

Die Reaktionsweise ambidenter Kationen

VON PROF. DR. S. HÜNIG

CHEMISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT WÜRZBURG

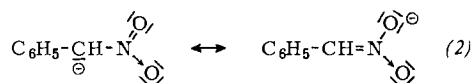
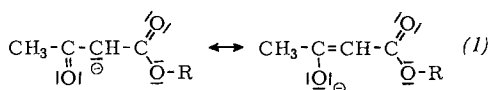
Herrn Professor H. Meerwein zum 85. Geburtstag in Dankbarkeit und Verehrung zugeeignet

Es wird untersucht, wie die Fähigkeit bestimmter mesomerer Kationen, mit Nucleophilen zu isomeren Produkten zu reagieren, von der Natur der Partner und den Reaktionsbedingungen abhängt. Die Konkurrenz einer kinetisch kontrollierten, reversiblen Reaktion und einer thermodynamisch kontrollierten Reaktion bestimmt die Struktur der isolierbaren Produkte.

1. Vergleich ambidenter Anionen und Kationen

β -Dicarbonylverbindungen und Nitroalkane, z. B. (1) und (2), zeigen in Form ihrer mesomeren Anionen die Eigentümlichkeit, elektrophile Partner sowohl am Sauerstoff als auch am Kohlenstoff aufzunehmen.

Dieser ambidente [1] Charakter ist in präparativer [2] und theoretischer [3] Hinsicht von größter Bedeutung. Systematische Untersuchungen der letzten Jahre zeigten, daß der Anteil der zwei Reaktionswege an der Produktbildung von zahlreichen, oft noch ungeklärten Faktoren abhängt. Eine Hauptschwierigkeit besteht darin, daß der elektrophile Partner diesen Anionen praktisch nur im Fall des solvatisierten Protons als freies Gegenion angeboten werden kann, mit dem es zur einfachen



Assoziation kommt. Die übrigen Reagentien (z. B. Methyljodid) müssen unter Substitution angreifen. Dadurch hängt das Reaktionsergebnis in komplizierter Weise vom ambidenten Anion und dem elektrophilen Reagens ab. Außerdem entfaltet das dem Anion zugeordnete Kation häufig eine entscheidende Wirkung [4], die zusätzlich vom Lösungsmittel abhängt [4].

Es ist nun zu erwarten, daß die Reaktion ambidenter Kationen mit Nucleophilen übersichtlicher verläuft. Als solche Kationen werden im folgenden hauptsächlich die von Carbonsäureamiden und Carbonsäureestern abgeleiteten Typen (3) und (4) verstanden.

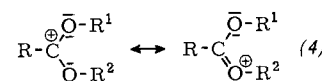
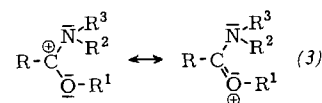
[1] N. Kornblum et al., J. Amer. chem. Soc. 77, 6269 (1955).

[2] Vgl. z. B. H. Henecka: Chemie der β -Dicarbonylverbindungen. Springer, Berlin 1950.

[3] Vgl. z. B. J. Hine: Physical Organic Chemistry. McGraw-Hill, New York 1962, S. 233–244.

[4] N. Kornblum u. P. Pink, Tetrahedron Letters 1963, Suppl. I, 17; H. E. Zaugg et al., J. org. Chemistry 26, 644 (1961); β -Diketone: H. Stetter, Angew. Chem. 67, 769 (1955).

Auch bei ausgeprägter Nucleophilie sind derartige Kationen bequem zu isolieren, wenn die Anionen starke Komplexe sind (z. B. BF_4^- , SbCl_6^- , ClO_4^-) und auch das Solvens kaum nucleophil ist (z. B. CH_2Cl_2). Nach diesem, von H. Meerwein



entwickelten und mit großem Erfolg benutzten Prinzip [5] sind die meisten der hier behandelten ambidenten Kationen dargestellt worden.

Als angreifende Nucleophile kommen zahlreiche Anionen in Frage (z. B. Cl^- , $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$), aber auch neutrale Basen (z. B. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, HNR_2). Diese Teilchen können (3) oder (4) an zwei Stellen angreifen (siehe unten). In jedem Fall jedoch beginnt die Reaktion mit der Addition am einsamen Elektronenpaar des Nucleophils. Der Einfluß des Nucleophils auf die Produktbildung mit ambidenten Kationen dürfte daher übersichtlicher sein als derjenige des Elektrophils im Falle ambidenter Anionen. Da außerdem die Wirkung des komplexen Anions zu vernachlässigen ist, sollte sich erkennen lassen, welche Faktoren das Ergebnis der Umsetzung im wesentlichen bestimmen.

2. Allgemeines Reaktionsschema

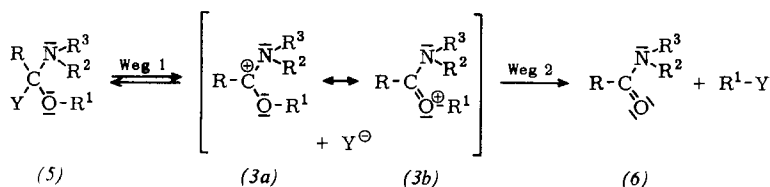
Zur Erläuterung dient das ambidente Kation (3), da bei (4) analoge Verhältnisse herrschen.

Das Nucleophil Y^- wird sich rasch am Ort geringster Elektronendichte, d. h. am C-Atom, im Sinne des Weges 1 zu (5) addieren. Ist der Energiegewinn beim Knüpfen der neuen Bindung groß, so läßt sich (5) als kinetisch kontrolliertes Produkt fassen. Stellt sich aber ein Gleichgewicht (5) \rightleftharpoons (3) ein, so reagiert Y^- lang-

[5] H. Meerwein et al., Angew. Chem. 67, 374 (1955).

sam mit (3) unter Entalkylierung (Weg 2) zu den thermodynamisch stabilen Produkten (6) und R^1-Y [6]. Die Bedeutung der Reaktionswege 1 und 2 hängt im wesentlichen ab

von der Natur des Nucleophils,
von der Stabilität des ambidenten Kations,
von der Temperatur und der Reaktionsdauer,
vom Lösungsmittel.



Diese Faktoren beeinflussen das Energieprofil der Gesamtreaktion (Abb. 1) [6]:

a) Die vom System (3) ausgehende primäre Produktverteilung wird hauptsächlich durch das Verhältnis der freien Aktivierungsenergien ΔF_1^\ddagger und ΔF_2^\ddagger auf den Wegen 1 und 2 bestimmt. Da nur Weg 1 einer einfachen

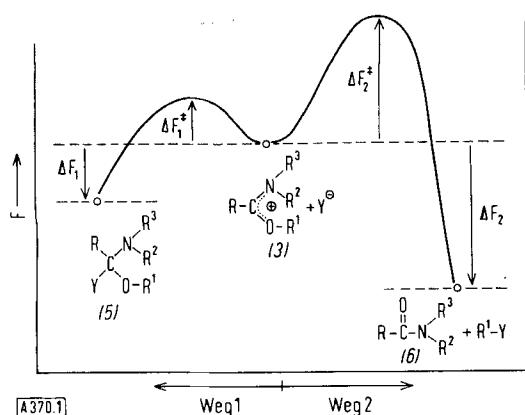


Abb. 1. Allgemeines Energieprofil des Systems (5) \rightleftharpoons (3) \rightarrow (6) (schematisch).

Ionenassoziation entspricht, ist stets $\Delta F_1^\ddagger < \Delta F_2^\ddagger$ anzusetzen. Da ΔF_1^\ddagger als klein anzusehen ist, dürfen Änderungen am Verhältnis $\Delta F_1^\ddagger/\Delta F_2^\ddagger$ durch die Reaktionsbedingungen und die Natur des Nucleophils – mit Ausnahme sterischer Faktoren – zunächst unberücksichtigt bleiben.

b) Die Gleichgewichtslage zwischen (3) und (5) (Weg 1) hängt von der Energiedifferenz ΔF_1 zwischen (3) und (5) ab, d. h. von deren relativer Lage im Energiediagramm.

c) Da beim Übergang von (3) nach (6) außer der Energie der Ladungsneutralisation die Mesomerieenergie des Säureamids gewonnen wird, muß (6) das thermodynamisch stabile Endprodukt sein, also $\Delta F_2 > \Delta F_1$. Dabei sind ΔF_2 und ΔF_2^\ddagger als so groß anzunehmen, daß die Reaktion (3) \rightarrow (6) als irreversibel betrachtet werden kann. Das in Abbildung 1 gezeigte allgemeine Energieprofil wird in späteren Abbildungen wieder erscheinen damit Änderungen besser sichtbar werden.

[6] Vgl. z. B. die analoge Betrachtungsweise bei S. Winstein u. E. M. Kosower, J. Amer. chem. Soc. 81, 4399 (1959); J. Miller, J. Amer. chem. Soc. 85, 1628 (1963).

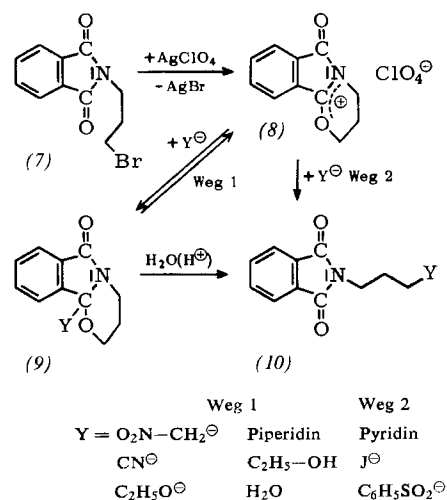
3. Einfluß des Nucleophils auf das Reaktionsergebnis

Von den genannten Faktoren ist bisher fast ausschließlich die Natur des Nucleophils untersucht worden.

Ein besonders günstiges Studienobjekt ist das stark elektrophile N.O-Trimethylen-phthalimidium-perchlorat

rat (8), das glatt aus (7) und Silberperchlorat entsteht [7].

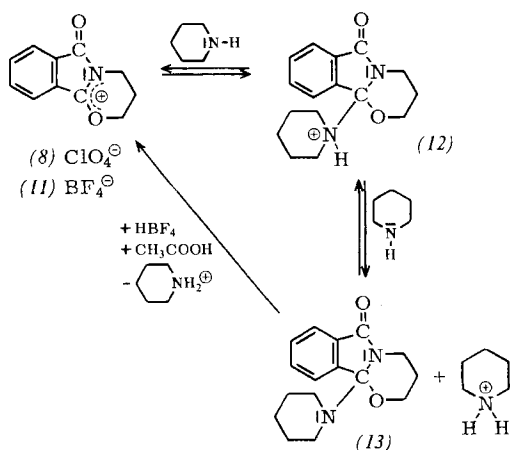
Dieser energiereiche Tricyclus (8) reagiert mit Nucleophilen auf den Wegen 1 und 2 zu (9) bzw. (10). Die Unterschiede der beiden Produkte im IR- und UV-Spektrum erlauben eine eindeutige Strukturzuordnung [7].



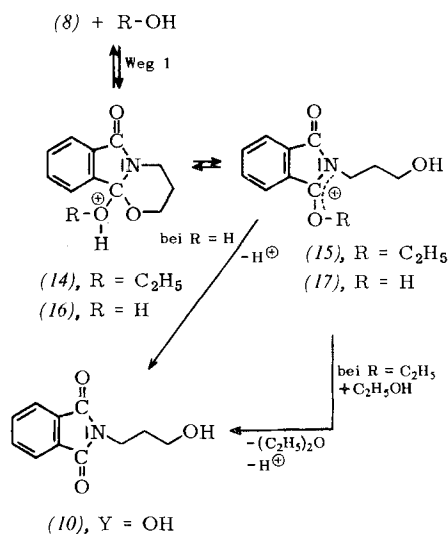
Während (10) als Phthalimid-Derivat das stabile Endprodukt darstellt, werden die Addukte (9) hydrolytisch leicht in γ -Hydroxypropyl-phthalimid (10), $Y = OH$, übergeführt.

Eine Sonderstellung nehmen die Reaktionen mit Piperidin, Äthanol und Wasser ein, da hier das Addukt (9) nur unter Abstoßung eines Protons gebildet werden kann. Die Synthese von (13) verlangt daher überschüssiges Piperidin. Wasser verwandelt (13) rasch in γ -Hydroxypropyl-phthalimid (10), $Y = OH$. Zweifellos wird dabei die Base (13) zunächst zu (12) protoniert, das mit dem ambidenten Kation (8) im Gleichgewicht steht. Dessen rasche Hydrolyse zu γ -Hydroxypropyl-phthalimid wurde schon erwähnt. Der Ausschluß eines nucleophilen Solvens sollte den letzten Schritt verhindern. Tatsächlich läßt sich aus (13) mit überschüssiger Borfluorwasserstoffsäure in Eisessig das Fluoroborat (11) des ambidenten Kations gewinnen und damit die Reaktionsfolge (8) \rightarrow (12) \rightarrow (13) umkehren.

[7] L. Geldern, Dissertation, Universität Marburg, 1962; S. Hünig u. L. Geldern, J. prakt. Chem., im Druck.

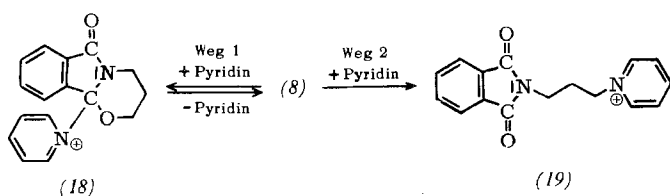


Die Reaktion des Kations (8) mit Alkohol führt auch bei sorgfältigem Wasserausschluß zu γ -Hydroxypropylphthalimid (10), $\text{Y} = \text{OH}$; gleichzeitig entsteht Diäthyläther. Damit ist Reaktionsweg 2 ausgeschlossen. Auf Weg 1 muß sich vielmehr das Addukt (14) bilden, das durch Umprotonierung in (15), ein offenkettiges, ambidenten Phthalimidium-Kation, übergeht. Dieses wird nun in Analogie zu Weg 2 durch überschüssiges Äthanol



unter Bildung von Diäthyläther zu (10) entalkyliert. In gleicher Weise sollte Wasser mit dem ambidenten Kation (8) über Weg 1 reagieren [(8) \rightarrow (16) \rightarrow (17) \rightarrow (10), $\text{Y} = \text{OH}$]. Obwohl hier nur mit H_2^{18}O eine Entscheidung zu treffen ist, sprechen auch die Befunde an ähnlichen Kationen für diesen Verlauf [(21) \rightarrow (20); (71) \rightarrow (76)].

Eine derartige Stabilisierung des auf Weg 1 entstehenden Adduktes entfällt bei der Reaktion von (8) mit Pyridin. Hier enthält das nicht gefaßte Addukt (18) noch die positive Ladung. Der kleine Gewinn an Bindungsenergie treibt die Reaktion rasch über (8) zum stabileren Phthalimid-Derivat (19).



Beim stark nucleofugen [8] Jodid-Ion ist es fraglich, ob sich bei der Reaktion mit (8) überhaupt eine kovalente Bindung im Sinne von (9) bildet. Man beobachtet beim Vereinigen der Komponenten in Acetonitril eine intensive Rotfärbung, wie sie von quartären, aromatisch-heterocyclischen Jodiden lange bekannt ist [9]. Es bildet sich also zunächst mindestens ein internes Ionenpaar, dem eine Ladungsübergangsbande [10] zukommt. Da sich die Lösung fast augenblicklich wieder entfärbt, ist nur das auf Weg 2 gebildete γ -Jodpropyl-phthalimid (10), $\text{Y} = \text{J}$, zu isolieren.

Diese Beispiele zeigen, daß der Einfluß des Nucleophils auf das Reaktionsergebnis vornehmlich von der Lage von (5) im Energiediagramm abhängt, welche die Größe von ΔF_1 bestimmt (Abb. 2). Da die ohnehin geringe freie Aktivierungsenergie ΔF_1^\ddagger sich mit dem

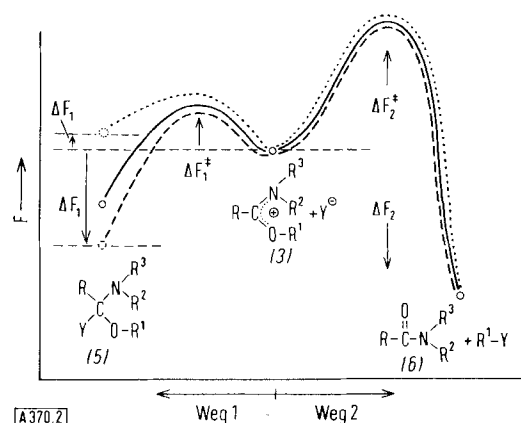


Abb. 2. Einfluß des Nucleophils auf die Lage von (5) im Energieprofil (schematisch).

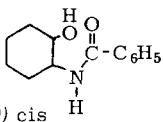
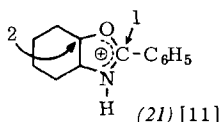
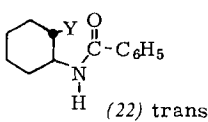
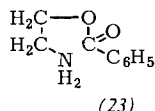
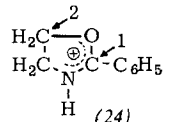
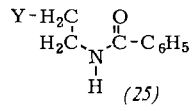
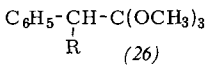
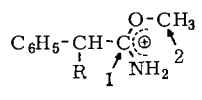
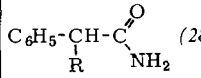
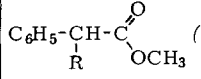
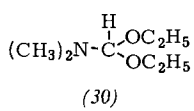
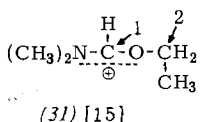
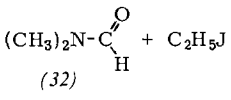
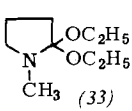
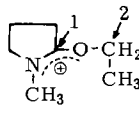
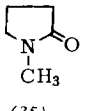
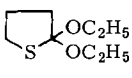
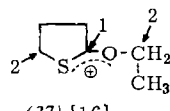

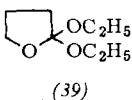
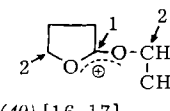
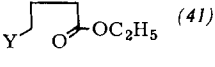
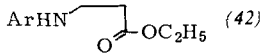
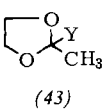
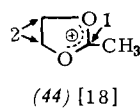
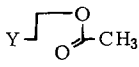
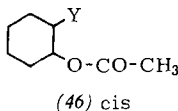
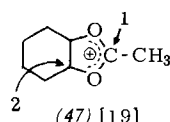
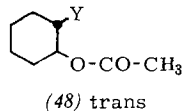
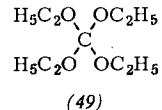
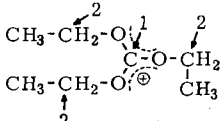
..... Y z. B. J^- ;
--- Y z. B. CN^-
— Allgemeine Kurve (vgl. Abb. 1).

Nucleophil nur wenig ändern dürfte, wird nur bei niedrigem Energieniveau von (5) (d.h. bei großem ΔF_1) das auf Weg 1 gebildete Produkt zu isolieren sein. Natürlich ändert das Nucleophil auch die Größe von ΔF_2^\ddagger und ΔF_2 , doch darf dieser Einfluß zunächst vernachlässigt werden.

Unter diesem Gesichtspunkt läßt sich das gleichartige Verhalten von Nucleophilen gegen zahlreiche ambidente Kationen verstehen. Tabelle 1 enthält charakteristische

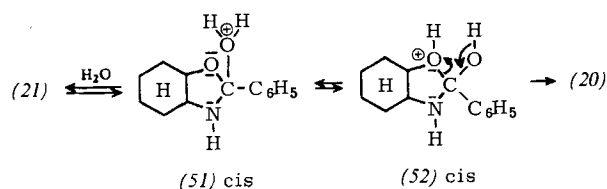
- [8] J. Mathieu, A. Allais u. I. Valls, *Angew. Chem.* 72, 71 (1960).
- [9] H. Decker, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 37, 2938 (1904); A. Hantzsch, *ibid.* 28, 683 (1895); E. M. Kosower, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 3253 (1958).
- [10] Vgl. G. Briegleb: *Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe*. Springer, Berlin 1961, S. 4.
- [11] S. Winstein u. R. Boschan, *J. Amer. chem. Soc.* 72, 4669 (1950).
- [12] S. Gabriel u. Th. Heymann, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 23, 2495 (1890); A. A. Goldberg u. W. Kelly, *J. chem. Soc. (London)* 1948, 1919.
- [13] E. M. Fry, *J. org. Chemistry* 15, 802 (1950).
- [14] Vgl. S. M. McElvain u. B. E. Tate, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 2233 (1951).
- [15] H. Meerwein, W. Florian, N. Schön u. G. Stopp, *Liebigs Ann. Chem.* 641, 1 (1961).
- [16] H. Meerwein, P. Borner, O. Fuchs, H. J. Sasse, H. Schrodt u. J. Spille, *Chem. Ber.* 89, 2060 (1956).
- [17] K. Wunderlich, Dissertation, Universität Marburg, 1957.
- [18] H. Meerwein, K. Bodenbenner, P. Borner, F. Kunert u. K. Wunderlich, *Liebigs Ann. Chem.* 632, 38 (1960).
- [19] C. B. Anderson, E. C. Friedrich u. S. Winstein, *Tetrahedron Letters* 1963, 2037.

Tabelle 1. Produkte der Reaktion ambidenter Kationen mit Nucleophilen.

Reaktionsweg 1	Nucleophil Y	Ambidentes Kation	Nucleophil Y	Reaktionsweg 2
 (20) cis	H ₂ O	 (21) [11]	CH ₃ COO [⊖] Tos [⊖] Cl [⊖]	 (22) trans
 (23)	H ₂ O [12] (OH [⊖])	 (24)	HCl/C ₂ H ₅ OH [12] C ₆ H ₅ -C ₂ S [⊖] [13] p-NO ₂ -C ₆ H ₄ -COO [⊖] [13]	 (25)
 (26)	CH ₃ OH	 (27) [14]	Cl [⊖] CH ₃ OH	 (28) + CH ₃ Cl  (29) + CH ₃ OCH ₃
 (30)	C ₂ H ₅ O [⊖]	 (31) [15]	J [⊖]	 (32)
 (33)	C ₂ H ₅ O [⊖]	 (34) [16]	C ₂ H ₅ OH	 (35) + (C ₂ H ₅) ₂ O
 (36)	C ₂ H ₅ O [⊖]	 (37) [16]	C ₂ H ₅ OH	 (38) + (C ₂ H ₅) ₂ O
 (39)	C ₂ H ₅ O [⊖] C ₂ H ₅ OH NR ₃	 (40) [16, 17]	C ₂ H ₅ OH Cl [⊖] , Br [⊖] J [⊖] , CH ₃ COO [⊖] C ₆ H ₅ O [⊖] , ArNH ₂	 (41)  (42)
 (43)	C ₂ H ₅ O [⊖] CN [⊖]	 (44) [18]	Cl [⊖] , Br [⊖] , J [⊖] C ₂ H ₅ OH; H ₂ O (CH ₃) ₃ N	 (45)
 (46) cis	CH ₃ COOH H ₂ O	 (47) [19]	CH ₃ COO [⊖] Tos [⊖] Cl [⊖] , Br [⊖]	 (48) trans
 (49)	C ₂ H ₅ O [⊖]	 (50)		

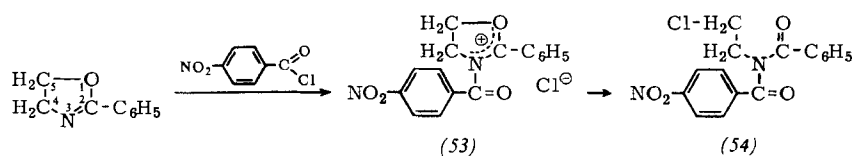
Beispiele. Es sind nur isolierte ambidente Kationen aufgenommen worden. Die Pfeile geben die möglichen Angriffspunkte für Reaktionen auf den Wegen 1 und 2 an, die äußeren Spalten enthalten die isolierten Reaktionsprodukte.

Ein Überblick zeigt, daß sich die kinetisch kontrollierten Produkte des Reaktionsweges 1 auch hier nur mit starken Nucleophilen wie $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$ und CN^- fassen lassen. Eine Ausnahme macht lediglich der Partner H_2O im Beispiel (21). Hier zeigt die Stereochemie des Produktes (20), daß die Umprotonierung des kinetischen Adduktes (51) zu (52) die Spaltung des Ringes einleitet.



Nach Ergebnissen an N-Alkyl-oxazolinium-Salzen ist auch die Hydrolyse der Oxazoline zu Estern des Aminoäthanol [(24) \rightarrow (23)] über Weg 1 zu interpretieren [20]. Damit wird es zweifelhaft, ob die hydrolytische Spaltung des Ions (44) zu (45) [18] über Weg 2 verläuft.

Der ambidente Charakter des Oxazolinium-Ions ist bereits 1890 von S. Gabriel und Th. Heymann [12] beobachtet worden. Eine Deutung dieses immer wieder bestätigten Verhaltens [21] gab erstmals E. M. Fry [13] (1950) im Sinne eines reversiblen nucleophilen Angriffs in Stellung 2 und eines irreversiblen in Stellung 5, wobei die Natur des Nucleophils offen blieb. In gleicher Weise wird die Ringöffnung des 2-Phenyloxazolins durch Säurechloride verstanden, wobei das intermediäre Ion [z. B. (53)], das dem Phthalimidium-Ion (8) ähnelt,



auf Weg 2 [z. B. zu (54)] reagiert [14]. Der Angriff von Thiocarbonsäuren [22] [(24) \rightarrow (25)] kann bei Verwendung von optisch aktivem 5-Carboxy-2-phenyloxazolin zur Synthese aktiven Cysteins ausgenutzt werden [23]. Da auch Thiophenole den Oxazolinring in Stellung 5 öffnen [24a], lassen sich β -Acylamino-thioaryläther, z. B. (58), aus Carbonsäuren, β -Aminoalkoholen und Thiophenolen in einer Eintopfsynthese gewinnen [24b].

[20] P. Allen jr. u. J. Ginos, J. org. Chemistry 28, 2759 (1963); dort weitere Literatur über die Hydrolyse von Oxazolinen und die O,N-Acylwanderung bei 2-Aminoalkoholen.

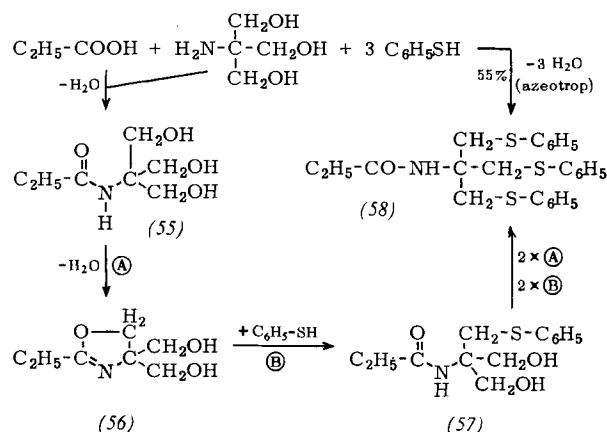
[21] Vgl. z. B. N. J. Leonard, K. Conrow u. R. R. Sauer, J. Amer. chem. Soc. 80, 5185 (1958); H. W. Heine, J. Amer. chem. Soc. 79, 907 (1957).

[22] M. Svoboda, J. Silcher, J. Farkas u. M. Pankova, Chem. Listy 49, 135 (1955); J. M. Nys u. M. J. Libeer, US-Pat. 2823 207 (1958).

[23] E. M. Fry, J. org. Chemistry 15, 438 (1950).

[24] H. L. Wehrmeister, J. org. Chemistry 28, 2587, 2589 (1963).

Das zunächst gebildete Säureamid (55) erleidet Ringschluß zum basischen Oxazolin (56), das nun als Kation mit dem Thiophenolat-Ion zum Thioäther (57) reagiert. Zweimalige Wiederholung der Schritte A und B führt schließlich zur Endstufe (58).



Da Oxazoline als cyclische Iminoäther zu betrachten sind, zeigen die Kationen von Iminoäthern ebenfalls ambidenten Charakter. Dieser ist die Ursache für die häufig unbefriedigende Ausbeute bei der Darstellung von Orthoestern [14] aus „salzsauren Iminoäthern“ und Alkoholen nach Pinner [25]. So läuft nebenher über Weg 2 die bekannte Pinner-Spaltung [26] zu Säureamid und Alkylchlorid ab [(27) \rightarrow (28)]. Das auf Weg 1 gebildete Primäraddukt (59) stabilisiert sich zum ambidenten Carboxonium-Ion (60).

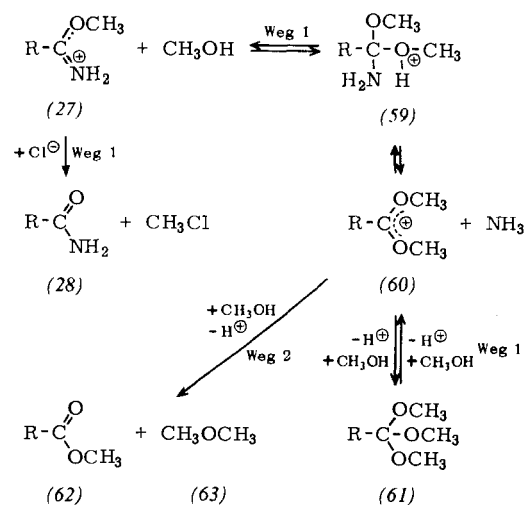
Die Anwesenheit der Base Ammoniak ermöglicht es, mit Alkohol den Orthoester (61) als kinetisch kontrolliertes Produkt abzufangen. Das entstehende Ammonium-Ion katalysiert jedoch die Gleichgewichtseinstellung (61) \rightleftharpoons (60) noch so stark, daß die Nebenreaktion zu den thermodynamisch stabilen Produkten, Carbonsäureester (62) und Äther (63), nicht zu verhindern ist [27]. Diese Hypothese stammt in ihren Grundzügen von McElvain [28]. Sie konnte durch die Untersuchungen H. Meerweins bestätigt werden (siehe unten).

[25] Vgl. Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1952, Bd. VIII, S. 539.

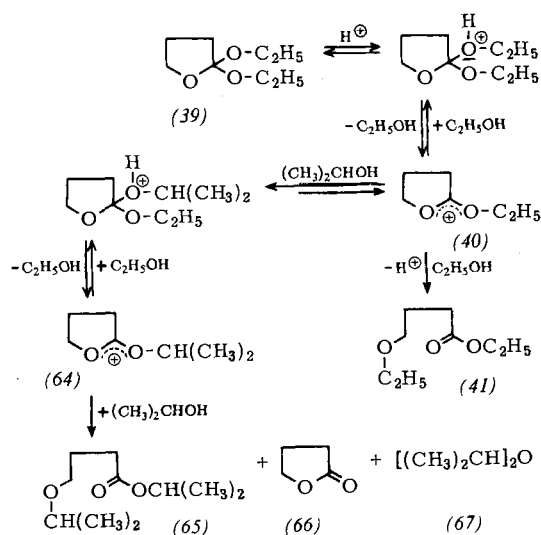
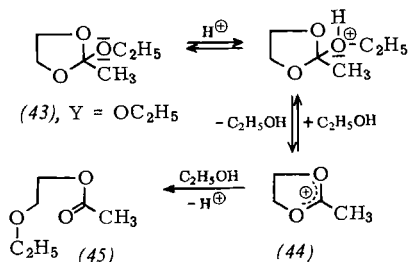
[26] Siehe [25], S. 700, sowie [14]. — Diese Reaktion eignet sich, um empfindliche Alkylchloride direkt aus Imidchloriden und Alkoholen darzustellen; H. Eilingsfeld, M. Seefelder u. H. Weidinger, Angew. Chem. 72, 836 (1960); Chem. Ber. 96, 2671 (1963).

[27] Die rasche säurekatalysierte Hydrolyse der Orthoester profitiert ebenfalls von der Bildung des Carboxonium-Ions. Vgl. R. H. De Wolfe u. J. L. Jensen, J. Amer. chem. Soc. 85, 3264 (1963). — Eine durch „Double Bond-No Bond Resonance“ vergrößerte Bildungswärme der Acetale und Orthoester soll nach J. Hine, J. Amer. chem. Soc. 85, 3239 (1963), deren Verhalten bestimmen.

[28] S. M. McElvain u. C. L. Stevens, J. Amer. chem. Soc. 69, 2663 (1947).

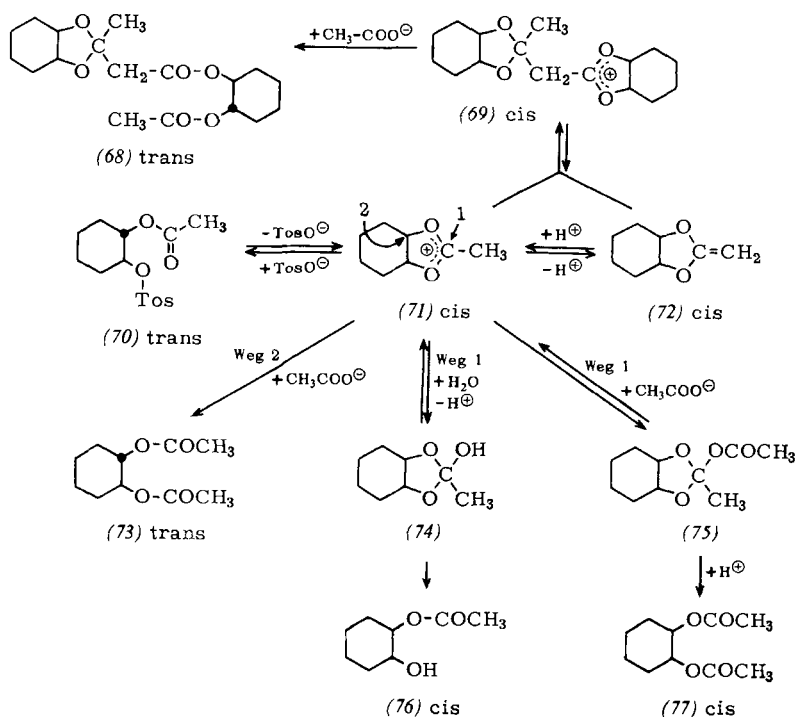


Sieht man von den Hydrolyseprodukten (20) und (23) ab, so konnten bisher aus ambivalenten Kationen [z. B. (21), (24) und (27)] nur die thermodynamisch kontrollierten Produkte [z. B. (22), (25), (28), (29), (54) und (58)] gefaßt werden. Erst die Synthese der peralkylierten Iminoäther-Kationen, z. B. (31) und (34), erlaubten es *H. Meerwein* und Mitarbeitern [17, 18], durch Reaktion mit Alkoholat die hochaktiven Amidacetale (30) bzw. Lactamacetale (33) als kinetisch kontrollierte Produkte des Weges 1 zu isolieren [29]. Die analog aufgebauten Thiocarboxonium- und Carboxonium-Salze [16–18] [(37) bzw. (40), (44), (47), (50)] werden er-



[29] N,N-Dialkylamidacetale aus Imidchloriden: Vgl. *H. Eilingsfeld, M. Seefelder u. H. Weidinger*, *Angew. Chem.* 72, 836 (1960); *Chem. Ber.* 96, 2671 (1963); *Z. Arnold*, *Collect. Czechoslov. chem. Commun.* 26, 723 (1961); *H. H. Bossard, E. Jenny u. H. Zollinger*, *Helv. chim. Acta* 44, 1204 (1961).

wartungsgemäß in Orthoester verwandelt. Während sich der reversible Charakter der Produktbildung auf Weg 1 bei den Lactamacetalen durch geringe Leitfähigkeit bemerkbar macht [16], ist er bei den Orthoestern (39) und (43) durch die irreversible Umlagerung nachweisbar, die durch Säure oder wenig Borfluorid ausgelöst wird [16, 18]. Zweifellos werden hier auf dem Wege zu den Alkoxycarbonsäureestern (41) und (45) die Kationen (40) bzw. (44) durchschritten. Das zeigt auch der rasche Austausch der Alkoxygruppen, wobei sich z. B. mit Isopropanol das schwerlösliche Fluorborat des Kations (64) fassen läßt, das nun auf Weg 2 zu den Produkten (65) sowie (66) und (67) „entalkyliert“ wird. Die Annahme einer reversiblen und einer irreversiblen Reaktionsweise mit Nucleophilen, die *H. Meerwein* ausdrücklich betont [16], erklärt zugleich den lange bekannten Zerfall von Orthosäureestern in Ester und Äther [27]



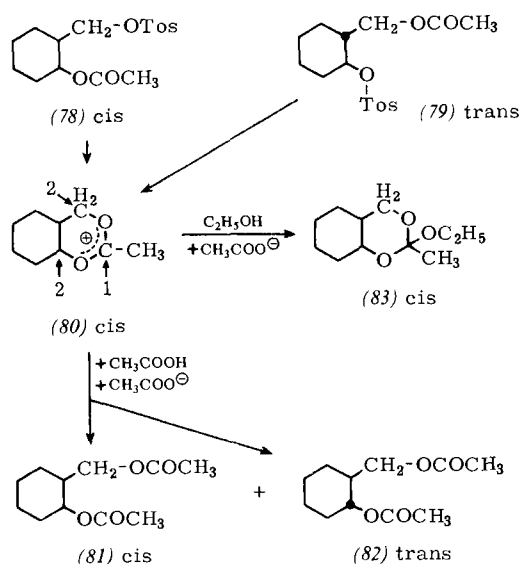
[vgl. (61) → (62) und (63)]. Die Kationen (34), (37) und (40) zeigen zugleich den Einfluß des Heteroatoms: Nur im letzten Fall wird mit Äthanol der 5-Ring aufgespalten, aber auch hier wird man wie bei (64) nebenher die Substitution der Seitenkette, d. h. die Bildung von Butyrolacton und Diäthyläther, annehmen müssen.

Die Isolierung derartiger Carboxonium-Ionen stützt auch die Ansicht von *S. Winstein* und *R. Boschan* [12], die aus der Stereochemie der Solvolyse von (70) in Eisessig/Wasser zu (73) und (76) auf das intermediäre Ion (71) schlossen. Das in Essigsäure zu erwartende kinetisch kontrollierte Addukt (75) ist weder dabei noch bei der Reaktion des Ketenacetals (72) [30] mit Eisessig zu fassen. Dennoch muß es im Gleichgewicht vorhanden sein, da bei Anwesenheit starker Säure das cis-Diacetat (77) isoliert wird, dessen Bildung auf eine säurekatalysierte Umlagerung von (75) zurückzuführen ist [12]. Das im gleichen Arbeitskreis [19] kürzlich als Fluorborat isolierte Kation (71) zeigt tatsächlich die erwarteten Eigenschaften. Darüber hinaus wurde beobachtet, daß (71)

[30] Vermutlich beruht darauf die von *F. Kröhnke u. W. Weiß*, *Liebigs Ann. Chem.* 669, 52 (1963), beobachtete Basenwirkung von Orthoestern in Gegenwart von Acetanhydrid.

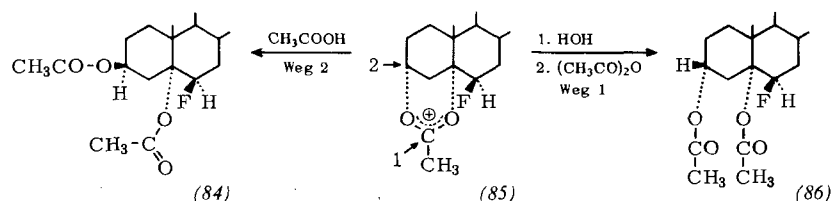
mit Acetat-Ionen in Eisessig etwa 50 % des Dimeren (68) liefert. Danach ist (71) offenbar teilweise zum Ketenacetal (72) deprotoniert worden, das sich als Nucleophil an überschüssiges (71) zu (69) addiert. Aus (69) entsteht mit Acetat schließlich (68).

Analog muß bei der Solvolyse der isomeren Tosylate (78) und (79) das ambidente Kation (80) als Zwischenstufe angenommen werden [31]. So bleibt die Äthanolyse in Gegen-

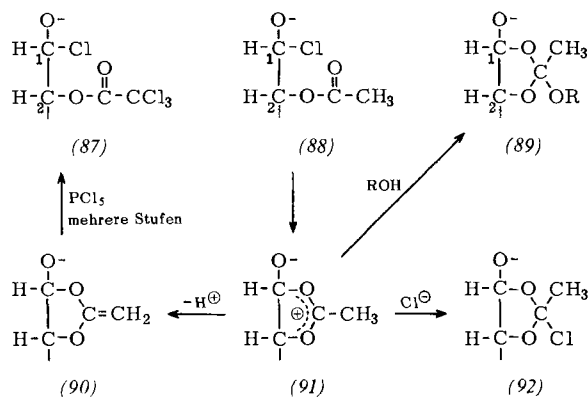


wart von Natriumacetat beim labilen Orthoester (83) stehen (Weg 1). In Eisessig/Natriumacetat isoliert man dagegen nur das Gemisch der stabilen Diacetate (81) und (82), die auf Weg 2 entstanden sind.

Carboxonium-Ionen und ihre Folgeprodukte sind bei der Acylierung von 1,2- und 1,3-Glykolen zu erwarten. So konnte kürzlich in der Cholestanreihe das ambidente Kation (85) abgefangen werden, das mit Essigsäure zum 3 β ,5 α -Diacetat (84) reagiert, während Hydrolyse und nachträgliche Veresterung das isomere 3 α ,5 α -Derivat (86) ergaben [32].

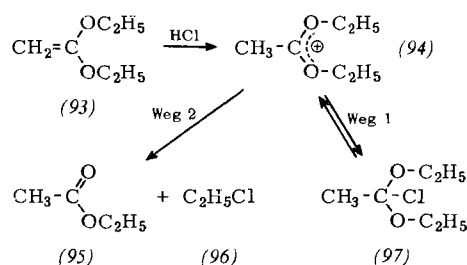


Viel länger sind die Konsequenzen einer solchen Reaktionsweise in der Kohlenhydrat-Chemie bekannt [33]. Dort beobachtete man bei der üblichen Glykosidsynthese aus peracetyliertem α -Halogenzucker (88), Silbercarbonat und einem Alkohol überzählige Isomere, die bereits 1930 von Freudenberg als Orthoester (89) erkannt wurden [34]. Ihm gelang sogar



die Isolierung des äußerst reaktiven, isomeren Hepta-O-acetyl- α -maltosylchlorids mit der Gruppierung (92). Es ist nicht bekannt, weshalb in diesem Einzelfall [35] das Orthoesterchlorid zu fassen ist. Freudenberg zog auch intermediäre Ketenacetale (90) in Erwägung, die als Vorstufe für die sonst schwer verständliche Bildung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-trichloroacetyl- β -D-glucosylchlorid (87) aus Pentaacetylglucose und Phosphorpentachlorid dienen könnten [36].

Da Halogen stärker nucleofug ist als Acetoxyl, führen normalerweise alle Reaktionen, bei denen α -Halogen-



α,α -dialkoxy-Verbindungen zu erwarten sind [(97), (101), (105)], über das intermediäre Carboxonium-Ion [(94), (99), (103)] zu den thermodynamisch stabilen Produkten. Das gilt sowohl für die HCl-Addition an

Ketenacetale [37] [(93) \rightarrow (95) + (96)] als auch für die Halogenierung von Acetalen [38] [(98) \rightarrow (100)].

Dabei bestätigt die Bildung des Benzoessäureesters von trans-Cyclohexanbromhydrin (104) bei der radikal-

[31] Ö. Kovács, G. Schneider u. L. K. Láng, Proc. chem. Soc. (London) 1963, 374; L. J. Dolby, C. N. Lieske, D. R. Rosencrantz u. M. J. Schwarz, J. Amer. chem. Soc. 85, 47 (1963).

[32] I. W. Blunt, M. P. Hartshorn u. D. N. Kiok, Chem. and Ind. 1963, 1955. Das fluorfreie Carboxonium-Ion wurde schon früher postuliert: P. A. Plattner u. W. Lang, Helv. chim. Acta 27, 1872 (1944); P. A. Plattner, A. Fürst, F. Koller u. W. Lang, ibid. 31, 1455 (1948).

[33] Vgl. E. Pascu, Advances Carbohydrate Chem. 1, 77 (1945); R. V. Lemieux, ibid. 9, 1 (1954); H. J. Haynes u. F. H. Nurth, ibid. 10, 207 (1955).

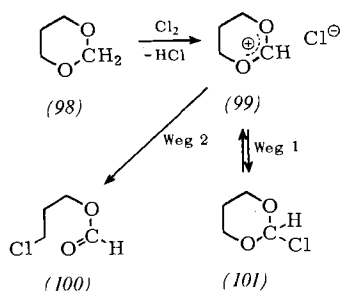
[34] K. Freudenberg u. H. Scholz, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 1969 (1930).

[35] Nach B. Helferich u. H. Jochinke, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 719 (1941), existiert außerdem das analog gebaute 2,5,6-Tri-O-acetyl-3-O-mesyl- α -D-glucosylbromid, dessen geringe Reaktivität die Struktur eines Orthoesterhalogenids nicht völlig gesichert erscheinen läßt.

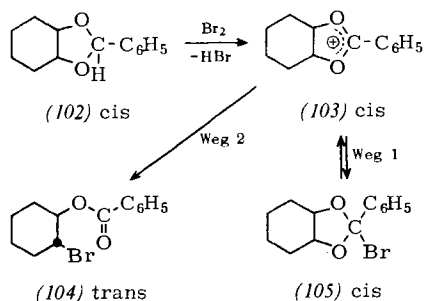
[36] P. Brigl, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 116, 1 (1921).

[37] S. M. McElvain u. D. Kundiger, J. Amer. chem. Soc. 64, 254 (1942); S. M. McElvain u. M. J. Curry, ibid. 70, 3781 (1948); Annahme von Carboxonium-Ionen siehe [41].

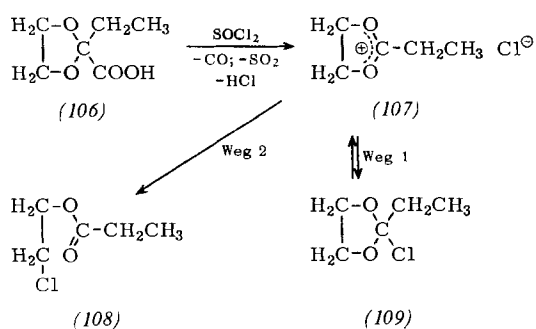
[38] L. A. Cort u. R. G. Pearson, J. chem. Soc. (London) 1960, 1682; die Zwischenstufe (99) ist dort erwähnt. Vgl. das analoge Ergebnis bei der Chlorierung des 1,3-Dioxolans, H. Baganz u. L. Domschke, Chem. Ber. 91, 653 (1958).



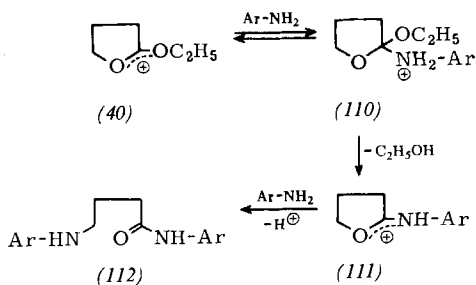
schen Bromierung des cis-Cyclohexan-1,2-diol-benzaldehydacetals (102) [39] den angenommenen Verlauf.



Aus den gleichen Gründen kommt der gegen kaltes Wasser stabilen Halogenverbindung aus der Carbonsäure (106) und Thionylchlorid nicht die Struktur (109) [40], sondern (108) [41] zu.



Eine Variante des Reaktionsschemas bietet der Angriff von überschüssigen aromatischen Aminen auf das Carboxonium-Ion (40). Hier stabilisiert sich das kine-



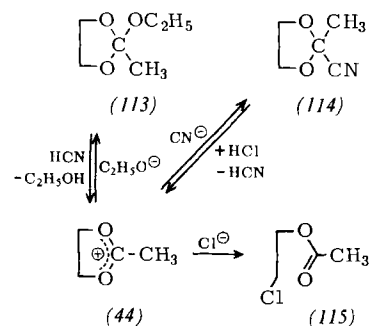
tisch kontrollierte Primäraddukt (110) zum Iminoäther-Kation (111), das nun über Weg 2 zum γ -Arylamino-buttersäurearylid (112) aufspaltet [17].

[39] A. Rieche, E. Schmitz, W. Schade u. E. Beyer, Chem. Ber. 94, 2926 (1961).

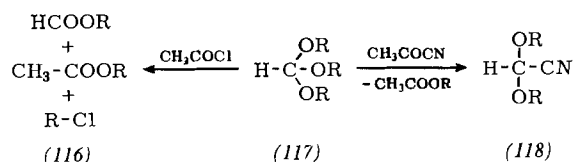
[40] E. Vogel u. H. Schinz, Helv. chim. Acta 33, 116 (1950).

[41] S. M. McElvain u. A. N. Bolstad, J. Amer. chem. Soc. 73, 1988 (1951).

Besonders anschaulich spiegelt das folgende Beispiel den Einfluß des Nucleophils auf das Reaktionsergebnis wider: Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, addiert das Carboxonium-Ion (44) Cyanid- und Alkoholat-Ionen auf Weg 1 zu den labilen Verbindungen (113) und (114) [18]. Bereits Blausäure vermag aus dem Orthoester (113) Alkohol abzuspalten und damit das ambidente Ion (44) zurückzubilden, das sofort als (114) festgelegt wird [42].



Der protonenaktive Chlorwasserstoff wiederum verdrängt aus (114) Blausäure, so daß das Ion (44) nunmehr zum stabilen β -Chloräthylacetat (115) reagieren kann. Damit wird verständlich, daß die Reaktion von



Orthoameisensäureester (117) mit Acetylchlorid direkt zu den stabilen Produkten (116) führt [43], während Acetylcyanid auf Weg 1 α,α -Dialkoxycetonitril (118) erzeugt [44].

4. Einfluß des ambidenten Kations auf das Reaktionsergebnis

Der Einfluß des ambidenten Kations im System (3) wird, wie Abbildung 1 lehrt, durch seinen Energieinhalt im Verhältnis zu dem der möglichen Reaktionsprodukte (5) und (6) bestimmt [45]. Ist (3) sehr energiereich, so vergrößert sich, selbst mit einem schwachen Nucleophil, ΔF_1 so stark, daß die Isolierung des kinetisch kontrollierten Produktes (Weg 1) möglich wird (Abb. 3). Ist umgekehrt (3) stark mesomeriestabilisiert, so daß ΔF_1 sehr klein wird oder sogar das Vorzeichen wechselt, so werden selbst starke Nucleophile nur zum thermodynamisch stabilen (6) (Weg 2) führen (Abb. 3). Für beide Fälle sind Beispiele bekannt.

[42] I. G. Erickson, J. Amer. chem. Soc. 73, 1338 (1951).

[43] H. Post, J. org. Chemistry 1, 231 (1937).

[44] H. Böhme u. R. Neidlein, Chem. Ber. 95, 1859 (1962).

[45] Genau genommen entspricht die energetische Lage von (3) dem System $\text{Kat}^+ + \text{Y}^-$. Da aber das Nucleophil konstant gehalten wird, hängt diese Lage praktisch nur von der Dissoziationsenergie von (5) ($\text{Kat}-\text{Y}$) ab, die lediglich in Abhängigkeit von Kat^+ schwankt.

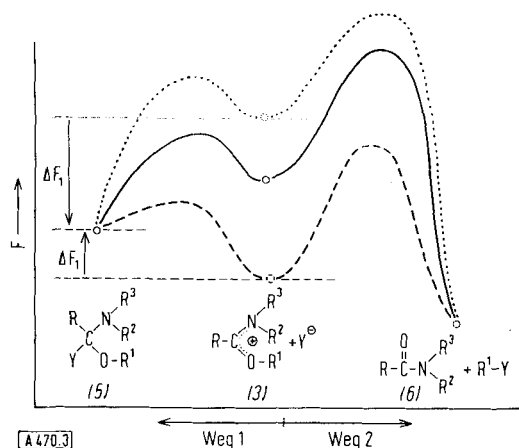
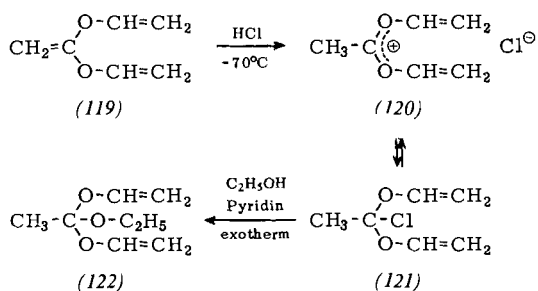


Abb. 3. Einfluß des ambidenten Kations auf die Lage von (3) im Energieprofil (schematisch).

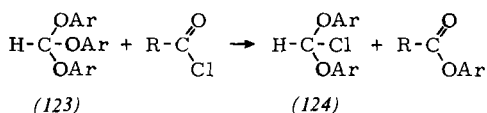
— Allgemeine Kurve (vgl. Abb. 1).
 (3) energiereich.
 - - - - - (3) energiearm.

a) Energiereiches ambidentes Kation

Wie oben ausführlich belegt, erzeugt die Addition von HCl an Ketenacetale ambidente Kationen, die das schwach nucleophile Cl^- -Ion nicht zur kinetisch kontrollierten α -Chlor- α,α -dialkoxy-Verbindung addieren [(93) \rightarrow (97)]. Dieses metastabile Addukt läßt sich aber fassen, wenn Divinylketenacetal (119) eingesetzt wird [41].

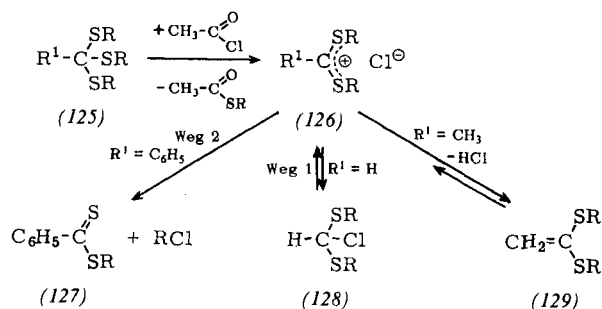


Infolge der O-Vinyl-Mesomerie (= verstärkte O-C-Vinyl-Bindung) wird das ambidente Kation (120) so energiereich, daß es Chlorid-Ionen zu (121) addiert. Dessen Konstitution folgt aus der heftigen Reaktion mit pyridinhaltigem Alkohol zum gemischten Orthoester (122) [41]. Aus den gleichen Gründen ist es möglich, aus Orthoameisensäure-phenylester (123) und Acylchloriden das destillierbare, leicht hydrolysierende Formylchlorid-diphenylacetal (124) zu gewinnen [44].

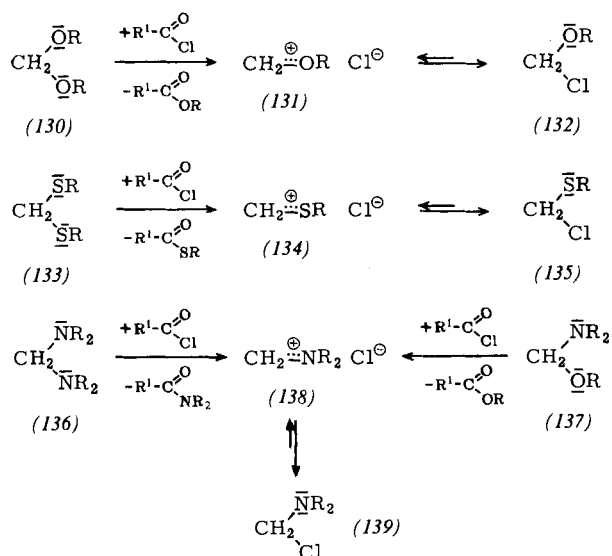


Wie stark der Substituent am C-Atom des ambidenten Kations das Reaktionsbild beeinflußt, lehrt die Spaltung von Orthosäure-trithioestern (125) mit Säurechloriden [46]. Hier ist das Dithiocarboxonium-Ion (126) als Zwischenstufe zu fordern, das aber nur mit $\text{R}^1 = \text{H}$ das la-

bile, rasch hydrolysierende Formylchlorid-mercaptal (128) bildet. In (126), $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, wird das ambidente Ion offenbar so energiearm, daß nur die stabilen Produkte (127) zu fassen sind. Ist schließlich $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, so reagiert das Ion (126) unter Deprotonierung zum Ketenmercaptal (129).



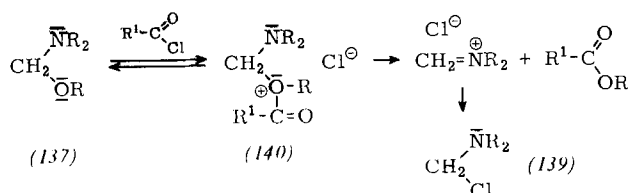
Kationen, bei denen die positive Ladung nur zwischen einem Heteroatom und dem C-Atom verteilt ist, sind naturgemäß wesentlich energiereicher. Sie nehmen daher selbst die schwach nucleophilen Chlorid- und Bromid-Ionen ausschließlich nach Weg 1 zum labilen Addukt auf. Die zahlreichen Reaktionen acetalartiger Verbindungen mit Halogenwasserstoff, anorganischen oder organischen Säurechloriden belegen dieses Schema ausnahmslos. Als Beispiele seien die Reaktionen von Acylchloriden mit Formaldehydacetal (130) [43], -mercaptal (133) [46], -aminal (136) [47] und α -Aminomethyläthern (137) [47] herausgegriffen. Dabei resultieren α -



Chloräther (132) [43], α -Chlorthioäther (135) [46] und α -Chloramine (139) [47]. In allen Fällen dürfte die Reaktion mit einer reversiblen Addition des Säurechlorids beginnen, wobei der Zerfall des Adduktes zum ambidenten Kation bereits exergonisch erfolgt. Damit wird verständlich, daß beim Aminomethyläther (137) die Reaktion über das Addukt (140) führt, was aus der vorwiegenden Bildung von α -Chloraminen (139) [47,48] hervorgeht.

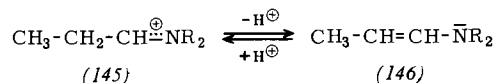
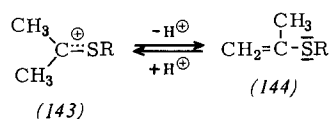
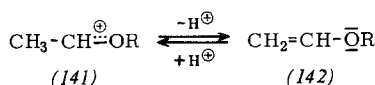
[46] H. Böhme u. J. Roehr, Liebigs Ann. Chem. 648, 21 (1961).

[47] H. Böhme u. K. Hartke, Chem. Ber. 93, 1305 (1960).

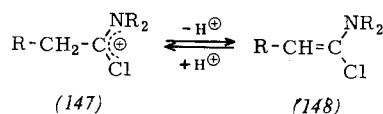


Da α -Chloramine (139) in unpolaren Solventien schwerlöslich sind, ist anzunehmen, daß sie mit ihren Ionen (138) im Gleichgewicht stehen. Sowohl (138) [47] als auch (131) [48] sind mit komplexem Anion isoliert worden.

Es sei vermerkt, daß diese Reaktionen nur mit Derivaten des Formaldehyds, tertiärer Aldehyde oder entsprechender Ketone glatt verlaufen. Andernfalls stabilisieren sich die energiereichen Ionen unter Deprotonierung, und zwar noch viel



leichter als die oben zitierten Carboxonium-Derivate [(71) \rightarrow (72); (126) \rightarrow (129)]. Dabei schlägt der elektrophile Charakter der Kationen (141) [48], (143) [47] und (145) [49] in einen nucleophilen um [(142), (144) und (146)], so daß diese über ein Proton gekoppelten Partner häufig aldolartige Kondensationen eingehen. Hier liegt der Grund für die Vorzugs-

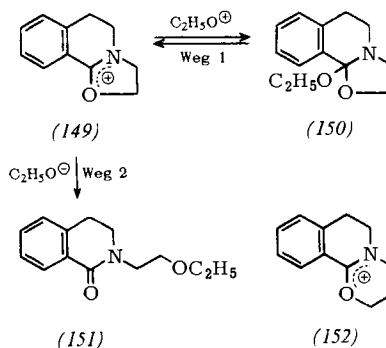


stellung des Formaldehyds bei der Mannich-Reaktion, die über (138) abläuft [50], und die Beschränkung der Vilsmeier-Reaktion auf Formylamine. Besitzt im letzten Fall der Zwischenstoff (147) eine Alkylgruppe, so tritt ebenfalls teilweise Deprotonierung zu (148) und damit Dimerisierung beider Partner ein [29].

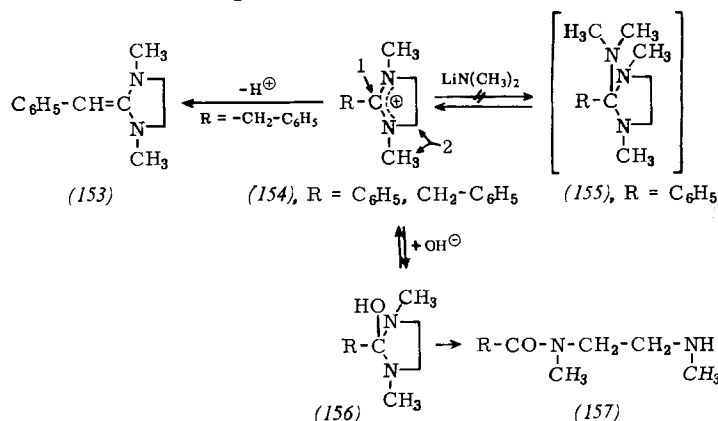
b) Energiearmes ambidentes Kation

Während einfache Trialkyliminoäther-Kationen (z. B. (31) und (34), Tabelle 1) Alkoholat-Ionen glatt zu den entsprechenden Amidacetalen (z. B. (30) und (33), Tabelle 1) addieren, isoliert man aus dem Ion (149) nur den stabilen Äther (151) [51]. Weder der Übergang zum spannungsärmeren Dihydrooxazin-System (152) [52],

noch der Einsatz von Cyanid-Ionen [53] oder die Anwendung tiefer Temperatur ändern den Reaktionsverlauf [52]. Da sich die Perchlorate der ambidenten Kationen (149) und (152) aus Wasser unzersetzt umkristallisieren lassen, kommt diesen Ionen eine so große Stabilität zu, daß es nicht gelingt, sie als Amidacetal [z. B. (150)] festzulegen.



Im Vergleich mit allen bisher besprochenen ambidenten Kationen ist das Amidinium-Ion wesentlich energieärmer, was bereits die ungewöhnliche Basizität der Amidine erkennen läßt. Dennoch ist es erstaunlich, daß z. B. das Amidinium-Ion (154) selbst von Lithiumdimethylamid in siedendem Äther nicht angegriffen wird [55]. Tris-dialkylaminomethane wie (155) sind in Übereinstimmung mit anderen Syntheseversuchen [56, 57] nicht zu fassen, weil die Mesomerieenergie des Amidinium-Ions zu groß ist.



Enthält R eine Methylgruppe, so vermag das Kation wiederum unter Deprotonierung zu reagieren, allerdings mit Alkoholat als Base [55, 57]. Es entstehen Ketenaminale, z. B. (153). Daß dennoch reversible Addition an (154) auf Weg 1 eintritt, lehrt die exotherme Reaktion des Ketenaminals (153) mit Wasser. Hier muß wohl das Ion (154) durchlaufen werden, dessen Addukt mit Hydroxyl-Ionen (156), selbst wenn es nur in minimalen Konzentrationen vorliegt, die Ringöffnung zu (157) einleitet. Ob die Zersetzung beim Schmelzen der Jodide des Ions (154) einer Entalkylierung (Weg 2) wie bei anderen Ammonium-Ionen [58] entspricht, ist noch zu prüfen.

[48] H. Meerwein, Angew. Chem. 67, 374 (1955).

[49] Vgl. G. Opitz, H. Hellmann u. H. W. Schubert, Liebigs Ann. Chem. 623, 112, 117 (1959).

[50] Vgl. H. Hellmann u. G. Opitz: α -Aminoalkylierung. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1960, S. 4ff.

[51] W. Schneider u. B. Müller, Chem. Ber. 93, 1579 (1960).

[52] Unveröffentlichte Versuche mit Dr. L. Geldern; vgl. [8].

[53] Unveröffentlichte Versuche mit Dr. Th. Eicher.

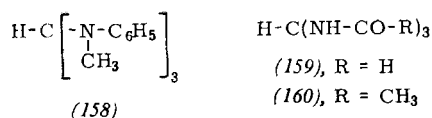
[54] A. Rieche u. E. Schmitz, Chem. Ber. 89, 1254 (1956); E. Schmitz, ibid. 91, 1133 (1958).

[55] H. Böhme u. F. Soldan, Chem. Ber. 94, 3109 (1961).

[56] Vgl. die in [55] zitierte Literatur.

[57] H. Baganz u. L. Domaschke, Chem. Ber. 95, 2095 (1962).

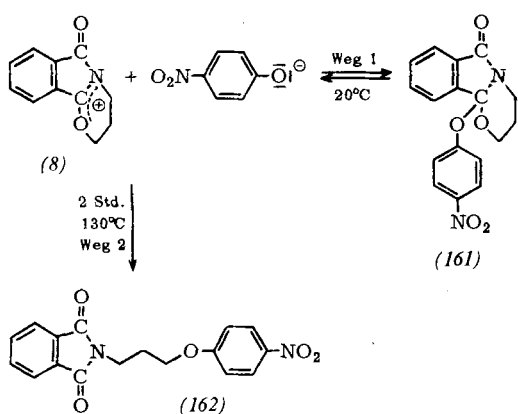
[58] J. H. Brewster u. E. Eliel: Organic Reactions. Wiley, New York 1953, Bd. VII, S. 99.



Erhöht man den Energieinhalt des Amidinium-Ions durch Schwächen der Basizität der N-Atome, so sind Trisaminomethane darstellbar [55], wie die Beispiele (158) [59], (159) [60] und (160) [61] zeigen.

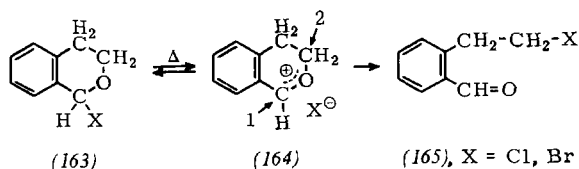
5. Einfluß der Temperatur auf das Reaktionsergebnis

Bei geeigneter Wahl der Komponenten kann das isolierte kinetisch kontrollierte Produkt durch Temperaturerhöhung soweit rückläufig gespalten werden, daß „Umlagerung“ zur stabilen Endstufe eintritt.



So vereinigt sich das Phthalimidium-Ion (8) mit dem gelben p-Nitrophenolat-Ion in Acetonitril augenblicklich zum farblosen Addukt (161), aus dem der Nitrophenoxyrest leicht hydrolytisch abgespalten wird. Erhitzt man (161) etwa 2 Std. auf 130 °C, so entsteht quantitativ der hydrolyse-beständige Äther (162) mit der typischen Phthalimid-Struktur [8].

Der gleiche Vorgang spielt sich bei der thermischen Umlagerung der sehr hydrolyse-empfindlichen 1-Halogenisochromane (163) ab [54]. Das intermediär gebildete ambidente Kation (164) nimmt auf dem Weg 2 das Halogenid-Ion zum stabilen o-Halogenäthyl-benzaldehyd (165) auf. In Übereinstimmung damit liegt für (163), X = Cl, die optimale Umlagerungstemperatur wesentlich höher (180 °C) als für (163), X = Br (130 °C).



[59] D. H. Clemens u. W. D. Emmons, J. Amer. chem. Soc. 83, 2588 (1961).

[60] H. Bredereck, R. Gompper, H. Rempfer, K. Klemm u. H. Keck, Chem. Ber. 92, 329 (1959).

[61] A. Pinner, Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 1659 (1883).

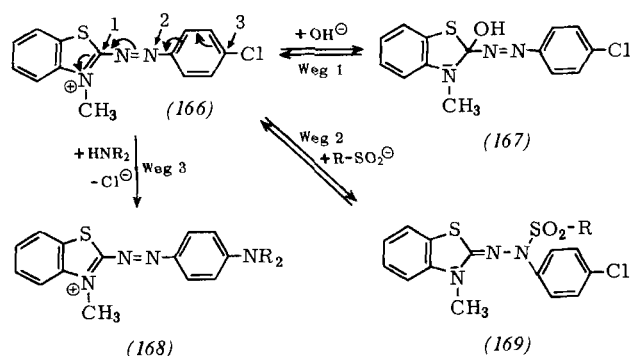
6. Einfluß des Lösungsmittels auf das Reaktionsergebnis

Bei Solvolysen spielt die ionisierende Wirkung des Solvens eine maßgebliche Rolle. Das gilt auch für Verbindungen, bei deren Ionisation ein ambidentes Kation entsteht. Der Lösungsmittelleffekt unter Ausschluß von Solvolysen, also die Geschwindigkeit der Umlagerung des kinetisch kontrollierten Produktes in das thermodynamisch kontrollierte Produkt, scheint noch nicht studiert worden zu sein. Entsprechende Versuche sind in unserem Laboratorium im Gange.

7. Erweiterung der Betrachtungsweise

Die bisherigen Beispiele beziehen sich durchweg auf Kationen mit einem dreiatomigen mesomeren System, das zwei Angriffspunkte für Nucleophile besitzt. Ambidentes Verhalten einer Verbindung ist jedoch weder auf Mesomerie über drei Atome – und damit auf zwei Angriffspunkte – noch auf Kationen oder Ionen überhaupt beschränkt. Entscheidend ist lediglich ein Elektronensystem, das an mehreren Stellen angegriffen werden kann, wobei die Reaktion an einer Stelle die potentielle Reaktivität an anderen Stellen aufhebt. Dieses allgemeine Prinzip sei an einigen Beispielen erläutert.

a) Heterocyclische Azoquartärsalze vom Typ (166) besitzen entsprechend der mit gebogenen Pfeilen angedeuteten Mesomerie drei Angriffspunkte für Nucleophile [62]. Hydroxyd-Ionen addieren sich reversibel zur Pseudobase (167) [62], während Sulfonat-Ionen ebenfalls reversibel an der Azogruppe zu (169) aufgenommen



werden [62]. Amine hingegen bilden irreversibel unter additiver Substitution [63] im Phenylkern Farbsalze vom Typ (168) [62, 64]. Neben sterischen Faktoren dürfte hier vor allem der Gewinn an Bindungsenergie das Reaktionsergebnis beeinflussen.

b) Reaktionen ambidenter Anionen finden, wie erwähnt, häufig in inhomogener Phase statt, so daß ihr Verlauf schwer zu beurteilen ist [5]. Die Reaktion des ambidenten 2-Nitropropan-Anions (170) mit Carbo-

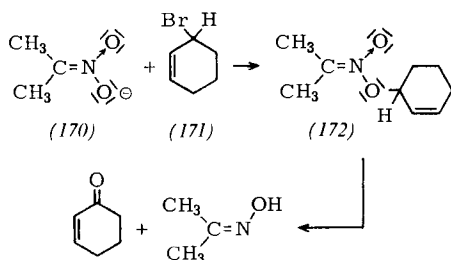
[62] W. Kniese, Dissertation, Universität Marburg, 1963.

[63] Vgl. J. Sauer u. R. Huisgen, Angew. Chem. 72, 294 (1960).

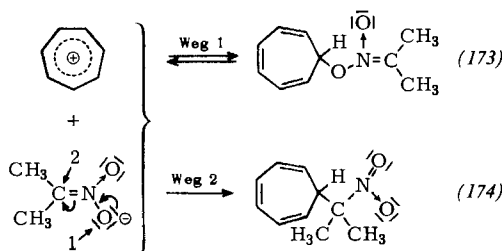
[64] S. Gabriel u. T. Heymann, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 2493 (1890); Th. Wagner-Jauregg u. M. Roth, Chem. Ber. 93, 3036 (1960); L. J. Bellamy: The Infrared Spectra of Complex Molecules. Methuen, London 1958, S. 179, 209, 162, 205.

nium-Ionen unterschiedlichen Energieinhaltes [65] bildet eine günstige Ausnahme.

Bietet man das aus 2-Brom-1-cyclohexen (171) entwickelte hochreaktive Carbonium-Ion an, so tritt die Reaktion irreversibel am Orte höchster Elektronendichte [66], also am Sauerstoffatom, ein, wobei das Primärprodukt (172) in bekannter Redoxreaktion zerfällt.

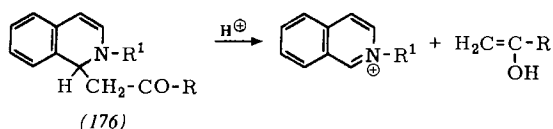
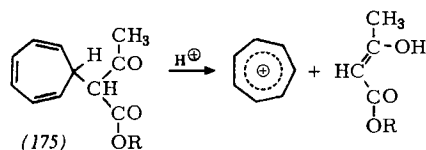


Gegenüber dem energiearmen Tropylium-Ion jedoch verläuft die O-Alkylierung zu (173) reversibel, so daß sich das thermodynamisch stabilere C-Alkylierungsprodukt (174) bilden kann [65].



Es sei vermerkt, daß selbst C-Alkylierungsprodukte vom Typ (175) [67] oder (176) [68] bei Protonierung leicht rückläufig spalten, wenn das ambidente Kation stark mesomeriestabilisiert ist. Die Spaltungen entsprechen einer Grobschen Fragmentierung [69].

Beim Übergang zu ambidenten Neutralverbindungen sind diese nach ihrem nucleophilen oder elektrophilen Charakter zu unterscheiden.



[65] M. Bersohn, J. Amer. chem. Soc. 83, 2136 (1961).

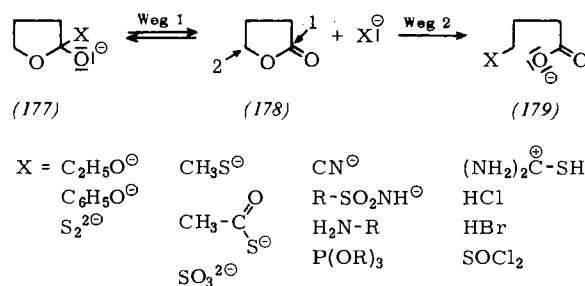
[66] Vgl. hierzu die Methylierung tautomerer Verbindungen mit Diazomethan: F. Arndt, B. Eistert, R. Gompper u. W. Walter, Chem. Ber. 94, 2125 (1961).

[67] K. Conrow, J. Amer. chem. Soc. 81, 5461 (1959).

[68] F. Kröhnke u. I. Vogt, Liebigs Ann. Chem. 600, 211 (1956).

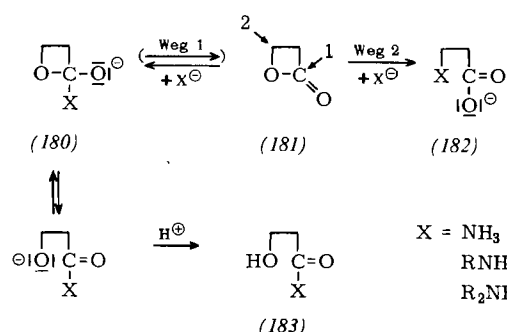
[69] Vgl. C. A. Grob in: Theoretical Organic Chemistry (Kekulé Symposium). Butterworths, London 1959, S. 114.

c) Musterbeispiel einer elektrophilen ambidenten Neutralverbindung ist das γ -Butyrolacton (178). Unter mehr oder weniger drastischen Bedingungen wird es von zahlreichen Nucleophilen in γ -Stellung aufgespalten [70].



Das labile Addukt (177), welches mit $\text{X} = \text{SCH}_3$ gefaßt wurde [71], kann sich meist nicht stabilisieren, so daß sich schließlich der Ring in γ -Stellung zu (179) öffnet. Ist jedoch, wie bei der Reaktion mit primären Aminen in Alkohol, eine Umprotonierung möglich, so resultieren aus (177) γ -Hydroxybuttersäureamide. Erst bei höherer Temperatur und ohne Solvens entstehen Butyrolactame [70]. Die größere Ringspannung im β -Propiolacton (181) läßt die Alkylierung auf dem Weg 2 mit fast allen beim Butyrolacton genannten Nucleophilen meist schon bei Raumtemperatur zu β -substituierten Propionsäuren (182) ablaufen. Lediglich Alkoholat-Ionen addieren sich auf dem Weg 1 zu β -Hydroxypropionester (183), $\text{X} = \text{OR}$.

Ammoniak, primäre und sekundäre Amine, deren Primäraddukte (180) sich bereits durch Umprotonierung stabilisieren können, führen sowohl zu β -Hydroxypropionamiden als auch zu β -Aminopropionsäuren. Bei tertiären Aminen dagegen kann sich das Addukt (180) nicht stabilisieren, so daß auf dem Weg 2 ausschließlich Betaine des β -Alanins entstehen [72].



d) Als nucleophil-ambidente Neutralverbindung erweist sich z. B. Dimethylsulfoxyd [73]. Die kinetisch kontrollierte Alkylierung greift am O-Atom an. Die Instabilität von (184) verrät sich nicht nur durch rasche Hydrolyse, sondern auch durch rückläufige Alkylierung von X^- , in Abhängigkeit von dessen Nucleophilie: $\text{J}^- > \text{NO}_3^- > \text{Tos}^-$. Es ist daher verständlich, daß un-

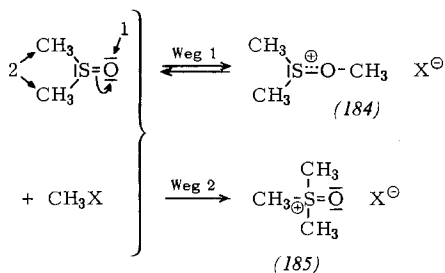
[70] Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1963, Bd. VI/2, S. 777 ff.

[71] H. Plieninger, Chem. Ber. 83, 265 (1950).

[72] H. Kröper in [70], S. 527; H. E. Zaugg in: Organic Reactions. Wiley, New York 1954, Bd. VIII, S. 305.

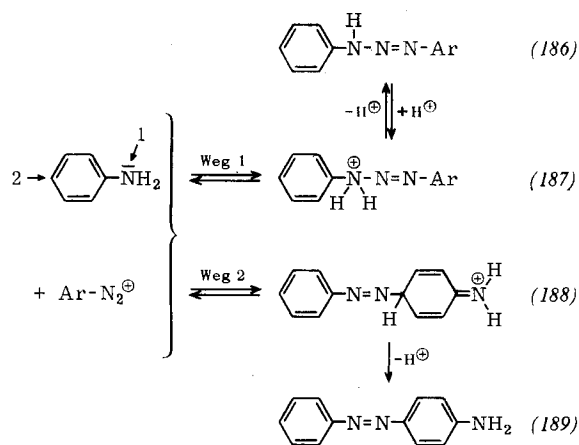
[73] S. Winstein u. St. G. Smith, Tetrahedron 3, 317 (1958).

ter gleichen Bedingungen Methyl-p-brombenzolsulfonat 94 % O-Sulfoniumsalz (184) erzeugt, Methyljodid dagegen 93 % S-Methylsulfoniumsalz (185) [73, 74]. Nur im letzten Fall kann sich die Rückläufigkeit des Weges 1 auswirken und das thermodynamisch stabile Endprodukt (185) entstehen.



In diesem Sinne erscheinen auch aromatische Amine ambident, sofern sie an der NH_2 -Gruppe und im aromatischen Ring mit Elektrophilen, z. B. Diazonium-Ionen, reagieren. Allerdings müssen sich hier beide primären Reaktionsprodukte (187) und (188) durch Deprotonierung stabilisieren. Da diese Folgereaktion aber im Falle der Diazoaminoverbindung (186) reversibel ist, kann dieses kinetisch kontrollierte Produkt in die Azoverbindung (189) verwandelt werden. Unter diesem Gesichtspunkt sind alle Umlagerungen von N-Substituenten in den aromatischen Kern zu betrachten, sofern dabei Rückspaltung zum aromatischen Amin eintritt.

[74] Vgl. R. Kuhn u. H. Trischmann, Liebigs Ann. Chem. 611, 117 (1958).



Die vorliegenden Ausführungen knüpfen zum Teil an die experimentellen Arbeiten der Herren Dr. L. Geldern, Dr. W. Kniese und Dr. Th. Eicher an, denen ich für ihre selbstständige Mitarbeit sehr herzlich danke. Mein Dank gilt außerdem dem Fonds der Chemischen Industrie und der Badischen Anilin- und Sodafabrik, Ludwigshafen, für die Förderung dieser Untersuchungen.

Eingegangen am 5. März 1964 [A 370]

Beziehungen zwischen Struktur und Reaktivität ambifunktioneller nucleophiler Verbindungen

VON DOZENT DR. R. GOMPPER

INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE UND ORGANISCH-CHEMISCHE TECHNOLOGIE
DER TECHNISCHEN HOCHSCHULE STUTTGART

Herrn Professor Hellmut Brederbeck zum 60. Geburtstag gewidmet

Theoretische Überlegungen und neue präparative Ergebnisse haben in den letzten Jahren die Kenntnisse von der Struktur und Reaktivität ambifunktioneller nucleophiler Verbindungen vertieft und erweitert. Es wird versucht, einen Überblick über die Theorien zu geben, die zur Deutung des Verhaltens dieser Verbindungen gegenüber elektrophilen Agentien entwickelt worden sind, und Regeln aufzustellen, die als Leitfaden für die Durchführung neuer Reaktionen dienen können.

A. Einleitung

Die Untersuchung der Struktur und Reaktivität tautomeriefähiger Verbindungen [allgemeine Formeln (1) oder (3) und (4) oder (6), $\text{R}=\text{H}$] gehört zu den klassischen Gebieten organisch-chemischer Forschung. Während aber das Problem der Tautomerie [(1) \rightleftharpoons (3) und (4) \rightleftharpoons (6)] als weitgehend geklärt anzusehen ist (vgl. u. a. [1–4], läßt sich gleiches für die Alkylierung und Acylierung von (1) und (3) sowie (2) und (5) nicht sagen. In

den Systemen (1), (3), (2) und (5) [zum Teil auch in (4) und (6)] besteht zwischen den Atomen X und Y bzw. X und N mesomere Wechselwirkung. Verbindungen dieser

[1] H. A. Staab: Einführung in die theoretische organische Chemie. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1959, S. 642–650.

[2] W. Hückel: Theoretische Grundlagen der organischen Chemie. Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1961, Bd. 1, S. 274–321.

[3] H. Henecka: Chemie der β -Dicarbonylverbindungen. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1950.

[4] C. K. Ingold: Structure and Mechanism in Organic Chemistry. Cornell University Press, Ithaca, N.Y. 1953, S. 530–572.