprochen hohe ρ -Werte auf, und generell wird angenommen, dass die ρ -Werte für viele S_NAr -Reaktionen im Bereich zwischen +3 und +5 liegen.



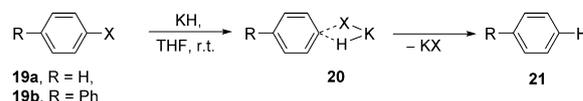
Schema 4. Millers Hammett-Korrelationsstudien.

Eine genauere Betrachtung der von Miller ausgewählten Substrate ist aufschlussreich. Die Serie **17a–d** umfasst vier Beispiele mit $R = \text{NO}_2$, Ac, CF_3 und Cl. Während NO_2 und Ac Substituenten sind, die negative Ladung durch Resonanz stabilisieren können, ist dies offensichtlich nicht möglich mit CF_3 und Cl, welche mit unterschiedlichem Ausmaß nur induktiv zur Stabilisierung beitragen können. Millers Hammett-Analyse zeigte,^[25] dass die vier Substrate eine exzellente Korrelation mit dem σ^* -Parameter der Substituenten aufweisen, was einen gemeinsamen Reaktionsmechanismus nahelegt.

1.2. Konzertierte nukleophile aromatische Substitution (cS_NAr): frühe Entwicklungen

In der Literatur wurde der zweistufige S_NAr -Reaktionsmechanismus bislang als der Normalfall angesehen, trotz Reaktivitäten wie dem von Miller untersuchten Substrat **17d** und obwohl nach und nach auch andere Anomalitäten erkannt wurden. All diese Studien führten schließlich zum jüngst publizierten Bericht von Jacobsen et al.,^[14] der unsere Wahrnehmung der Häufigkeit von cS_NAr -Reaktionen verändert hat. Dieser Bericht wird später im Abschnitt 13 diskutiert. Die in der Folge erwähnten Berichte werden wegen ihrer Bedeutung bezüglich cS_NAr -Reaktionen diskutiert.

Ein sehr frühes Beispiel war die Arbeit von Pierre et al.,^[27] der in einer einzelnen Publikation aus dem Jahr 1980 die Reaktion von KH mit Arylhalogeniden untersuchte. Dieser Bericht beinhaltete lediglich die Hydridodehalogenierung von Substraten **19** in THF als Lösungsmittel (Schema 5). Auch wenn keine detaillierten mechanistischen Untersuchungen der Reaktionen vorgenommen wurden, waren die Beobachtungen aufschlussreich.



Schema 5. Der von Pierre et al.^[27] vorgeschlagene konzertierte S_NAr -Reaktionsmechanismus.

Indem sie die Experimente mit KH in $[\text{D}_8]\text{THF}$ ausführten, konnten Pierre et al. zeigen, dass das substituierte Wasserstoffatom tatsächlich von KH stammt. Sie waren auch in der Lage, einen Benzin-Mechanismus auszuschließen, da kein H_2 gebildet wurde. Die Reaktivitätsreihenfolge war $\text{ArI} > \text{ArBr} > \text{ArCl} > \text{ArF}$, was die Umkehrung der Reihenfolge ist, die üblicherweise für S_NAr -Reaktionen gefunden wird. Da die Reaktion in der Abwesenheit von aktivierenden Substituenten, wie etwa einer Nitrogruppe, ablief, schlugen die Autoren einen konzertierten Mechanismus mit einem 4-gliedrigen Übergangszustand vor. Zum Zeitpunkt dieser Studie waren jedoch quantenchemische Modelle noch nicht einfach zugänglich, die diesen Vorschlag hätten untermauern können. Vielleicht weil diese Reaktion so außergewöhnlich erschien oder, was wahrscheinlicher ist, weil es die einzige Publikation dieser Autoren



Tell Tuttle promovierte 2004 bei Prof. Elfi Kraka und Prof. Dieter Cremer an der Universität Göteborg. Er begann seine unabhängige Karriere 2007 und ist derzeit Professor für theoretische Chemie an der University of Strathclyde. Seine Forschung gilt dem Einsatz computergestützter Methoden zur gezielten Entdeckung neuer Reaktivitäten und Funktionsmaterialien.



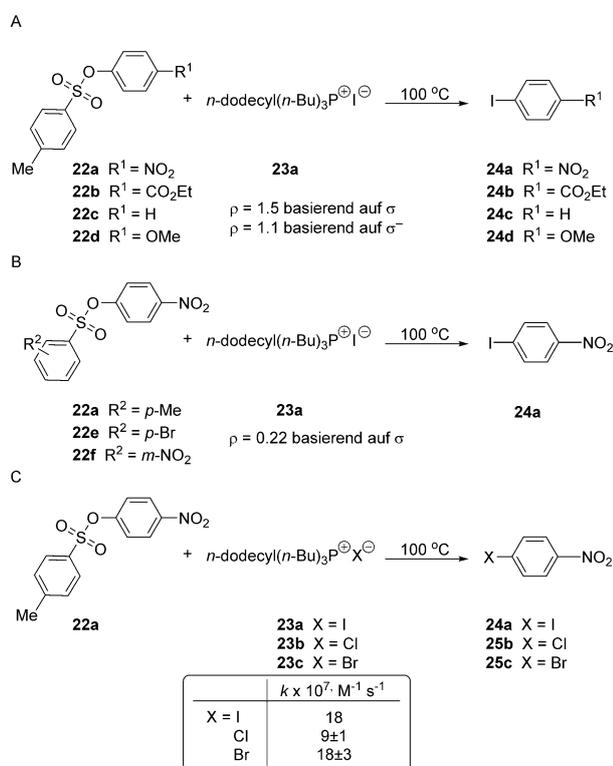
Shunsuke Chiba promovierte 2006 bei Prof. Koichi Narasaka an der Universität Tokio. 2007 begann er seine selbstständige Karriere an der Nanyang Technological University in Singapur, wo er derzeit Professor für Chemie ist. Seine Forschungsgruppe befasst sich mit der Entwicklung von Methoden im Bereich der Synthesechemie und Katalyse.



John Murphy wurde in Dublin geboren und studierte an der University of Dublin und der University of Cambridge. Nach Fellowships in Alberta und Oxford wurde er als Dozent und dann als Reader an die University of Nottingham berufen. Seit 1995 ist er Merck-Pauson-Professor an der University of Strathclyde. Seine Forschungen liegen in den Bereichen Reaktionsmechanismen und Synthese.

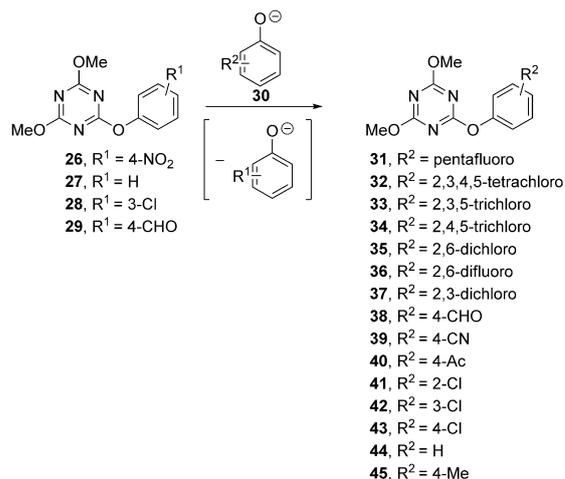
auf diesem Gebiet war und nicht auf Englisch verfasst wurde, erhielt die Studie wenig Aufmerksamkeit. Dennoch kündigte diese Studie eine Vielzahl weiterer Entwicklungen an – wir werden später auf dieses Beispiel zurückkommen.

Eine ebenfalls frühe Studie, die auf eine konzertierte nukleophile aromatische Substitution hinweist, stammt von Fry und Pienta aus dem Jahr 1985^[28] und behandelt mechanistische Ausführungen basierend auf Hammett-Korrelationen. In kinetischen Studien nukleophiler aromatischer Substitutionen der Arylsulfonatgruppe in **22** durch Halogenide in den Dodecyltributylphosphonium-Salzen **23** (Schema 6) für eine Reihe unterschiedlicher R¹-Substituenten ergaben Hammett-Diagramme gute lineare Korrelationen mit ρ -Werten von +1.5 und +1.1 für σ bzw. σ^- (Schema 6A). Der Einfluss der R¹-Substituenten auf die Reaktionsgeschwindigkeit war wesentlich geringer als in vielen S_NAr-Beispielen aus der Literatur. Tatsächlich war unter den untersuchten Substraten auch **22d** (R¹ = OMe), das offensichtlich keine Stabilisierung der negativen Ladung bietet, die sich in einem Meisenheimer-Intermediat am aromatischen Ring aufbaut. Die Reaktionsserie zeigte auch eine schwache Abhängigkeit des Übergangszustandes vom R²-Substituenten in der Abgangsgruppe (Schema 6B, $\rho = +0.22$). Die Ähnlichkeit der Reaktionsgeschwindigkeiten für verschiedene Halogenide (Schema 6C) schließt einen S_{RN}1-Mechanismus aus, da die verschiedenen Halogenid-Redoxpotentiale einen substantiellen Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit hervorrufen würden. In ihrer Schlussfolgerung vermieden es die Autoren jedoch, sich auf einen bestimmten Reaktionsmechanismus festzulegen.



Schema 6. Einige Beispiele von S_NAr-Reaktionen mit niedrigen ρ -Werten für die Hammett-Korrelation.

Williams et al. berichteten über eine Anzahl nukleophiler aromatischer Substitutionen mit konzertiertem Mechanismus für die 1,3,5-Triazine **26–29**.^[29–32] Sie beobachteten, dass die Reaktionen verschiedener Phenolate, wie z. B. **26** (Schema 7),^[29,30] eine lineare Beziehung im Brønsted-Diagramm über ein breites Intervall um den pK_{ArOH}-Wert der konjugierten Säure der Abgangsgruppe (4-Nitrophenol) herum aufweisen. Die Abwesenheit einer Krümmung in der Freie-Energie-Beziehung legte nahe, dass zwischen Beispielen mit stark elektronenziehenden und schwach elektronenabstoßenden Gruppen keine Änderung des Mechanismus auftritt, was mit einem konzertierten Reaktionsablauf im Einklang ist.

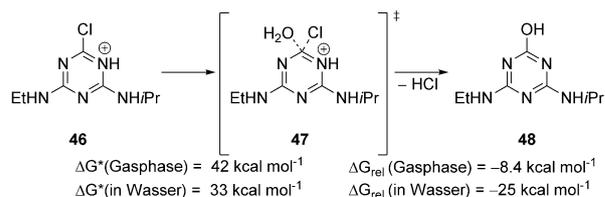


Schema 7. Substitutionen an Aryloxy-substituierten 1,3,5-Triazinen.

Derselbe 1,3,5-Triazinkern mit Aryloxy- und Pyridin-Abgangsgruppen wurde auch in Aminolysereaktionen mit verschiedenen Aminen untersucht.^[29,30] Hammett-Diagramme für die Reaktion mit Morpholin ($\rho = +1.65$) und *N,N*-Dimethylaminopyridin ($\rho = +0.82$) wurden erstellt, und eine detaillierte Diskussion führte die Autoren zum Schluss, dass die Reaktion einem konzertierten Mechanismus folgt. Diese präzisen Arbeiten trugen dazu bei, dass konzertierte nukleophile aromatische Substitutionen mehr Aufmerksamkeit fanden.

2. Beiträge aus der Quantenchemie

Quantenchemische Methoden wurden verwendet, um die zu obiger Studie verwandte Hydrolyse von protonierten Chlortriazinen wie z. B. **46** (Schema 8) zu untersuchen, welche

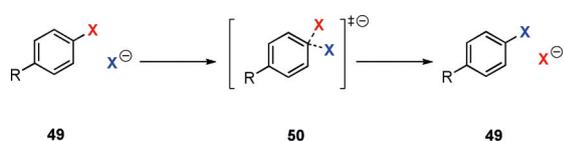


Schema 8. Hydrolyse protonierter Triazine.

in der Agrarchemie von Bedeutung sind. Es war nicht möglich, ein Meisenheimer-Intermediat zu identifizieren, weder in der Gasphase noch in Wasser, was nahelegte, dass diese Reaktionen konzertiert ablaufen. Die nötige Aktivierungsenergie war jedoch hoch, zumindest mit einem neutralen Wassermolekül als Nukleophil.

Tatsächlich spielten quantenchemische Studien der letzten 30 Jahre eine wichtige Rolle, um die konzertierte Natur von cS_NAr -Reaktionen zu bestätigen. In allen Studien, die in der Folge genannt werden, wurden die Strukturen mit DFT-Methoden optimiert, wenn nicht anders vermerkt. Wir fassen nun einige quantenchemische Resultate zusammen, die einen cS_NAr -Mechanismus nahelegen und werden auch später weitere Beispiele anfügen, wo angebracht.

Nukleophile aromatische Substitutionen zwischen Halogeniden in der Gasphase wurden von Glukhovtsev et al.^[34] quantenchemisch analysiert (Schema 9). Die Austauschreak-



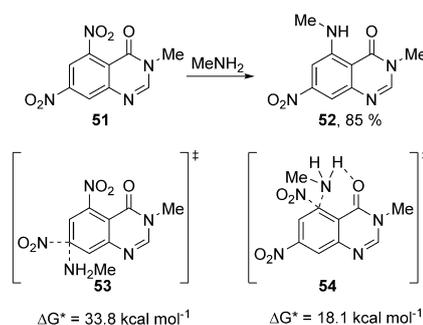
Schema 9. Quantenchemische Untersuchungen der Identitätssubstitutionen.

tionen von **49** mit dem entsprechenden Halogenid X^- (Cl, Br, I) verlaufen alle über einen Meisenheimer-ähnlichen Übergangszustand **50**. Ein Intermediat wurde nicht gefunden. Für die Anlagerung des Fluorids an Fluorbenzol oder des Chlorids an 2,4-Dinitrochlorbenzol oder Picrylchlorid (2,4,6-Trinitrochlorbenzol) wurde hingegen Meisenheimer-Intermediate beobachtet. Diese Studie wurde von Uggerud et al.^[35] auf Nukleophile aus der zweiten (NH_2^- , OH^- , F^-), dritten (PH_2^- , SH^- , Cl^-) und vierten (AsH_2^- , SeH^- , Br^-) Reihe ausgedehnt. Zusätzlich wurde eine breitere Reihe von R-Gruppen berücksichtigt. Ein Meisenheimer-Intermediat konnte für alle drei Nukleophile aus der zweiten Reihe beobachtet werden, mit Substituenten von $-NH_2$ bis $-NO_2$ (für beide Nukleophile, NH_2^- und F^-) sowie für Substituenten von $-H$ bis $-NO_2$ für OH^- als Nukleophil. Für einige Nukleophile aus der dritten und vierten Reihe wurde ein konzertierter Mechanismus berechnet. Generell wurde ein konzertierter Mechanismus für die elektronenreicheren aromatischen Systeme vorhergesagt. Demgegenüber wurde ein zweistufiger Mechanismus mit einem Meisenheimer-Intermediat bevorzugt, wenn elektronenziehende Gruppen an den aromatischen Ring angefügt wurden.

Aufbauend auf den oben erwähnten Halogenid-Austauschreaktionen, berichteten Sun und DiMaggio über Fluordechlorierungen- und Fluordenitrierungen an Chloraromaten und Nitroaromaten in DMSO.^[36] Für die Fluordenitrierung wurden quantenchemische Studien unternommen. *para*-Substituierte Nitroaromate wurden analysiert und nach Hammett-Parameter des Substituenten aufgelistet. Es wurde festgestellt, dass die Reaktion für Substituenten mit Hammett-Parameters $\sigma^- \leq 0$ (d.h. mit $-H$ oder stärker elektronenabstoßenden Substituenten) nach einem konzertierten

Mechanismus mit Meisenheimer-ähnlichem Übergangszustand abläuft.

Goel et al.^[37] berichteten über die nukleophile Umlagerung von Nitrogruppen in 5,7-Dinitrochinazolin-4-on **51** durch Methylamin als Nukleophil. Ihre quantenchemische Studie basierte auf einer experimentellen Untersuchung, in der beobachtet wurde, dass die Reaktion regioselektiv ist bezüglich der Substitution der Nitrogruppe in *peri*- gegenüber der Nitrogruppe in *para*-Position (relativ zur Carbonylgruppe) und das Reaktionsprodukt **52** in 85 % Ausbeute ergibt (Schema 10). In dieser experimentellen Studie schlugen die

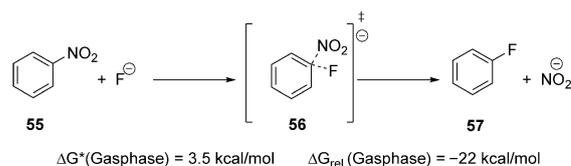


Schema 10. Konzertierte Substitutionen in 5,7-Dinitrochinazolin-4-on **51**.

Autoren vor, dass die Reaktion über einen σ -Komplex abläuft, aber keine Hinweise auf die Existenz dieses Komplexes wurden dargelegt. Als Goel et al. den vermuteten σ -Komplex später mit DFT-Rechnungen zu identifizieren versuchten, konnten sie keine stabile Struktur finden.^[37] Für die *para*- und *peri*-Substitutionen wurde die Aktivierungsenergie der konzertierten Substitution der Nitrogruppe über die Übergangstrukturen **53** und **54** zu 33.8 bzw. 18.1 kcal mol⁻¹ berechnet. Der Grund für die Regioselektivität liegt in der Wasserstoffbrücke zwischen dem Amin und der Carbonylgruppe im Übergangszustand der *peri*-Substitution, welche stark genug ist, um das Methylamine von der sterisch eigentlich besser zugänglichen *para*-Position wegzuleiten.

Der Einfluss des Mediums auf S_NAr -Reaktionen wurde ebenfalls ausführlich untersucht. Die Umlagerungsreaktion (Schema 11) der Nitrogruppe in Nitrobenzol **55** durch Fluorid in der Gasphase wurde sowohl experimentell als auch theoretisch von Riveros et al.^[39] untersucht. Das DFT-Modell sagt voraus, dass die Reaktion einem konzertierten Mechanismus folgt und eine äußerst niedrige Aktivierungsenergie aufweist.

Der Einfluss expliziter Solvatisierung und Kationen auf die Umlagerung der Nitrogruppe in Nitrobenzol durch



Schema 11. Vorhersage einer äußerst niedrigen Aktivierungsenergie für die Substitution in der Gasphase.

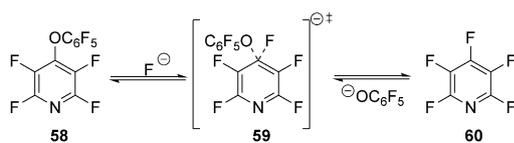
Fluoride wurde von Park und Lee^[40] mit einem gründlichen quantenmechanischen Modell untersucht. Die Berücksichtigung expliziter Solvatisierung (zwei Wassermoleküle) und unterschiedlicher Kationen führte zum gleichen konzertierten Mechanismus, der wie oben erwähnt bereits von Riveros et al.^[39] für die Reaktion in der Gasphase vorhergesagt wurde.

Die Regioselektivität der Umlagerung von Halogenid-abgangsgruppen in polyhalogenierten Substraten wurde ausführlich mit quantenchemischen Methoden studiert. 1999 berichteten Tanaka et al. über ihre Untersuchungen^[41] der Regioselektivität der Substitution von Pentafluornitrobenzol mit Ammoniak als Nukleophil und wie sich diese ändert, wenn das Lösungsmittel Hexan durch Nitromethan ersetzt wird. Diese Studien ergaben, dass die Substitution an der *para*-Position konzertiert und an der *ortho*-Position nach einem zweistufigen Mechanismus abläuft.

In den folgenden Jahren wurden umfassende quantenchemische Regioselektivitätsstudien unternommen. Perfluoraromaten und allgemein Perhalogenaromaten waren Gegenstand einer Reihe von Studien über selektive Substitutionsreaktionen mit Bedeutung für die Materialchemie, die Ligandenherstellung und Detoxifizierungsprogramme. Paleta et al. kombinierten experimentelle und theoretische Ansätze in ihrer Studie zum Pentafluorbiphenyl.^[42] Mit einer Reihe von N-, O- und S-Nukleophilen wurde die Regioselektivität der Substitution an 2,3,4,5,6-Pentafluorbiphenyl untersucht, und es wurde eine klare Selektivität für die Substitution des Fluorids in der *para*-Position relativ zur Phenylgruppe aufgezeigt. Die quantenchemischen Studien mit den Nukleophilen Ammoniak, solvatisiertem Lithiumfluorid [als LiF(Me₂O)] und solvatisiertem Lithiumhydroxid [als LiOH(Me₂O)] spiegelten die experimentell beobachtete Regioselektivität wider und zeigten, dass die Reaktion in allen Fällen nach einem konzertierten, einstufigen Mechanismus abläuft.

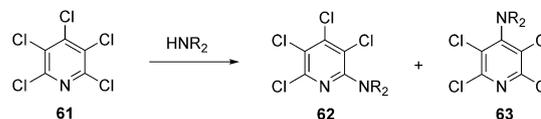
In einer kombinierten quantenchemischen und experimentellen Studie wurde gezeigt, dass die Substitutionsreaktionen von Pentafluorpyridin mit Phenolaten hauptsächlich am 4-Substituent des Pyridins abläuft.^[43,44] Für die erhaltenen Phenoxyypyridine wurden umfangreiche experimentelle Analysen unternommen, welche die Autoren zum Schluss kommen ließen, dass die Umlagerung des Fluorids in **60** mit dem Pentafluorphenolat (im Gegensatz zu anderen Nukleophilen) unnormal ist (Schema 12). Tatsächlich stützten semiempirische quantenchemische Studien (PM3) einen konzertierten Mechanismus.

Einem früheren Modell zur Bestimmung der Substitutionsposition in Pentafluoraromaten folgend,^[45] unternahmen Brink und ein AstraZeneca-Team mit Svensson, Liljenberg et al.^[46,47] Vorhersagen der Regioselektivität von S_NAr-Reaktionen basierend auf der Stabilität des Meisenheimer-Intermediats.



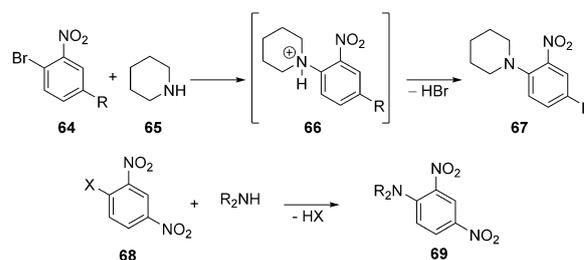
Schema 12. Vorschlag eines konzertierten Mechanismus für die Umlagerung mit Pentafluorphenolat.

termediats. Dementsprechend adressierte ihr Modell ausschließlich den klassischen, zweistufigen Mechanismus. In ihren quantenchemischen Studien konnten jedoch solche Intermediate nicht lokalisiert werden, wenn gute Abgangsgruppen wie Chlorid oder Bromid (wie z. B. in **61**, Schema 13) vorhanden waren, was einen konzertierten Reaktionsmechanismus in diesen Fällen nahelegte.



Schema 13. In quantenchemischen Studien der Umlagerung an Pentachloropyridinen konnten keine Meisenheimer-Intermediate gefunden werden.

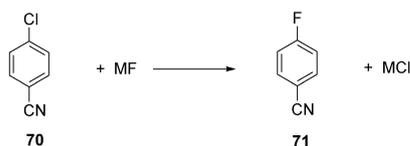
Ein deskriptorbasiertes Modell zur Vorhersage der relativen Reaktivität und Regioselektivität in S_NAr-Reaktionen wurde von Stenlid und Brinck eingeführt.^[48] Im Gegensatz zu den oben erwähnten Selektivitätsmodellen beruht dieser Deskriptor ausschließlich auf dem elektronischen Grundzustand des aromatischen Substrats. Folglich kann dieser auch auf S_NAr-Reaktionen angewendet werden, welche nicht nach einem schrittweisen Mechanismus über ein Meisenheimer-Intermediat ablaufen, wie z. B. die Reaktion zwischen **64** und Piperidin **65** (Schema 14). Die Serie deckte Beispiele von R =



Schema 14. Von Stenlid und Brinck untersuchte konzertierte Substitutionsreaktionen.^[48]

NH₂ bis R = NO₂ ab, wobei die Geschwindigkeitskonstanten dieser Beispiele aus früheren Publikationen bereits bekannt waren. Eine befriedigende Korrelation zwischen diesen Konstanten und dem neu eingeführten Deskriptor wurde gefunden. Die Beobachtung,^[48] dass nach dem quantenchemischen Modell die Reaktion von **68** mit sekundären Aminen einem konzertierten S_NAr-Mechanismus folgt, wurde mit umfassenden experimentellen Studien von 1-X-2,4-Dinitrobenzol mit einer Serie sekundärer Amine verbunden.^[49]

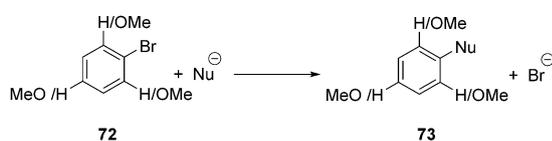
Pliego und Piló-Veloso^[50] untersuchten den Einfluss von Ionenpaarung, expliziter Hydratisierung und Lösungsmittelpolarität auf die Fluordechlorierung von 4-Chlorbenzonitril **70** (Schema 15). Das quantenchemische Modell sagte voraus, dass diese Reaktion einem konzertierten Mechanismus folgt. Durch Variieren der Lösungsmittelpolarität wurde festgestellt, dass es für ein gegebenes Fluoridsalz MF ein Lösungsmittel mit idealer Polarität gibt, welches die Dissoziati-



Scheme 15. Studien des Effekts der Ionenpaarung, expliziter Hydratisierung und Lösungsmittelpolarität auf die Fluoridechlorierungsreaktion.

on des Ionenpaares ermöglicht, während das Fluoridanion so wenig wie möglich solvatisiert wird.

In einem neueren Beitrag untersuchten Silva und Pliego S_NAr -Reaktionen an Brombenzol und *ortho*-, *meta*- oder *para*-Methoxybrombenzol mit verschiedenen Nucleophilen mit quantenchemischen Methoden in der Gasphase und in Lösung (Schema 16). Ein konzertierter Mechanismus wurde

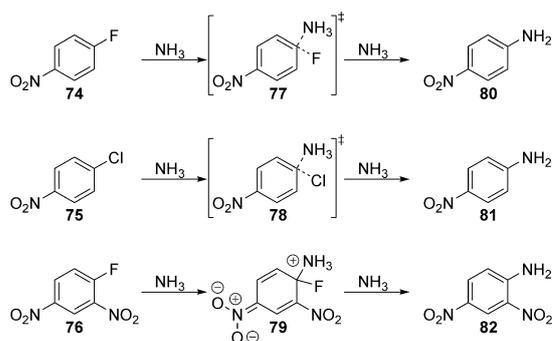


Scheme 16. Substitutionsreaktionen von Brombenzolen.

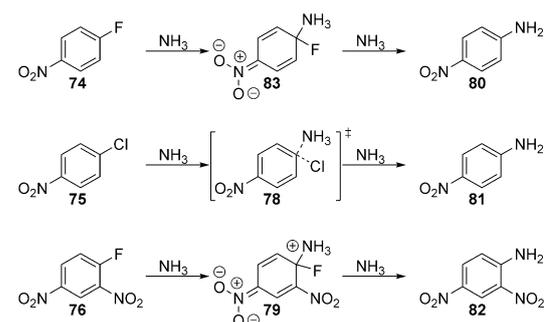
für den Angriff des Hydroxid-, Cyanid- und Methoxid-Nucleophils an Brombenzol in der Gasphase gefunden (wobei die Übergangszustandsenergie für die Reaktion des Cyanids mit $\Delta G^* = 27.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ hoch war). Unter Berücksichtigung von Lösungsmittelleffekten in den Berechnungen erwiesen sich alle drei Reaktionen als kinetisch weniger bevorzugt (z. B. Hydroxid in DMSO: $\Delta G^* = 29.3 \text{ kcal mol}^{-1}$; in MeOH: $\Delta G^* = 37.8 \text{ kcal mol}^{-1}$. Diese Barrieren sind markant höher als in der Gasphase $\Delta G^* = 1.6 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Keine Änderung im Mechanismus wurde jedoch erwähnt, wenn von der Gasphase zu einem Modell mit einer Lösungsphase gewechselt wurde. Interessanterweise beobachteten die Autoren eine niedrigere Aktivierungsenergie für die Reaktion des *meta*-Methoxybrombenzols mit Methoxid oder Cyanid als Nucleophil (z. B. $\Delta G^* = 25.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ für *m*-Methoxybrombenzol mit Methoxid in DMSO vs. $\Delta G^* = 27.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ für Brombenzol mit dem gleichen Nucleophil und dem gleichen Lösungsmittel).

Die Auswirkungen der Solvatisierung auf S_NAr -Reaktionen in flüssigem Ammoniak und in der Gasphase wurden von Moors et al. mit einer Kombination von Metadynamik- und Kommitter-Analyseverfahren untersucht.^[52] Sie fanden, dass in der Gasphase die Reaktion des 4-Nitrofluorbenzols **74** über einen Übergangszustand **77** nach einem konzertierten Mechanismus abläuft, in Lösung jedoch über einen intermediären Meisenheimer-Komplex **83** (Schema 17 und 18). Für 4-Nitrochlorbenzol **75** verlief die Reaktion nach einem konzertierten Mechanismus über einen Übergangszustand **78** sowohl in der Gasphase als auch in Lösung, und für 2,4-Dinitrofluorbenzol **76** erfolgte die Reaktion über ein Meisenheimer-Intermediat **79** sowohl in der Gasphase als auch in Lösung.



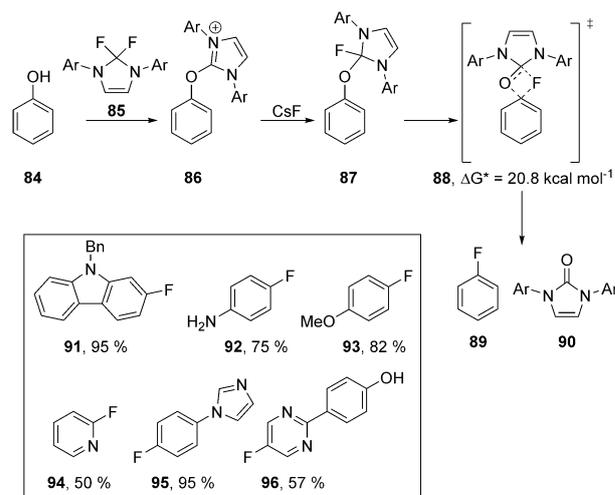
Scheme 17. Gasphasenreaktivität des Ammoniaks als Nucleophil.



Scheme 18. Reaktivität in Lösung mit Ammoniak als Nucleophil.

3. Fluorideoxygenierung von Phenolen und Derivaten

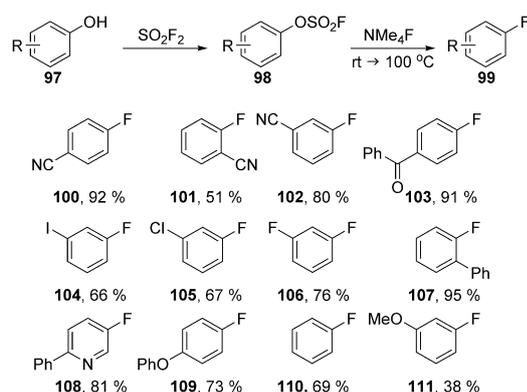
Fluorid spielte eine Hauptrolle in den wichtigen Studien^[53–56] von Ritter et al., die bereits über die Desoxyfluorierung von Phenol **84** mit PhenoFluor **85** berichtet hatten (Schema 19).^[53,54] Intermediate **87** (Ar=Ph) wurde unabhängig synthetisiert, dann den Reaktionsbedingungen ausgesetzt und lieferte schließlich das entsprechende Arylfluorid **89**.



Scheme 19. Ritters Studien^[53–56] der Deoxyfluorierung von Phenolen.

In DFT-Studien der Reaktion konnten nur ein einzelner Übergangszustand **114** beobachtet werden, der für einen konzentrierten Mechanismus charakteristisch ist. Ein starker primärer kinetischer $^{16}\text{O}/^{18}\text{O}$ -Isotopeneffekt (KIE) ($\text{KIE} = 1.08 \pm 0.02$) wurde beobachtet, was zeigt, dass die Spaltung der C-O-Bindung an dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt ist. Ein Hammett-Diagramm zeigt auch, dass sich der Mechanismus beim Übergang von elektronenarmen Phenolen zu elektronenreichen Phenolen ($\rho = +1.8$) nicht ändert, und weist darüber hinaus darauf hin, dass sich im Übergangszustand keine volle negative Ladung auf dem Ring ansammelt.^[56] Die Bildung des Harnstoff-Nebenprodukts ist zudem stark exergonisch, was die Reaktion vorantreibt. Diese Reaktionen weisen *spiro*-Übergangszustände auf, von denen weitere Beispiele später besprochen werden (Abschnitte 7 und 8).

In ähnlicher Form berichteten Sanford et al. über eine milde Desoxyfluorierung von Phenolen **97** über Arylfluorsulfonat-Intermediate **98**.^[57] Diese Umwandlung erwies sich als kompatibel mit elektronenziehenden *ortho*-, *meta*- oder *para*-Gruppen, konnte aber auch auf elektronisch neutrale und mäßig elektronenreiche Substrate angewendet werden und ergab die fluorierten Produkte **100–111** (Schema 20).



Schema 20. Beispiele der Desoxyfluorierung von Sanford et al.

Quantenchemische Daten weisen darauf hin, dass die Bildung des pentakoordinierten Sulfonats **113** durch die Anlagerung des Fluorids in **112** an Schwefel enthalpisch günstig ist und die Aktivierungsenthalpie für den Übergangszustand (ΔH^*) bei Raumtemperatur erreicht werden kann (Tabelle 1). Es wurde gezeigt, dass im Übergangszustand **114** die Bildung der C-F-Bindung und die Spaltung der C-O-Bindung

Tabelle 1: Enthalpieänderungen im Zusammenhang mit Abbildung 1.

Entry	R (in 112)	ΔH_{bind} [kcal mol ⁻¹]	ΔH^* [kcal mol ⁻¹]
1	CN	-4.1	13.2
2	CF ₃	-3.5	15.6
3	H	-1.7	20.8
4	Me	-1.3	22.2
5	OMe	-1.1	24.0

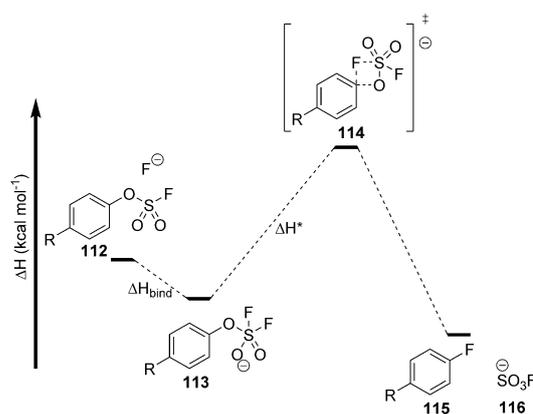
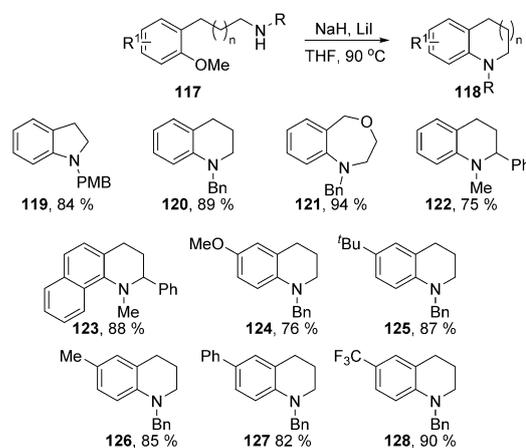


Abbildung 1. Energieprofil der Umwandlung von **112** zum Fluoraromat **115**.

konzentriert ablaufen und der Reaktionsmechanismus kein Meisenheimer-Intermediat beinhaltet (Abbildung 1).

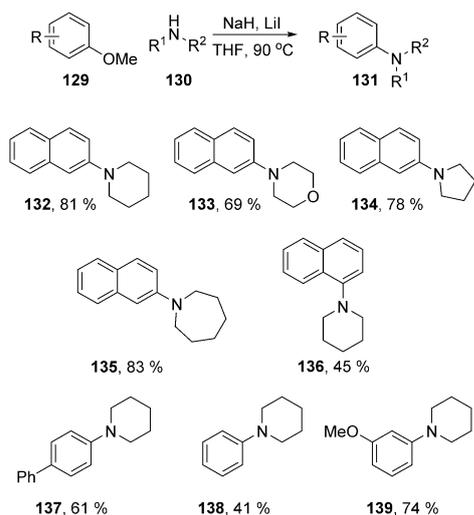
4. Aminodesoxygenierung von Phenolderivaten

Chiba et al. haben kürzlich über bemerkenswerte Reaktionen von Natriumhydrid/Lithiumiodid-Gemische berichtet. Einer der beschriebenen Reaktionstypen beinhaltete die nukleophile Aminierung von Methoxyaromaten **117** in intra- (Schema 21) und intermolekularen Prozessen (Schema 22).^[58] Dieses Protokoll war kompatibel mit elektronenschiebenden und elektronenziehenden Substituenten am Methoxyaromaten.



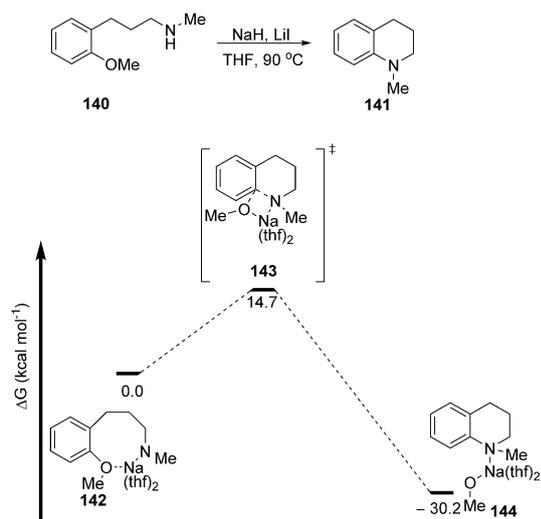
Schema 21. Intramolekulare nukleophile Aminierung von Methoxyaromaten.

Ein Hammett-Diagramm mit *para*-substituierten Methoxyaromaten **129** zeigte einen niedrigen ρ -Wert ($\rho = +1.99$). Die Vermutung eines konzentrierten Mechanismus wurde durch eine quantenchemische Analyse untermauert, bei der ein einziger Übergangszustand für die Umwandlung von **140** zu **141** unter Bildung einer partiellen negativen Ladung auf dem aromatischen Ring beobachtet wurde, was mit einem



Schema 22. Intermolekulare nukleophile Aminierung vom Methoxyaromaten.

cS_NAr -Prozess in Einklang ist ($\Delta G^\ddagger = 14.7 \text{ kcal mol}^{-1}$, Abbildung 2).



Schema 23. Sequentielle Substitution von Methoxyaromaten mit Aminen.

verlief die Reaktion in viel schlechteren Ausbeuten, und mit NaH allein wurde keine Reaktion beobachtet.

Das Reaktionsprotokoll ist bemerkenswert flexibel. Im Fall des Dimethoxysubstrats **148** erfolgt die Substitution zuerst an der 2-Position, um **149** zu ergeben. Das Produkt kann dann eine zweite Substitution mit einem anderen Amin durchlaufen, um **150** zu bilden. Auch im Fall des 3,5-Dimethoxypyridins **151** kann eine iterative Diaminierung erreicht werden. Für keines dieser zwei Beispiele wurden eine Hammett-Korrelation veröffentlicht, aber die Umlagerung an der nicht-aktivierten 3-Position eines Pyridins legt nahe, dass zumindest dieser Reaktionsschritt einem cS_NAr -Mechanismus folgt.

5. Hydride als Nukleophile

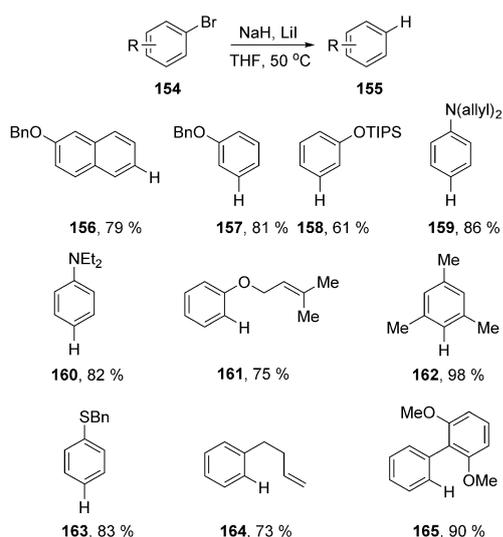
In jüngster Zeit wurden Entdeckungen im Zusammenhang mit konzertierten aromatischen Substitutionen gefunden, bei denen ein Hydrid als Nukleophil oder als Base vorkommt. Chiba et al. berichteten kürzlich über die Hydrodehalogenierung von Halogenaromaten **154** (Schema 24) durch ihr Natriumhydrid/Iodidsalz-Gemisch.^[61] Ohne die Zugabe des Iodidsalzes kann Natriumhydrid diese spezielle Funktion nicht ausführen.

Unter diesen Bedingungen wurden verschiedene Bromaromaten reduziert, wobei elektronenreiche und elektronenarme Substituenten gleichermaßen toleriert wurden. Quantenchemische Untersuchungen zeigen, dass die Reaktion stark exotherm ist und einen einzigen Übergangszustand **167** aufweist. Die Energiebarriere betrug $20.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ für diese konzertierte nukleophile aromatische Substitution

Abbildung 2. Freie-Energie-Profil für den Ringschluss des Natriumamids **142**.

Chibas Demethoxylierungsstudien basierten auf deprotonierten Aminen als Nukleophile. Für eine verwandte Demethoxylierung durch ein Hydroxycyclopentadienyliridiumhydrid-Nukleophil wurde von Kusumoto und Nozaki ebenfalls eine konzertierte nukleophile aromatische Substitution vorgeschlagen.^[59] Diese These wurde bislang aber noch nicht durch quantenmechanische Beweise bestätigt.

Chiba et al. dehnten ihr Protokoll basierend auf NaH und Salzadditiven auf weitere intermolekulare Umlagerungen aus.^[60] Beispielsweise wurde die Substitution der Methoxygruppe in 3-Methoxypyridin **145** (Schema 23) durch Piperidin **146** in hoher Ausbeute unter Verwendung von Natriumhydrid und LiI als Additiv erreicht. Mit NaI als alternatives Additiv



Schema 24. Hydrodehalogenierung durch ein Natriumhydrid/Iodid-Gemisch.

(Abbildung 3). Das Hammett-Diagramm der Reaktion von NaH und NaI, bei der Bromaromaten in THF bei 85 °C in die reinen Kohlenwasserstoffe umgewandelt werden, zeigt eine lineare Korrelation mit $\rho = +0.47$, was mit einem $\text{cS}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Prozess in Einklang ist.

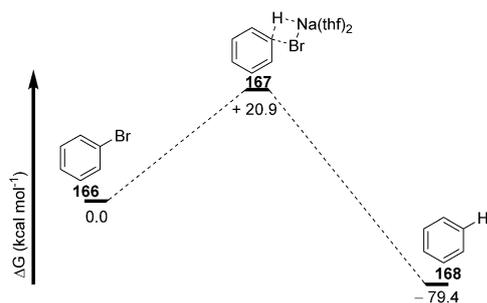
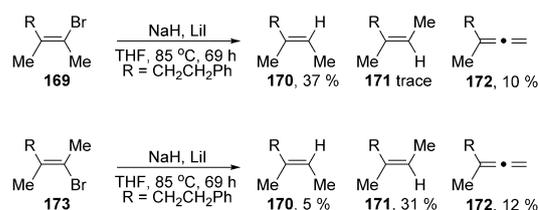


Abbildung 3. Freie-Energie-Profil für die Reaktion von Brombenzol mit einem solvatisierten Natriumhydrid-Monomer.

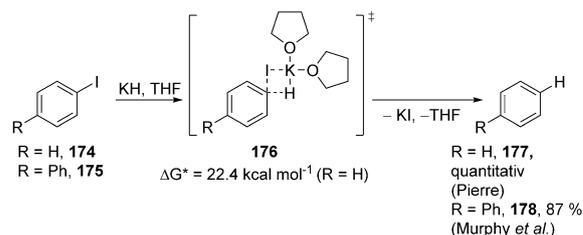
Da der $\text{cS}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Mechanismus durch die Wechselwirkung zwischen dem Hydriddonor und dem π^* -Orbital des aromatischen Rings beginnt, wurde vermutet, dass das Protokoll basierend auf dem Natriumhydrid/Iodid-Gemisch auch auf die Reduktion von Halogenalkanen anwendbar ist. Dies war tatsächlich der Fall, wobei sowohl für (*Z*)- als auch für (*E*)-Alkene **169** und **173** die Beibehaltung der Konfiguration im Hauptprodukt beobachtet wurde (Schema 25).^[61,62]

Murphy, Tuttle et al. berichteten vor kurzem über die lösungsmittelabhängige Rolle von Kaliumhydrid bei der Reduktion von Halogenaromaten.^[63] Pierre et al. hatte, wie oben erwähnt, bereits 1980 einen $\text{cS}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Mechanismus für diese Art der Dehalogenierung von Halogenaromaten vorgeschlagen.^[27] Damals wurde nachgewiesen, dass das an den Halogenaromaten abgegebene Wasserstoffatom vom KH stammte. Es wurde auch ein Benzin-Intermediat für diese Reak-



Schema 25. Hoher Grad der Beibehaltung der Konfiguration in der Hydriddehalogenierung von Vinylbromiden.

tionen ausgeschlossen, und der vorgeschlagene Mechanismus wurde auf der Grundlage der beobachteten Reaktivitätsreihenfolge ($\text{ArI} > \text{ArBr} > \text{ArCl}$) präsentiert. Diese Reihenfolge ist gerade umgekehrt zur üblichen Reaktivitätsreihenfolge von $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Reaktionen (Schema 26). Der Vorschlag von Pierre

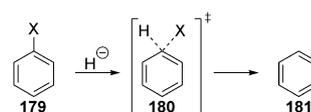


Schema 26. Unterstützung eines 4-gliedrigen Übergangszustandes in der Reaktion von Pierre.

war insofern revolutionär, als er vor der breiten Verfügbarkeit quantenchemischer Methoden gemacht wurde. In der Studie von Murphy, Tuttle et al. wurde der von Pierre vorgeschlagene konzertierte Mechanismus quantenmechanisch bestätigt und eine Gibbs-Energiebarriere von 22.4 kcal mol⁻¹ berechnet. Experimente, die in [*D*₈]THF durchgeführt wurden, zeigten auch, dass das H-Atom in **178** aus dem KH stammt und nicht vom Lösungsmittel. Damit konnte ein bereits von Pierre beschriebenes Resultat bestätigt werden. Murphy, Tuttle et al. zeigten zudem, dass in Benzol als Lösungsmittel überraschenderweise ein völlig anderer, elektronentransferbasierter Mechanismus eine wichtige Rolle bei der Reduktion von Halogenaromaten mit KH spielte.

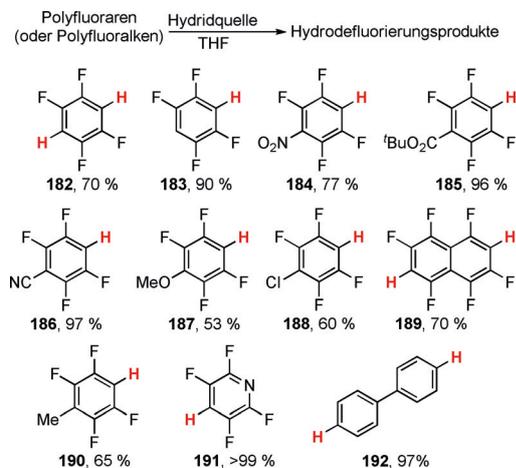
Quantenchemische Studien zur Hydridehalogenierung von Halogenaromaten durch $\text{cS}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Reaktionen wurden auch von Cramer et al. publiziert.^[64,65] In allen Fällen führte die Hydridaddition an die substituierte Stelle zu einer konzertierten Umlagerung des Halogenatoms über den Übergangszustand **180** (Schema 27).

Ogoshi et al. berichteten^[66] kürzlich über eine katalytische und regioselektive Hydridodefluorierung von Polyfluoraro-

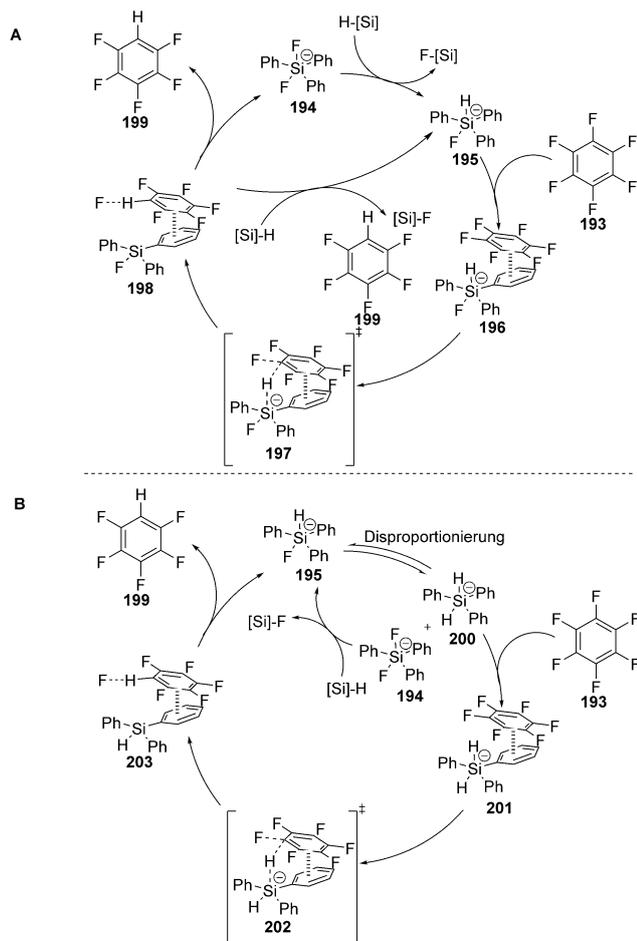


Schema 27. Quantenmechanisch wurde ein konzertierter Mechanismus für die Umlagerung von Halogenaromaten in Halogenaromaten durch freie Hydridionen vorhergesagt.

maten (Schema 28) und Polyfluoralkenen unter Verwendung von Silanen (Ph_3SiH , MePh_2SiH , Me_2PhSiH oder Et_2SiH_2) und katalytischen Mengen des Tetrabutylammoniumdifluorotriphenylsilikats TBAT (**194**) (Schema 29).



Schema 28. Produkte der Hydriddefluorierung aus der Studie von Ogoshi et al. **H** bezeichnet das H-Atom, welches F verdrängt hat; es wird jeweils nur das Hauptisomer gezeigt.



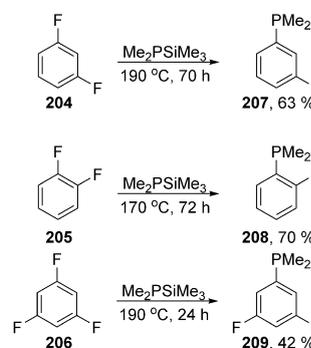
Schema 29. Vorgeschlagener katalytischer Mechanismus der Hydrodefluorierung durch TBAT **194** und einem Silan.

Dieses Hydrodefluorierungsverfahren tolerierte viele andere funktionelle Gruppen wie z. B. Ester, Nitrile und Nitrogruppen. Basierend auf DFT-Studien schlugen die Autoren zwei katalytische Zyklen vor, die beide eine $c\text{S}_N\text{Ar}$ -Umlagerung umfassen.

Der erste Zyklus (Schema 29A) umfasst die Bildung von **195** aus TBAT **194** und dem Siliciumwasserstoff. Dieses Addukt kann dann über π - π -Interaktionen an den Polyfluoraromaten **193** koordinieren, was zur Bildung von **196** führt. Der $c\text{S}_N\text{Ar}$ -Schritt erfolgt dann mit dem Übergangszustand **197**, in welchem ein Hydrid aus dem Silikat ein Fluoratom verdrängt. Das ausgestoßene Fluoridanion kann dann entweder intramolekular durch das Fluorsilan oder intermolekular durch ein Siliciumwasserstoffmolekül abgefangen werden, wobei **194** bzw. **195** regeneriert werden. Der alternative mechanistische Zyklus umfasst das Dihydrosilikat **200** als Zwischenprodukt, welches durch Disproportionierung von **195** gebildet werden kann (Schema 29B). Die Hydridübertragung innerhalb des Komplexes **202** verdrängt ein Fluoridanion aus dem Polyfluoraromaten. Das verdrängte Fluoridanion kann dann durch ein Siliciumwasserstoffmolekül eingefangen werden, um **195** zu regenerieren. Quantenchemische Berechnungen für die beiden Mechanismen in Schema 29 zeigen, dass die Gibbs-Energiebarrieren für die wichtigsten Substitutionsschritte $19.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ bzw. $10.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ betragen. Meisenheimer-Intermediate konnten für keinen der beiden Wege gefunden werden, was auf ein $c\text{S}_N\text{Ar}$ -Energieprofil hindeutet.

6. P-, N-, Si- und C-Nukleophile

Ein breites Spektrum von Nukleophilen wurde von Würthwein et al. in ihrer Studie der Reaktion der Di- und Trifluorbenzole **204–206** mit Me_2EM ($\text{E} = \text{P}, \text{N}; \text{M} = \text{SiMe}_3, \text{SnMe}_3, \text{Li}$) eingesetzt (Schema 30).^[67,68] Um die Nützlichkeit der Transformation zu veranschaulichen, wurden die erzeugten Phosphanprodukte später als Liganden in Polyfluorophosphan-Palladiumdichlorid-Komplexen verwendet. Abermals zeigte sich, dass die Quantenchemie ein nützliches Werkzeug zur Vorhersage des Reaktionsmechanismus ist. In entsprechenden Untersuchungen wurde ein einzelner Übergangszustand ohne Bildung eines Meisenheimer-Intermediates gefunden, entsprechend einem $c\text{S}_N\text{Ar}$ -Mechanismus.



Schema 30. Phosphinoddefluorierung von Arylfluoriden.

Der einzige Übergangszustand ist im Einklang mit der gleichzeitigen Bildung der C-E-Bindung und Abspaltung der Abgangsgruppe. Im Fall der Reaktion von $\text{Me}_2\text{PSiMe}_3$ mit Fluorbenzol hat der Übergangszustand eine Barriere von $\Delta E^* = 30.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ für die konzertierte Bildung der C-P-Bindung und den durch die Silylgruppe unterstützten Fluoridverlust (Abbildung 4). Di- und Trifluorbenzole wurden

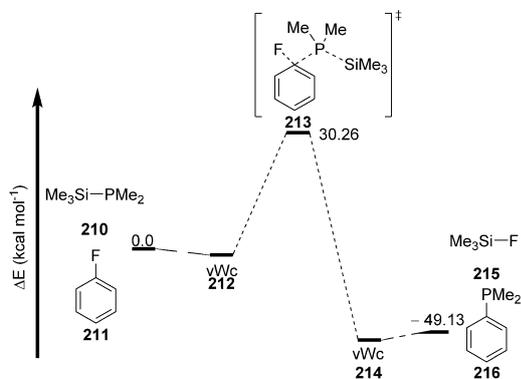
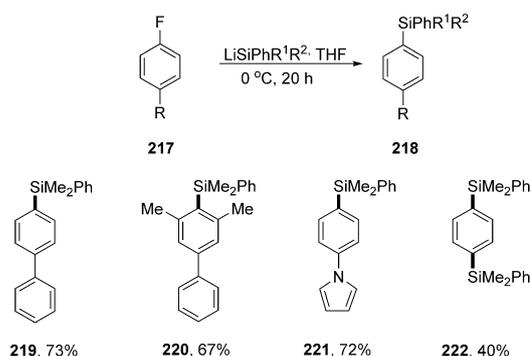


Abbildung 4. Energieprofil der Phosphinodfluorierung.

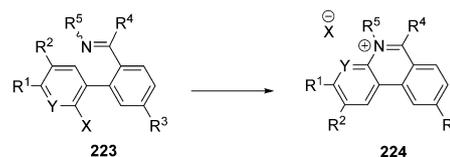
ebenfalls experimentell und quantenchemisch untersucht. Verglichen mit den Reaktionen des Monofluorbenzols wurden schnellere Reaktionen mit niedrigeren berechneten Energiebarrieren gefunden. Die Verbindungen **210** und **211** bilden einen Van-der-Waals(VdW)-Komplex **212**, gefolgt von einer $\text{cS}_\text{N}\text{Ar}$ -Reaktion über **213**, wodurch der VdW-Komplex **214** gebildet wird. Die Dissoziation dieses Komplexes führt zu den Produkten **215** und **216** (Abbildung 4).

Arylfluoride wurden kürzlich von Würthwein, Studer et al. einer ganz anderen $\text{cS}_\text{N}\text{Ar}$ -Reaktion unterzogen, wobei Silyllithiumreagentien als Nucleophile verwendet wurden.^[69] Dies stellte insofern eine interessante Entwicklung dar, als in früheren Reaktionen von Arylhalogeniden (insbesondere Iodiden) mit ähnlichen Reagenzien direkt am Halogenatom ein Silylhalogenid und ein Aryllithium als reaktive Zwischenprodukte erhalten wurden. Letzteres attackierte dann das Silylhalogenid als Nucleophil in einer $\text{S}_\text{N}2$ -Reaktion. In diesem Fall reagierten Arylfluoride jedoch direkt über einen $\text{cS}_\text{N}\text{Ar}$ -Mechanismus. In Hammett-Studien wurde ein ρ -Wert von +3.2 gefunden, und quantenchemische Untersuchungen ergaben eine Gibbs-Aktivierungsenergien von 19–21 kcal mol^{-1} (Schema 31). Vor kurzem sind auch zwei verwandte Studien aus anderen Forschungsgruppen erschienen.^[70,71]

Ein flexibler Weg zu Phenanthridiniumkationen **224** wurde von Hartley et al. aufgezeigt, in welchem mit einem Imin-Nucleophil ein Halogenid umgelagert wird (Schema 32).^[72] Das in situ gebildete Imin **223** wurde nicht isoliert, sondern durch Erhitzen direkt in das Produkt **224** überführt. Der Mechanismus der ringbildenden $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ -Reaktion von **223** zu **224** wurde an Modellverbindungen quantenchemisch untersucht. Die theoretischen Studien zeigten, dass die Reaktion für alle untersuchten Modellverbindungen über einen konzertierten $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ -Weg abläuft. Insbesondere wurde ein konzertierter Mechanismus nicht nur für Beispiele mit elektronenschiebenden Substituenten (z. B. *p*-MeO), sondern



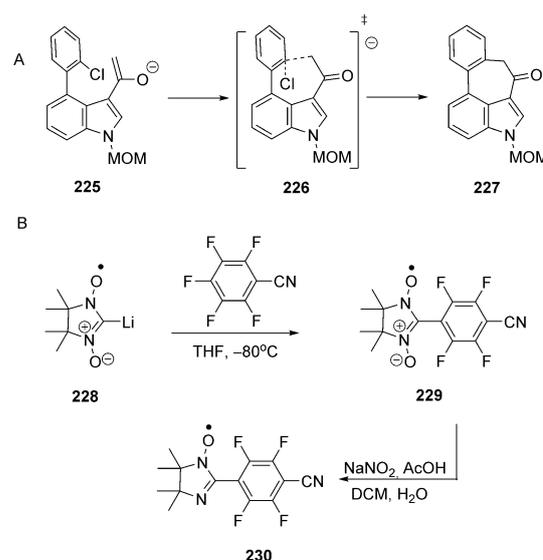
Schema 31. Produkte von Silyldefluorierungsreaktionen.



Schema 32. Hartleys $\text{cS}_\text{N}\text{Ar}$ -Weg zu Phenanthridiniumsalzen.

auch solche mit elektronenziehenden Substituenten (z. B. *p*-NO₂) beobachtet. Alle Übergangszustände waren zugänglich (ΔG^* zwischen 17–28 kcal mol^{-1}), wobei Beispiele mit stärker elektronenziehenden Substituenten erwartungsgemäß niedrigere Energiebarrieren aufwiesen.

Kohlenstoffnucleophile wurden von Médebielle, Rossi et al. bei der Synthese von tetrazyklischen Indolen, wie z. B. **227** (Schema 33 A), und Azaindolen eingesetzt. Quantenchemische Studien wurden unternommen, um den Reaktionsmechanismus zu untersuchen.^[73] Ein Elektronentransfermechanismus wurde in Betracht gezogen, zeigte jedoch sehr hohe Energiebarrieren. Der plausibelste Vorschlag für einen Mechanismus war schließlich eine nucleophile aromatische



Schema 33. Kohlenstoffnucleophile in $\text{cS}_\text{N}\text{Ar}$ -Umlagerungen.

Substitution. Das berechnete Reaktionsprofil zeigte keine Zwischenprodukte, d. h. die S_NAr -Reaktion ist konzertierter Natur.

Ein ungewöhnliches Nukleophil **228** wurde von Tretyakov et al. eingesetzt^[74] (Schema 33B), um ein neues Nitronylnitroxid **229** zu bilden. DFT-Rechnungen stützten die beobachtete Regioselektivität und zeigten, dass die Reaktion einem konzertierten Weg folgt. Das zwitterionische Produkt wurde mit Natriumnitrit in Essigsäure behandelt, um das Nitroxyl **230** zu erhalten.

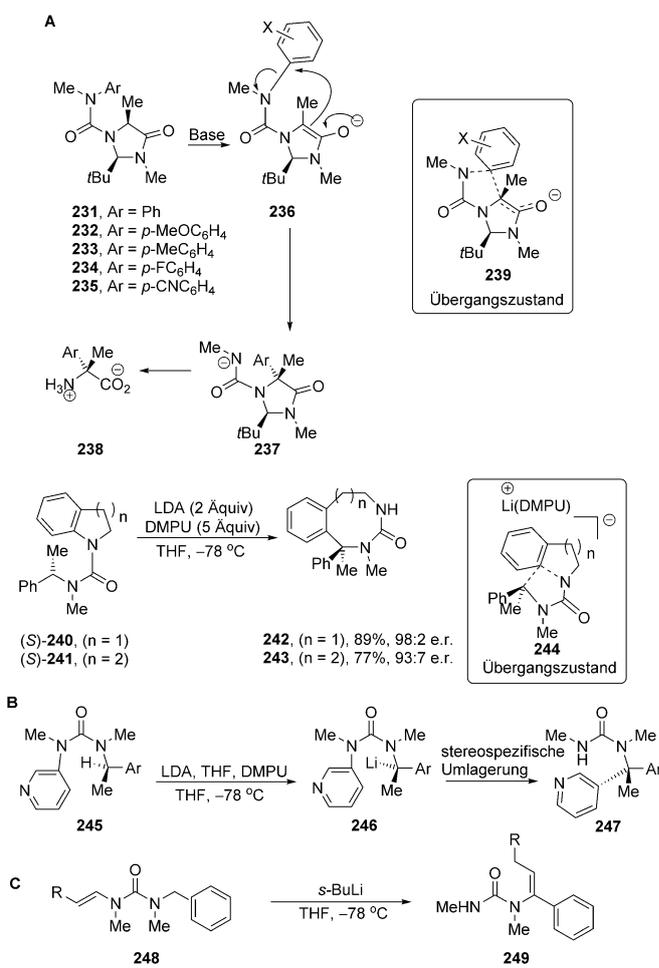
7. Organische Umlagerungen über *spiro*-Strukturen: Intermediat oder Übergangszustand?

spiro-Übergangszustände wurden bereits im Abschnitt zur Fluoresoxygenierung erwähnt. *spiro*-Strukturen treten jedoch auch in vielen weiteren Beispielen auf, die in diesem und dem folgenden Abschnitt diskutiert werden. Wenn der Aromat, an dem die Substitution stattfindet, keine Substituenten aufweist, die ein Meisenheimer-Intermediat klar stabilisieren können, ist dies ein starker Hinweis darauf, dass eine konzertierte Substitution auftreten kann. Dies ist z. B. der Fall bei Claydens stereokontrollierter Arylierung von Aminosäuren.^[75,76] Hier wurde die Umwandlung der Alaninderivate **231–235** über ihre Enolate **236** in Produkte **238** mittels Infrarotspektroskopie verfolgt (Schema 34). Die Kontrolle über die Konformation der Anilide spielt hier eine wichtige Rolle. In tertiären Aniliden (z. B. **231**) ist die Arylgruppe strikt *anti* zur Carbonylgruppe ausgerichtet.^[77]

Nach der Bildung des Enolats **236** erfolgt die Übertragung der Arylgruppe unter stereochemischer Kontrolle, wobei das Anion **237** erhalten wird, aus dem schließlich das Aminosäureprodukt **238** hervorgeht. Ohne geeignete stabilisierende Substituenten am Aromaten kann offensichtlich kein Meisenheimer-Intermediat in Betracht gezogen oder gar nachgewiesen werden, und dennoch verläuft die Umlagerung glatt und in hoher Ausbeute. Ein Hammett-Diagramm für die Substrate **231–234** zeigte in diesem Fall $\rho = +4.5$ gegen σ^- , was auf einen starken Ladungsaufbau im Aren hinweist. Dies bedeutet, dass der Arentransferschritt der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Die Abgangsgruppen in diesen Fällen sind Amidanionen. Die Tatsache, dass es sich um keine guten Abgangsgruppen handelt, ist im Einklang mit der Notwendigkeit eines erheblichen Ladungsaufbaus am Ring im Übergangszustand, bevor der Ausstoß der Abgangsgruppe ausgelöst werden kann.

Andererseits wird für Aren-Substituenten mit $\sigma^- > +0.2$ der Arentransferschritt erleichtert und ist offenbar nicht mehr geschwindigkeitsbestimmend. In diesen Fällen übernimmt der Schritt der Enolatbildung diese Rolle.

Dieser jüngsten Arbeit vorangehend haben Clayden et al. umfangreiche alternative Anwendungen dieser Aryltransferreaktionen untersucht, insbesondere bei Ringexpansionsreaktionen,^[78–83] z. B. mit den Substraten **240** und **241**.^[78] Obwohl Hammett-Diagramme für diese Serien nicht publiziert wurden, ist es aufgrund der Analogie zu den oben diskutierten Aminosäuresynthesen sehr wahrscheinlich, dass auch hier eine cS_NAr -Reaktion mit ähnlichen Übergangszuständen wie



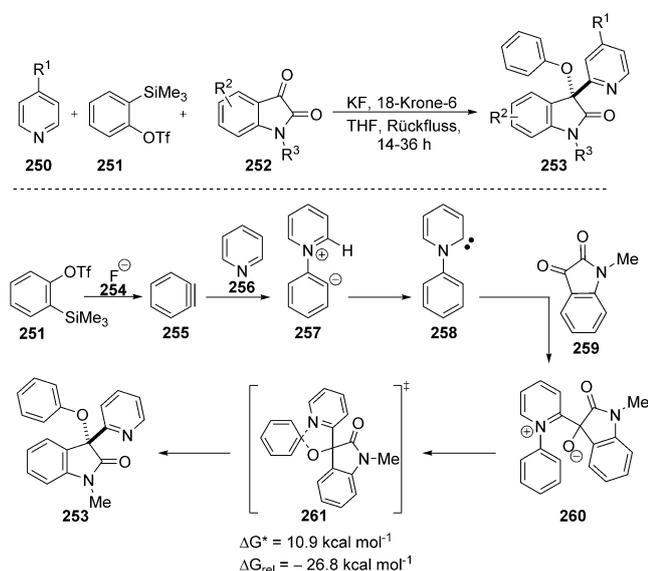
Schema 34. A) Stereokontrolle bei Claydens Aryltransferreaktionen. B) Frühere Arylreaktionen, die eine nukleophile Substitution an der *meta*-Position eines Pyridins beinhalten. C) Vinyltransferreaktionen.

244 vorliegt. In Gegenwart von DMPU und LDA erfolgt die Ringexpansionsreaktion mit hervorragender Retention der stereochemischen Information. Das bedeutet, dass die Konfiguration des anfänglich erzeugte Benzylolithiums für den Zeitraum, der zur Durchführung der Umlagerung erforderlich ist, stabil ist.

Schema 34 B und 34 C zeigen zusätzliche Anwendungen ähnlicher Transferreaktionen. Der Angriff des Benzylolithium-Nukleophils **246** an der *meta*-Position des Pyridinrings ist wiederum ein starker Indikator für einen cS_NAr -Mechanismus. Auch die Stereoselektivität der Reaktion ist erneut bemerkenswert. Sowohl dieses Beispiel als auch die Vinyltransferreaktion mit dem Substrat **248** in Schema 34 C ähneln den Ergebnissen von Chiba et al. aus den Abschnitten 4 und 5.

Die Substitutionsschritte in Claydens Arbeiten sind Beispiele für Truce-Smiles-Umlagerungen,^[84] d. h. intramolekulare Substitutionsreaktionen von Kohlenstoff-Nukleophilen und Stickstoff-Abgangsgruppen, die über einen *spiro*-Übergangszustand oder ein *spiro*-Intermediat ablaufen. Ein ganz anderes Beispiel für die cS_NAr -Chemie wurde von Coquerel et al.^[85] 2013 beschrieben, welches einen einer Smiles-Umla-

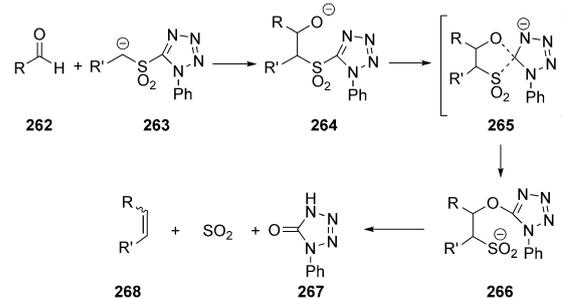
gerung ähnlichen Reaktionsschritt beinhaltet, diesmal mit einem Sauerstoff-Nukleophil und einer Stickstoff-Abgangsgruppe. In einer Studie der Reaktionen von Benzin mit Pyridin isolierten sie ein unerwartetes Reaktionsprodukt, **253**. Dessen Bildung wurde durch den in Schema 35 gezeigten



Schema 35. Das unerwartete Produkt **253** zusammen mit dem Vorschlag eines Bildungsmechanismus.

Reaktionsweg erklärt. Die Erzeugung des Zwitterions **257** führt zu einem Protontransfer und ergibt das Pyridincarben **258**. Dieses nukleophile Carben reagiert dann mit der reaktiven Ketoncarbonylgruppe des N-geschützten Isatins **259**. Das entstandene Alkoxid durchläuft anschließend eine Phenyltransferreaktion und setzt dabei eine neutrale Pyridin-Gruppe frei, um **253** zu ergeben.^[85] Quantenchemische Studien zeigten, dass die Umwandlung von **260** in **253** in einem konzertierten Prozess erfolgt. Im Übergangszustand **261** nimmt das substituierte Kohlenstoffatom eine nahezu tetragonale Geometrie an, wie durch die berechneten Bindungswinkel und Bindungslängen gezeigt wurde. Die Phenylgruppe, die den Pyridiniumsubstituenten in **260** trägt, wies keinen aktivierenden Substituenten auf (außer der Abgangsgruppe), und die Aktivierungsbarriere (ΔE^*) war mit $10.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ einfach zu erreichen.

Die Julia-Kocieński-Reaktion^[86] (Schema 36) beinhaltet auch einen Smiles-ähnlichen Umlagerungsschritt und wurde mit quantenchemischen Methoden eingehend untersucht. Der Einfluss der Koordination des Gegenkations und unterschiedlicher Lösungsmittel auf die *Z/E*-Selektivität der Reaktion konnte erklärt werden. Zudem wurde festgestellt, dass der Umlagerungsschritt durch die *spiro*-Struktur **265** in allen untersuchten Fällen (unterschiedlichen Lösungsmittel und Gegenionen) einem konzertierten Mechanismus folgt. Die Autoren wiesen darauf hin, dass während dieser Umlagerung zu keiner Zeit eine nennenswerte Menge negativer Ladung auf den Tetrazolring übertragen wird. Stattdessen wird die negative Ladung direkt vom angreifenden Alkoxid-Nukleophil auf das Schwefelatom der Abgangsgruppe übertragen.

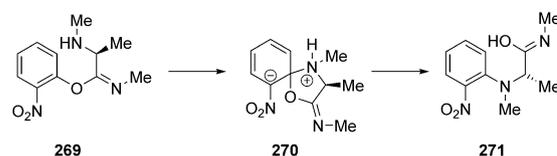


Schema 36. Die Julia-Kocieński-Reaktion weist eine konzertierte Umlagerung am Tetrazolring auf.

Der Übergangszustand ist asynchron und erfolgt früh auf der Reaktionskoordinate. Die neue Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung wird zu einem erheblichen Ausmaß gebildet, während die Kohlenstoff-Schwefel-Bindung noch weitgehend intakt ist.

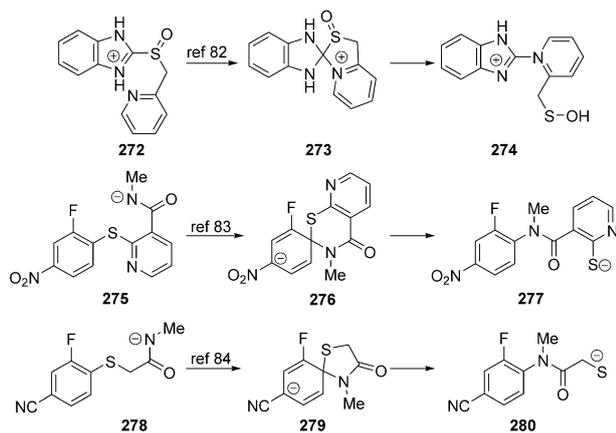
Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei der Smiles-Umlagerung um eine intramolekulare Substitutionsreaktion mit einer *spiro*-Struktur als Teil des Reaktionswegs. Konzertierte Mechanismen waren schon früh für andere Beispiele der Smiles-Umlagerung in Betracht gezogen worden.^[87] Im Gegensatz zu den gerade zitierten Fällen zeigten quantenchemische Studien allerdings, dass mehrere Beispiele der Reaktion schrittweise über ein Meisenheimer-Intermediat ablaufen.

Die Smiles-Umlagerung von **269** wurde quantenchemisch mit einer Reihe verschiedener Funktionale untersucht (Schema 37).^[88] Es wurde beobachtet, dass die Struktur **270** in



Schema 37. Für die gezeigte Smiles-Umlagerung wurde basierend auf quantenchemischen Studien ein zweistufiger Mechanismus vorhergesagt.

Abhängigkeit vom verwendeten Funktional entweder als lokales Minimum oder als Übergangszustand beschrieben wird. Die Referenz-Modelle basierend auf Møller-Plesset MP2/6-31+G(d,p) und MP4(SDQ)/6-31+G(d,p) zeigten, dass **270** ein Intermediat ist. Im Allgemeinen konnten Funktionale mit $< 10\%$ Hartree-Fock(HF)-Austausch **270** nicht korrekt als lokales Minimum identifizieren und prognostizierten stattdessen einen konzertierten Mechanismus. Es wurde festgestellt, dass das verbreitete B3LYP-Funktional trotz eines 20-proz. HF-Austauschs den zweistufigen Mechanismus nicht korrekt vorhersagen konnte. Die Funktionale M06, M06-2X und ω B97X ergaben Ergebnisse, die zufriedenstellend nahe an den Møller-Plesset-Resultaten lagen, d. h., sie alle sagten einen schrittweisen Mechanismus und einigermaßen genauen Energiebarrieren voraus. Weitere Beispiele von Smiles-Umlagerungen wie **272**,^[89] **275**^[90] und **278**^[91] wurden mithilfe von

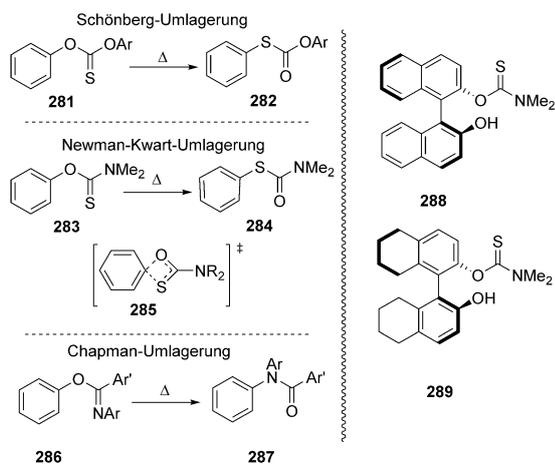


Schema 38. Weitere Beispiele von Smiles-Umlagerungen, bei denen quantenchemische Studien einen zweistufigen Mechanismus nahelegen.

quantenchemischen Modellen^[89–92] untersucht (Schema 38), und jedes davon ergab klare Intermediate anstelle von konzentrierten *ipso*-Substitutionen. Insgesamt zeigen die Studien zu Smiles-Umlagerungen, dass zwischen konzentrierten und schrittweisen Substitutionsreaktionen ein feines Gleichgewicht besteht.

8. Newman-Kwart-Reaktionen und verwandte Umlagerungen

Sehr ähnlich zu den obigen Reaktionen, die fünfgliedrige *spiro*-Ringstrukturen in ihrem Reaktionsweg aufweisen, werden viergliedrige transiente *spiro*-Ringstrukturen im Reaktionsweg einer Reihe anderer Umlagerungsreaktionen vorgeschlagen, nämlich für die Chapman-, Schönberg-^[93] und Newman-Kwart-Umlagerungen. Von diesen wurde als erste die Schönberg-Umlagerung von Diarylthionocarbonaten **281** zu Diarylthiolcarbonaten **282** (Schema 39) intensiv untersucht.

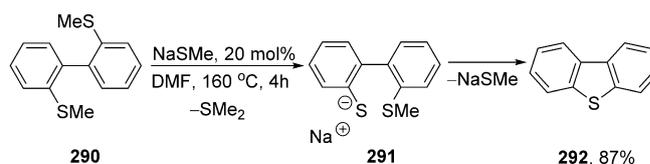


Schema 39. Die Newman-Kwart-Reaktion und verwandte Umlagerungen.

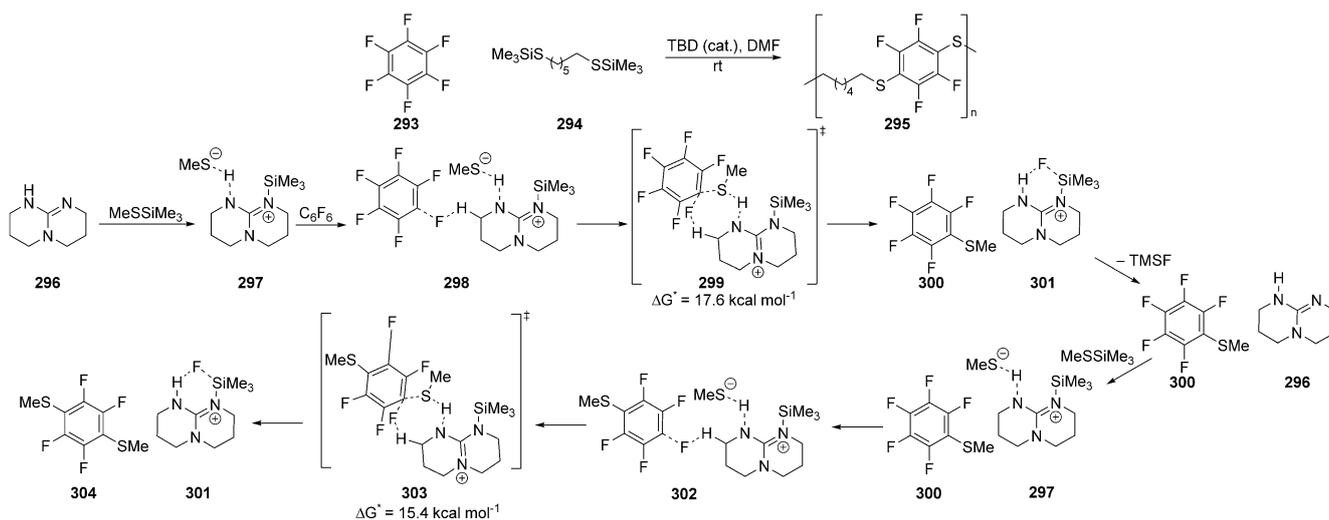
Tarbell et al.^[94] schlugen einen viergliedrigen Übergangszustand als zentralen Schritt dieser Umlagerung vor. Die Reaktionen werden durch elektronenziehende Substituenten am Aryloxyring beschleunigt. Eine ausgezeichnete Übersicht zur Newman-Kwart-Umlagerung (z. B. **283**→**284**) wurde 2008 von Lloyd-Jones et al. veröffentlicht.^[95] Relles et al. schlossen aus den Hammett-Korrelationen von $\rho = +1.62$ für die Newman-Kwart-Umlagerung und $+1.63$ für die Chapman-Umlagerung, dass die beiden Reaktionen wahrscheinlich sehr ähnlich ablaufen.^[96] Miyazaki^[97] fand vergleichbare Steigungen der Hammett-Korrelationen, mit $\rho = +1.83$ für die Newman-Kwart-Umlagerung und $\rho = +1.06$ für die Chapman-Umlagerung unter Verwendung von σ^- . Woodward, Lygo et al.^[98] führten 2003 quantenchemische und experimentelle Studien zur Newman-Kwart-Umlagerung von zwei analogen Reihen atropisomerenreiner Thionocarbamate durch, eine vom Binol **288** und eine vom Octahydrobinol **289** abstammend (Schema 39). Sie beobachteten experimentell, dass die Octahydrobinole im Wesentlichen ohne Racemisierung umgelagert wurden, während die Binole eine merkliche Racemisierung aufwiesen. Ihre quantenchemischen Untersuchungen mit verschiedenen Modellen zeigten, dass die Barriere für die Umlagerung des Octahydrobinols deutlich niedriger war als für das Binol, während die Barriere für die thermische Racemisierung der Substrate die umgekehrte Reihenfolge aufwies. Jacobsen und Donahue^[99] verwendeten DFT-Rechnungen, um den Vorschlag für einen Übergangszustand mit vier Zentren zu untermauern. Kürzlich wurde auch eine radikal-kationische Version der Newman-Kwart-Umlagerung entdeckt,^[100] die unter milden Bedingungen abläuft und eine ganz andere Abhängigkeit von Substituenten aufweist als die neutrale Reaktion. In kürzlich veröffentlichten Studien berichtete Cramer über die quantenchemische Charakterisierung der neutralen sowie der radikal-kationischen Version der Newman-Kwart-Umlagerung. Aus den Ergebnissen wurde geschlossen, dass auch die radikal-kationische Version eine konzentrierte Substitutionsreaktion darstellt.^[101–103]

9. Schwefel-Nukleophile

Schwefel-Nukleophile spielten auch in der jüngsten Literatur eine wichtige Rolle. Zum Beispiel berichteten Tobisu, Chatani et al. kürzlich^[104] über ein ungewöhnliches Ergebnis der Reaktion von 2,2'-Bis(methylthio)-1,1'-biarylen **290** (Schema 40) mit katalytischen Mengen von Methanthiolat-salzen. Die Reaktion beginnt mit der Demethylierung der ArS-Me-Bindung zu einem Arenthiolat **291**, welches dann das benachbarte Aren angreift und das Methanthiolat-Anion



Schema 40. cS_NAr -Reaktion in der Bildung von Dibenzothiophenen.



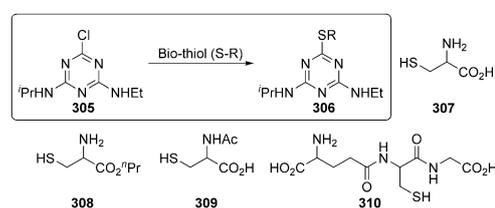
Scheme 41. Substitution von Perfluorphenylbenzolen durch Methanthiolat über hoch geordnete Übergangszustände.

substituiert, wobei der katalytische Zyklus durch Bildung von **292** geschlossen wird. In quantenchemischen Untersuchungen konnte kein Intermediat für den letzten Cyclisierungsschritt gefunden werden, was auf einen konzertierten Reaktionsmechanismus hindeutet.

Hedrick, Alabugin et al. berichteten kürzlich,^[105] dass die Synthese von fluorierten Poly(arylthioethern) **295** über einen konzertierten Mechanismus abläuft (Schema 41). Durch quantenchemische Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass zunächst Triazabicyclodecen (TBD, **296**) die TMS-Gruppe von MeSSiMe₃ nukleophil angreift und ein Methanthiolat-Anion verdrängt, welches dann über eine Wasserstoffbrücke an das TBD-TMS-Kation **297** bindet. Hexafluorbenzol **293** lagert dann an **297** an, was den Komplex **298** ergibt. Dieser dient als Ausgangspunkt für die konzertierte Umlagerung des Fluoratoms durch das Methanthiolat-Anion mit Übergangszustand **299**, welcher durch Wasserstoffbrückenbildung mit dem Aminkatalysator stabilisiert wird.

Die Dissoziation von Me₃SiF aus **301** regeneriert den Katalysator **296**, welcher dann ein weiteres Molekül MeSSiMe₃ und das monothiolierte Aren **300** komplexiert, wodurch schließlich **302** gebildet wird. Eine zweite konzertierte Umlagerung erfolgt über den Übergangszustand **303** an der *para*-Position relativ zur ersten Umlagerung was durch den stabilisierenden Effekt der ersten Methanthiolatgruppe, die als σ -Akzeptor wirkt, erklärt wurde. Die Dissoziation des Fluor-trimethylsilans von **301** regeneriert den Katalysator **296** und liefert das dithiolierte Produkt **304**.

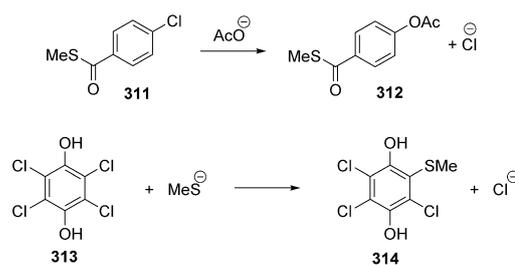
Calfumán et al. führten eine experimentelle und quantenchemische Studie zur Reaktion von Atrazin **305** mit verschiedenen Thiolen **307–310** durch und schlugen vor, dass diese Reaktionen an der Grenze zwischen einem konzertierten und einem zweistufigen Mechanismus ablaufen (Schema 42).^[106] Eine Brønsted-Korrelation ergab $\beta = +0.5$, was für einen schrittweisen Mechanismus über ein Meisenheimer-Intermediat spricht. In der quantenchemischen Analyse der Reaktion konnte jedoch kein Meisenheimer-Intermediat gefunden werden. Die Autoren vermuten, dass dies



Scheme 42. Die Thiodehalogenierung von Atrazin **305** liegt auf der Schnittstelle zwischen einem konzertierten und einem zweistufigen Mechanismus.

darauf zurückzuführen ist, dass der Chlorid-Ausstoß extrem schnell erfolgt.

Untersuchungen^[107] der nukleophilen aromatischen Umlagerung von Chlorid aus einer 4-Chlorbenzoyl-CoA-Modellverbindung **311** (Schema 43) mit dem Acetat-Ion legen



Scheme 43. Bioinspirierte Substitutionsreaktionen.

nahe, dass diese Reaktion über einen konzertierten Mechanismus abläuft. In derselben Studie wurde beobachtet, dass die nukleophile aromatische Substitution von Chlorid aus Tetrachlorhydrochinon **313** durch Thiomethanolat über einen konzertierten Mechanismus verläuft (basierend auf der semiempirischen Methode PM3). Die Autoren weisen darauf hin, dass in der Lösungsphase (oder dem Enzym) die im Übergangszustand anfallende negative Ladung stabilisiert werden kann. Folglich könnte die Reaktion, die über einen

konzertierten Weg in der Gasphase verläuft, über einen zweistufigen Weg mit einem Meisenheimer-Intermediat in der Lösungsphase ablaufen.

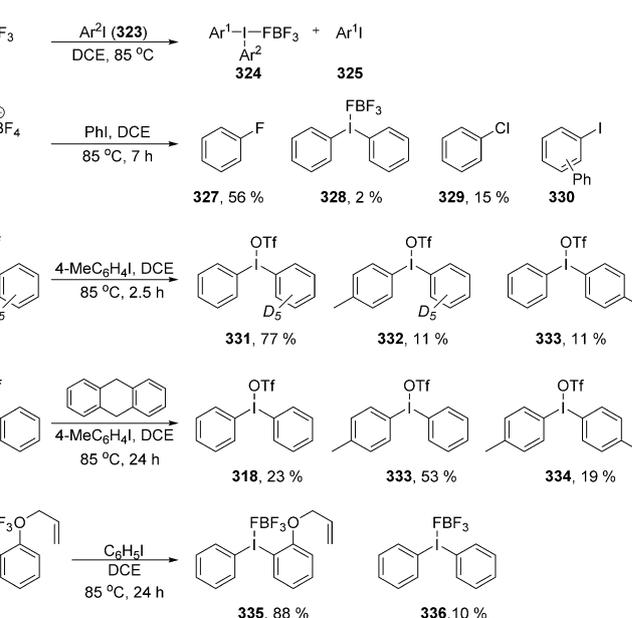
10. Hypervalente Iodoniumsubstrate

Olofsson et al.^[108] untersuchten O-Arylierungen von Diaryliodoniumsalzen mit Hydroxidionen, Alkoholen und Phenolen als Nucleophile mittels experimenteller und quantenchemischer Methoden. Als Iodoniumsalze wurden kovalente Diaryliodon(III)-triflate verwendet, wie z. B. **315** (Schema 44), bei dem die Triflat-Abgangsgruppe im Ar₂I-OTf-Molekül durch ein Nucleophil umgelagert wird, bevor weitere Reaktionen auftreten. Das gesamte mechanistische Bild ist insofern komplex, als sich je nach Nucleophil und Iod(III)-Substrat unterschiedliche mechanistische Möglichkeiten ergeben. Für elektronenarme Iod(III)-Substrate wie (*p*-NO₂C₆H₄)I(Ph)OTf **315** schlagen die Autoren eine direkte *ipso*-Umlagerung durch das Hydroxid-Ion an der C-I-Bindung des Nitroarenings vor, was zum *p*-Nitrophenol führt. Sie diskutieren ebenfalls einen Angriff von Alkoxiden auf Ph²IOTf **318**, was eine anfängliche Umwandlung des Triflatkomplexes in den Dialkoxylat-Komplex beinhaltet, der dann, wie gezeigt, eine konzertierte Substitution am *ipso*-Zentrum durchläuft. Darüber hinaus zeigten die Autoren, dass die Oxidation von Alkoholen durch die Iod(III)-Substrate eine konzertierte Abgabe von Hydrid an das *ipso*-Kohlenstoffatom unter Verlust vom Iodaren beinhaltet.

Ähnliche Reaktionen wurden kürzlich an cyclischen sekundären Aminen durch Stuart et al.^[109] sowie an primären Aminen durch Olofsson et al.^[110] ausgeführt. Stuart beschreibt den letzten Schritt seines vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus als eine reduktive Eliminierung, bei der die Ar-N-Bindungen im selben Schritt gebildet wird, in dem die Ar-I-Bindung gespalten wird. Bis zum Zeitpunkt der Entstehung dieses Aufsatzes lagen noch keine quantenchemische, Hammett-basierte oder andere mechanistische Analysen dieser Reaktionen vor. Die Analogie zu den Reaktionen von Olofsson et al. mit Alkoholen ist aber offensichtlich.

Uchiyama et al.^[111] fanden einen Weg zu *ortho*-Ioddiarylethern. Bei der Untersuchung von Arylaustauschreaktionen von Diaryl-λ³-iodanen mit Aryliodiden fanden sie, dass der Arylaustausch über einen Mechanismus, den sie als cS_NAr-Prozess bezeichneten, stattfand (Schema 45 A). Dieser unterscheidet sich jedoch wesentlich von den bisher in diesem Aufsatz beschriebenen Mechanismen. Eine S_N1-Reaktivität,

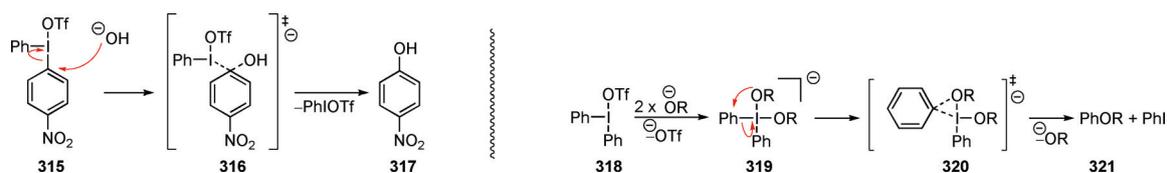
Benzin-Wege und Elektronentransfermechanismen konnten überzeugend ausgeschlossen werden. S_N1 wurde durch die Abwesenheit eines Fluorarens ausgeschlossen, das sich bilden würde, wenn die Reaktion über ein Arylkation abliefe, wie dies bei der Bildung von Fluorbenzol **327** aus Benzoldiazonium **326** (Schema 45 B) der Fall ist. Durch die Deuterierung einer Arylgruppe in **331** wurde ein Benzin-Weg ausgeschlossen da für dieses Substrat kein D/H-Austausch beobachtet wurde (Schema 45 C). Arylradikalintermediate wurden durch die Zugabe des Radikalinhibitors 9,10-Dihydroanthracen (Schema 45 D) und durch die Herstellung einer Radikal-Uhr **335** ausgeschlossen, welche keine cyclisierten Produkte lieferte (Schema 45 E).



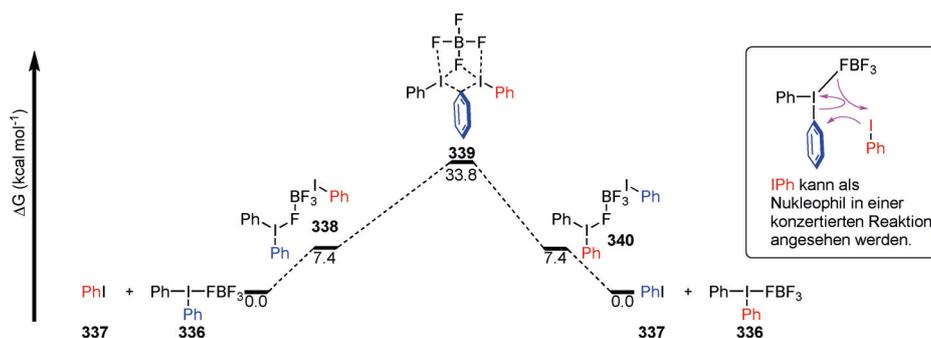
Schema 45. Mechanistische Studien nukleophiler aromatischer Substitutionsreaktionen an hypervalenten Iodsubstituten.

Kinetische Daten weisen darauf hin, dass beide Substrate am Übergangszustand beteiligt sind. DFT-Rechnungen legen nahe, dass die Reaktanten **336** und **337** über das BF₄-Ion schwach koordiniert werden, bevor eine konzertierte Arylgruppenwanderung über zwei Iod(II)-Spezies mit einer positiven Ladungsentwicklung am *ipso*-Kohlenstoffatom im Übergangszustand **339** stattfindet (Schema 46). Die Dissoziation des Aryliodids aus dem Tetrafluorborat-Komplex liefert die Produkte **336** und **337**. Die Reaktion ist reversibel und verläuft unter thermodynamischer Kontrolle.

Bakalbassis et al. verwendeten quantenchemische Methoden, um die Arylmigration in den Aryliodoniumyliden **341** und **344** zu untersuchen. Sie stellten einen konzertierten

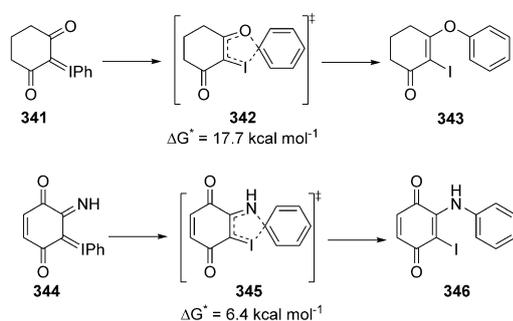


Schema 44. cS_NAr-Substitutionen an Arenen mit einem hypervalenten Iodsubstituenten.



Schema 46. Das Freie-Energie-Profil für nukleophile aromatische Substitutionen an hypervalenten Iodoniumsubstraten.

Prozess fest, mit einer Barriere von $17.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ bzw. $6.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ für die Substrate **341** und **344** mit den Übergangszuständen **342** und **345** (Schema 47).^[112]



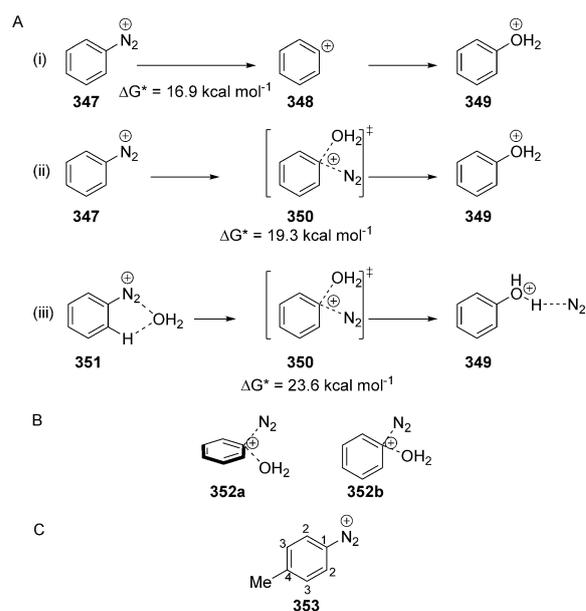
Schema 47. Arylmigration von Iodoniumyliden.

11. Reaktionen von Arendiazoniumsalzen

Quantenchemische Studien zur Reaktion des Benzoldiazonium-Kations **347** mit Wasser wurden unter anderen von Glaser et al. publiziert.^[113] Sie diskutierten drei Mechanismen (Schema 48 A): 1) einen unimolekularen S_N1Ar -Mechanismus unter Bildung eines intermediären Phenylkations; ii) einen bimolekularen S_NAr -Mechanismus, welcher ohne die Vor- und Nachkoordination des Wassers und des Diazoniumsalzes verläuft; und iii) einen bimolekularen S_NAr -Mechanismus, welcher mit der Vor- und Nachkoordination des Wasser- und Diazoniumsalzes abläuft.^[114]

Die Autoren schlagen vor, dass der Übergangszustand **350** für die Reaktion ein Phenylkation aufweist, welches nach dem Weg (ii) in Schema 48 A mit Wasser und Distickstoff schwache Wechselwirkungen eingeht, obwohl der Weg (i) einen niedrigeren Wert für ΔG^* aufweist. Dies wird durch die Tatsache erklärt, dass ein Phenylkation **348** in wässriger Lösung nicht wirklich vorhanden wäre und die Spaltung der C-N-Bindung niemals ablaufen könnte ohne Wasseranlagerung an das sich entwickelnde Phenylkation. Es wurde überdies gezeigt, dass der Übergangszustand dem „aus-der-Ebene-Angriff“ **352a** und nicht dem „in-der-Ebene-Angriff“ **352b** entspricht (Schema 48 B).^[113]

Singleton et al. haben die Hydrolyse von Arendiazoniumkationen in Wasser ebenfalls untersucht. Ihre Ergebnisse



Schema 48. Substitutionsreaktionen von Arendiazoniumsalzen durch Wasser.

Einklang mit einer Struktur, die im Übergangszustand einem verzerrten Arylkation ähnelt, da das C1-Atom als Kation einen gewissen sp -Charakter erhält. Die Autoren weisen darauf hin, dass im Übergangszustand sowohl N_2 als auch Wasser vom sich bildenden Kation entfernt sind und der Mechanismus zwischen S_N1Ar und S_N2Ar angesiedelt ist.

12. Reaktionen von Metallnukleophilen mit fluorierten Arenen

Die Verdrängung eines Fluoridatoms aus Polyfluoraromaten mit einem Magnesium(I)-Komplex wurde von Crimin et al. experimentell und quantenchemisch untersucht.^[116] Es wurde erkannt, dass der Mechanismus über einen konzertierten S_NAr -Weg verläuft (Schema 49). Die mit der DFT-Methode gefundene Aktivierungsenergie ($25.7 \text{ kcal mol}^{-1}$) stimmte gut mit der experimentell bestimmten Aktivierungsenergie ($21.3 \text{ kcal mol}^{-1}$) überein. Ein ähnlicher Mechanismus wurde mit DFT-Modellen für den entsprechenden Bimetall-

14. Zusammenfassung und Ausblick

In einem Übersichtsartikel über aromatische nukleophile Substitutionen von 2013 wurde der klassische schrittweise Mechanismus als der übliche Mechanismus angesehen, während konzertierte nukleophile Substitutionen als seltene Sonderfälle behandelt wurden.^[3] Über die letzten sechs Jahre wurde nun stark auf den Indizien für konzertierte S_NAr -Reaktionen aufgebaut, die schon vor 2013 bekannt waren, und es ist wahrscheinlich, dass in den nächsten Jahren eine Flut von konzertierten Beispielen gefunden wird. Die Untersuchungen wurden durch quantenchemische Methoden unterstützt, die halfen die Reaktionsmechanismen zu beleuchten. Es ist klar, dass die konzertierte oder zweistufige Art des Reaktionsmechanismus stark durch das Substrat, Nukleophil und die Abgangsgruppe, aber auch durch die Umgebung beeinflusst wird, und dass einige Substitutionsreaktionen in Abhängigkeit der Bedingungen entweder konzertiert oder zweistufig ablaufen können. Die Informationen aus Hammett-Korrelationen müssen aus mindestens zwei Gründen mit Vorsicht interpretiert werden: i) Die Steigung der Hammett-Korrelation hängen von der Temperatur ab, bei der die Experimente durchgeführt werden. Vergleiche müssen dies berücksichtigen; ii) wenn über eine Reihe von Substituenten hinweg eine Änderung des Mechanismus auftritt, kann dies eine deutliche Änderung des ρ -Wertes nach sich ziehen, die beiden Reaktionsmechanismen können aber auch ähnliche ρ -Werte aufweisen und dies kann den mechanistischen Übergang verschleiern. Bei den quantenchemischen Modellen kann die Auswahl der Methode und der Funktionsbasis das Ergebnis der Berechnungen einschneidend beeinflussen. Folglich ist eine fortlaufende Untersuchung in diesem Bereich von entscheidender Bedeutung.

Angesichts dieser wichtigen Veränderungen in der Wahrnehmung der nukleophilen aromatischen Substitution und deren Auswirkungen auf Meisenheimer-Intermediate ist es interessant zu sehen, dass es ähnliche neue Erkenntnisse auch für die elektrophile aromatische Substitution gibt – Berichte über konzertierte elektrophile Substitution mit einem Wheland-Übergangszustand anstelle von einem Intermediat beginnen zu erscheinen.^[60, 120–122] Wir befinden uns also in einer Zeit spannender Entwicklungen in der mechanistischen organischen Chemie.

Danksagung

Diese Arbeit wurde durch Finanzmittel von der Nanyang Technological University Singapore (für J.H.P. und S.C.), dem Singapore Ministry of Education (Academic Research Fund Tier 1: RG10/17 für S.C.) und der Royal Society durch den International Exchange Grant IES\R3\170027 unterstützt. Wir danken auch dem EPSRC (Grant number EP/N509371/1 für A.J.S.), GSK und der University of Strathclyde für finanzielle Unterstützung.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 16368–16388
Angew. Chem. **2019**, *131*, 16518–16540

- [1] M. B. Smyth, in *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 7. Aufl., Wiley, Hoboken, **2013**, Kap. 11, S. 569–641, e-book ISBN: 9781118472217.
- [2] J. F. Bunnett, R. E. Zahler, *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273–412.
- [3] F. Terrier, *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, e-book ISBN: 9783527656141.
- [4] K. Błaziak, W. Danikiewicz, M. Mąkosza, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7276–7281, zit. Lit.
- [5] H. Takikawa, A. Nishii, T. Sakai, K. Suzuki, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8030–8056.
- [6] J. A. García-López, M. F. Greaney, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6766–6798.
- [7] R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. B. Peñeory, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 71–168.
- [8] A. Studer, D. P. Curran, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 765–773.
- [9] D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 607–632.
- [10] V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933.
- [11] P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564–12649.
- [12] J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 864–873.
- [13] S. Crespi, S. Protti, M. Fagnoni, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9612–9619.
- [14] E. E. Kwan, Y. Zeng, H. A. Besser, E. N. Jacobsen, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 917–923.
- [15] A. J. J. Lennox, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14686–14688; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 14898–14900.
- [16] A. Faust, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1873**, *6*, 1022–1023.
- [17] R. Fittig, E. Mager, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1874**, *7*, 1175–1180.
- [18] P. T. Austen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1876**, *9*, 621–623.
- [19] J. Meisenheimer, *Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *323*, 205–246.
- [20] G. A. Artamkina, M. P. Egorov, I. P. Beletskaya, *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 427–459.
- [21] K. Ziegler, H. Zeiser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, *63*, 1847–1851.
- [22] S. D. Robertson, A. R. Kennedy, J. J. Liggat, R. E. Mulvey, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5452–5455.
- [23] L.-H. Zhang, Z. Tan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3025–3028.
- [24] J. Miller, *Aust. J. Chem.* **1956**, *9*, 61–73.
- [25] J. Miller, K.-Y. Wan, *J. Chem. Soc.* **1963**, 3492–3495.
- [26] C. D. Johnson, *The Hammett Equation*, Cambridge University Press, Cambridge, **1980**.
- [27] H. Handel, M. A. Pasquini, J. L. Pierre, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3205–3208.
- [28] S. E. Fry, N. J. Pienta, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6399–6400.
- [29] A. Hunter, M. Renfrew, J. A. Taylor, J. M. J. Whitmore, A. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 1703–1704.
- [30] A. Hunter, M. Renfrew, D. Rettura, J. A. Taylor, J. M. J. Whitmore, A. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5484–5491.
- [31] J. Shakes, C. Raymond, D. Rettura, A. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 1553–1557.
- [32] N. R. Cullum, D. Rettura, J. M. J. Whitmore, A. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 1559–1563.
- [33] P. Sawunyama, G. W. Bailey, *Pest Manage. Sci.* **2002**, *58*, 759–768.
- [34] M. N. Glukhovtsev, R. D. Bach, S. Laiter, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4036–4046.

- [35] I. Fernández, G. Frenking, E. Uggerud, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2971–2980.
- [36] H. Sun, S. G. DiMagno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2720–2725; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2786–2791.
- [37] A. Singh, N. Goel, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 4351–4358.
- [38] K. A. Kislyi, A. V. Samet, Y. A. Strelenko, V. V. Semenov, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2285–2291.
- [39] T. Giroldo, L. A. Xavier, J. M. Riveros, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3588–3590; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3672–3674.
- [40] S. Park, S. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 2571–2574.
- [41] K. Tanaka, M. Deguchi, S. Iwata, *J. Chem. Res. Synop.* **1999**, 528–529; K. Tanaka, M. Deguchi, S. Iwata, *J. Chem. Res. Miniprint* **1999**, 2279–2294.
- [42] J. Kvičala, M. Beneš, O. Paleta, V. Král, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1327–1337.
- [43] V. M. Vlasov, V. V. Aksenov, P. P. Rodionov, I. V. Beregovaya, L. N. Shchegoleva, *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 115–125.
- [44] V. V. Aksenov, V. M. Vlasov, G. G. Yakobson, *J. Fluorine Chem.* **1982**, *20*, 439–458.
- [45] J. Baker, M. Muir, *Can. J. Chem.* **2010**, *88*, 588–597.
- [46] M. Liljenberg, T. Brinck, B. Herschend, T. Rein, S. Tomasi, M. Svensson, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3262–3269.
- [47] M. Liljenberg, T. Brinck, T. Rein, M. Svensson, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 791–799.
- [48] J. H. Stenlid, T. Brinck, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3072–3083.
- [49] I.-H. Um, L.-R. Im, J.-S. Kang, S. S. Bursley, J. M. Dust, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9738–9746.
- [50] J. R. Pliego, Jr., D. Piló-Veloso, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 1118–1124.
- [51] D. R. Silva, J. R. Pliego, Jr., *Struct. Chem.* **2019**, *30*, 75–83.
- [52] S. L. C. Moors, B. Brigou, D. Hertsen, B. Pinter, P. Geerlings, V. Van Speybroeck, S. Catak, F. De Proft, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1635–1644.
- [53] P. Tang, W. Wang, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11482–11484.
- [54] T. Fujimoto, F. Becker, T. Ritter, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1041–1044.
- [55] C. N. Neumann, J. M. Hooker, T. Ritter, *Nature* **2016**, *534*, 369–373.
- [56] C. N. Neumann, T. Ritter, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2822–2833.
- [57] S. D. Schimler, M. A. Cismesia, P. S. Hanley, R. D. J. Froese, M. J. Jansma, D. C. Bland, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1452–1455.
- [58] A. Kaga, H. Hayashi, H. Hakamata, M. Oi, M. Uchiyama, R. Takita, S. Chiba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11807–11811; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 11969–11973.
- [59] S. Kusumoto, K. Nozaki, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6296.
- [60] J. H. Pang, A. Kaga, S. Chiba, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10324–10327.
- [61] D. Y. Ong, C. Tejo, K. Xu, H. Hirao, S. Chiba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1840–1844; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 1866–1870.
- [62] For a review, see S. Chiba, K. Ando, K. Narasaka, *Synlett* **2009**, 2549–2564.
- [63] J. P. Barham, S. E. Dalton, M. Allison, G. Nocera, A. Young, M. P. John, T. M. McGuire, S. Campos, T. Tuttle, J. A. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11510–11518.
- [64] D. Sadowsky, K. McNeill, C. J. Cramer, *Environ. Sci. Technol.* **2014**, *48*, 10904–10911.
- [65] D. Sadowsky, K. McNeill, C. J. Cramer, *Environ. Sci. Technol.* **2013**, *47*, 14194–14203.
- [66] K. Kikushima, M. Grellier, M. Ohashi, S. Ogoshi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16191–16196; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 16409–16414.
- [67] L. I. Goryunov, J. Grobe, D. Le Van, V. D. Shteingarts, R. Mews, E. Lork, E.-U. Würthwein, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1111–1123.
- [68] S. I. Zhivetyeva, L. I. Goryunov, I. Y. Bagryanskaya, J. Grobe, V. D. Shteingarts, E.-U. Würthwein, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *164*, 58–69.
- [69] S. Mallick, P. Xu, E.-U. Würthwein, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 283–287; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 289–293.
- [70] K. Kojima, Y. Nagashima, C. Wang, M. Uchiyama, *ChemPlusChem* **2019**, *84*, 277–280.
- [71] X.-W. Liu, C. Zarate, R. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2064–2068; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 2086–2090.
- [72] A. G. Cairns, H. M. Senn, M. P. Murphy, R. C. Hartley, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3742–3751.
- [73] C. Adouamo, M. E. Budén, W. D. Guerra, M. Puiatti, B. Joseph, S. M. Barolo, R. A. Rossi, M. Médebielle, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 320–324.
- [74] E. V. Tretyakov, P. A. Fedyushin, E. V. Panteleeva, D. V. Stass, I. Y. Bagryanskaya, I. V. Beregovaya, A. S. Bogomyakov, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4179–4185.
- [75] D. J. Leonard, J. W. Ward, J. Clayden, *Nature* **2018**, *562*, 105–109.
- [76] R. C. Atkinson, D. J. Leonard, J. Maury, D. Castagnolo, N. Volz, J. Clayden, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9734–9736.
- [77] R. E. Carter, *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 75–86.
- [78] J. E. Hall, J. V. Matlock, J. W. Ward, K. V. Gray, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11153–11157; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 11319–11323.
- [79] H. Abas, J. Mas-Roselló, M. M. Amer, D. J. Durand, R. R. Groleau, N. Fey, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2418–2422; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 2440–2444.
- [80] J. Clayden, U. Hennecke, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3567–3570.
- [81] R. Costil, Q. Lefebvre, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14602–14606; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 14794–14798.
- [82] J. Lefranc, A. M. Fournier, G. Mingat, S. Herbert, T. Marcelli, J. Clayden, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7286–7289.
- [83] R. Costil, H. J. A. Dale, N. Fey, G. Whitcombe, J. V. Matlock, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12533–12537; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 12707–12711.
- [84] T. J. Snape, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2452–2458.
- [85] F. Nawaz, K. Mohanan, L. Charles, M. Rajzmann, D. Bonne, O. Chuzel, J. Rodriguez, Y. Coquerel, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17578–17583.
- [86] L. Legnani, A. Porta, P. Caramella, L. Toma, G. Zanoni, G. Vidari, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3092–3100.
- [87] W. E. Truce, E. M. Kreider, W. W. Brand in *The Smiles and Related Rearrangements of Aromatic Systems*, Wiley, Hoboken, **1970**.
- [88] N. Chéron, D. Jacquemin, P. Fleurat-Lessard, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 7170–7175.
- [89] J. Reyes-González, R. M. Gómez, F. Cortés-Guzman, *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25*, 230–238.
- [90] B. Yang, X. Tan, R. Guo, S. Chen, Z. Zhang, X. Chu, C. Xie, D. Zhang, C. Ma, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8040–8048.
- [91] Y. Zhao, Y. Wu, J. Jia, D. Zhang, C. Ma, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8501–8506.
- [92] H. Sun, J. Li, D. Zhang, C. Ma, C. Liu, *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 215–218.
- [93] A. Schönberg, L. von Varga, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, *63*, 178–180.
- [94] H. R. Al-Kazimi, D. S. Tarbell, D. Plant, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2479–2482.
- [95] G. C. Lloyd-Jones, J. D. Moseley, J. S. Renny, *Synthesis* **2008**, 661–689.
- [96] H. M. Ralles, G. Pizzolato, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2249–2253.
- [97] K. Miyazaki, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2793–2798.

- [98] V. Albrow, K. Biswas, A. Crane, N. Chaplin, T. Easun, S. Gladioli, B. Lygo, S. Woodward, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2813–2819.
- [99] H. Jacobsen, J. P. Donahue, *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1567–1574.
- [100] A. J. Perkowski, C. L. Cruz, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15684–15687.
- [101] S. Chiniforouh, C. J. Cramer, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2148–2157.
- [102] S. K. Pedersen, A. Ulfkjaer, M. N. Newman, S. Yogarasa, A. U. Petersen, T. I. Sølling, M. Pittelkow, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12000–12006.
- [103] T. Broese, A. F. Roesel, A. Prudlik, R. Francke, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7483–7487.
- [104] Y. Masuya, Y. Kawashima, T. Kodama, N. Chatani, M. Tobisu, *Synlett* **2019**, <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611974>.
- [105] N. H. Park, G. dos P. Gomes, M. Fevre, G. O. Jones, I. V. Alabugin, J. L. Hedrick, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 13.
- [106] K. Calfumán, S. Gallardo-Fuentes, R. Contreras, R. A. Tapia, P. R. Campodónico, *New J. Chem.* **2017**, *41*, 12671–12677.
- [107] Y.-J. Zheng, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3868–3877.
- [108] E. Stridfeldt, E. Lindstedt, M. Reitti, J. Bild, P.-O. Norrby, B. Olofsson, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13249–13258.
- [109] A. H. Sandtorv, D. R. Stuart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15812–15815; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 16044–16047.
- [110] N. Purkait, G. Kervefors, E. Linde, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11427–11431; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 11597–11601.
- [111] Y. Masumoto, K. Miyamoto, T. Iuchi, M. Ochiai, K. Hirano, T. Saito, C. Wang, M. Uchiyama, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 289–295.
- [112] E. G. Bakalbassis, S. Spyroudis, E. Tsiotra, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7060–7062.
- [113] Z. Wu, R. Glaser, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10632–10639.
- [114] Für komplementäre Arbeiten zu Diazoniumsalzen, siehe: I. M. Cuccovia, M. A. da Silva, H. M. C. Ferraz, J. R. Pliego, Jr., J. M. Riveros, H. Chaimovich, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 1896–1907.
- [115] B. R. Ussing, D. A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2888–2899.
- [116] C. Bakewell, B. J. Ward, A. J. P. White, M. R. Crimmin, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 2348–2356.
- [117] C. Bakewell, A. J. P. White, M. R. Crimmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12763–12766.
- [118] M. Garçon, C. Bakewell, A. J. P. White, M. R. Crimmin, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 1805–1808.
- [119] D. A. Singleton, A. A. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9357–9358.
- [120] G. J. P. Perry, J. M. Quibell, A. Panigrahi, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11527–11536.
- [121] J. M. Quibell, G. J. P. Perry, D. M. Cannas, I. Larrosa, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3860–3865.
- [122] B. U. W. Maes, S. Verbeeck, T. Verheist, A. Ekomié, N. von Wolff, G. Lefèvre, E. A. Mitchell, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7858–7865.

Manuskript erhalten: 19. Februar 2019

Veränderte Fassung erhalten: 11. April 2019

Akzeptierte Fassung online: 16. April 2019

Endgültige Fassung online: 13. September 2019