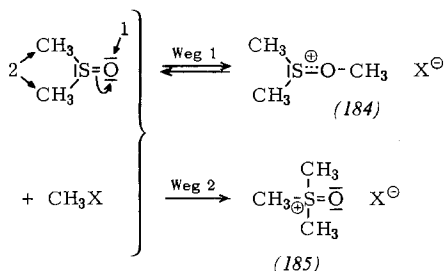
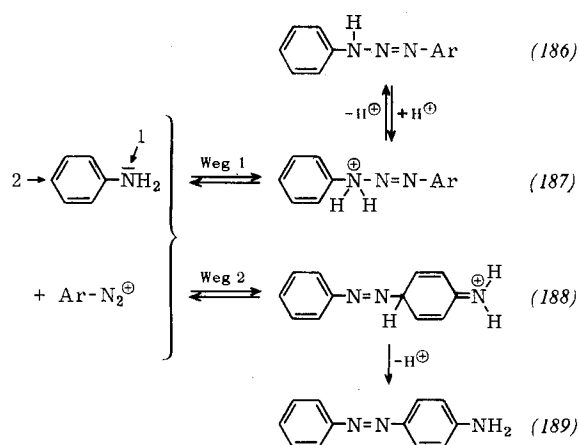


ter gleichen Bedingungen Methyl-p-brombenzolsulfonat 94 % O-Sulfoniumsalz (184) erzeugt, Methyljodid dagegen 93 % S-Methylsulfoniumsalz (185) [73,74]. Nur im letzten Fall kann sich die Rückläufigkeit des Weges 1 auswirken und das thermodynamisch stabile Endprodukt (185) entstehen.



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 selbständige 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 Bredereck 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

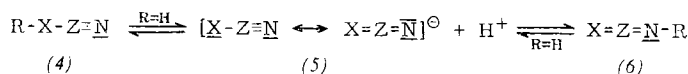
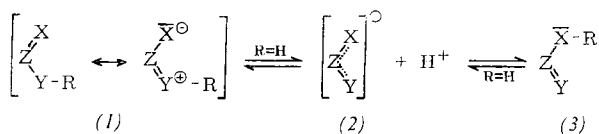
den Systemen (1), (3), (2) und (5) [zum Teil auch in (4) und (6)] besteht zwischen den Atomen X und Y bzw. X und N mesomere Wechselwirkung. Verbindungen dieser

[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.



Art unterscheiden sich deshalb in mancher Hinsicht von normalen bifunktionellen Substanzen. Kornblum [5] hat Anionen der Formel (2) als „ambident anions“ bezeichnet; in Anlehnung an die von Pfrommer [6] gewählte Nomenklatur sprechen wir allgemein von „ambifunktionellen nucleophilen Verbindungen“. Dabei bedeutet „ambifunktionell“, daß Systeme mit zwei Zentren vorliegen, die einem elektrophilen oder nucleophilen Angriff zugänglich sind, von denen aber immer nur ein Zentrum an einem Übergangszustand beteiligt sein kann (ambifunktionelle elektrophile Verbindungen sollen hier außer Betracht bleiben).

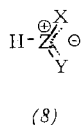
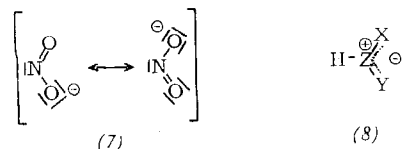
Einen Überblick über die wichtigsten ambifunktionellen nucleophilen Verbindungen vermittelt Tabelle 1. Die

Tabelle 1. Ambifunktionelle nucleophile Systeme.

A	B
Allyl-Anionen	Nitrit-Ionen
Enole [*]	Oxime [*]
Enthiole [*]	Hydrazone
Enamine	Sulfinsäuren [*]
Carbonsäure- und Kohlensäurederivate [*]	Sulfinsäureamide
Thiocarbonsäuren [*]	Triazene [*]
Carbonsäure- und Kohlensäureamide [*]	Anionen der Azoalkane
Thioamide [*]	Anionen der Phosphorsäure-diester
Amidine [*]	und Thionphosphorsäure-diester
Anionen der Nitroalkane	Cyanid-Ionen
Nitramine [*] und Nitramide [*]	Sulfoxyde
Nitrosamine [*]	
Cyanat-Ionen	
Rhodanid-Ionen	
Cyanamide [*]	
Anionen der Alkylcyanide	
Diazoalkane [*]	
Fulminat-Ionen	
Anionen der Sulfoxyde	
Phosphorsäureamide [*]	
Thionphosphorsäure [*] und ihre Amide [*]	

[*] und ihre Anionen.

Notwendigkeit, zwei Typen A und B zu unterscheiden, ergibt sich aus der Tatsache, daß Verbindungen mit $\text{Z} = \text{N}, \text{S}, \text{P}$ nicht nur an den endständigen Atomen X und Y von (1), (2) und (5), sondern auch am mittelständigen Atom Z reagieren können. Das freie Elektronenpaar von Z ist allerdings nicht an der Mesomerie im Sinn der Formeln (1) und (2) beteiligt [vgl. zum Beispiel das Nitrit-Anion (7)]. Sofern sich X und Y unter-

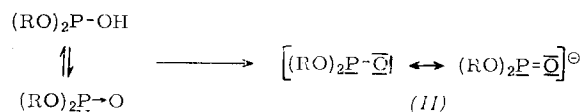
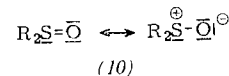
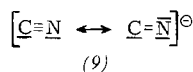


[5] N. Kornblum, R. A. Smiley, R. K. Blackwood u. D. C. Iffland, J. Amer. chem. Soc. 77, 6269 (1955).

[6] J. F. Pfrommer, Chemiker-Ztg. 81, 457 (1957).

scheiden, haben also Verbindungen des Typs B drei Reaktionsmöglichkeiten, und den tautomeren Formen (1) und (3) ist formal eine dritte (8) hinzuzufügen.

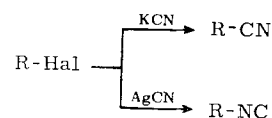
Sonderfälle in der Reihe B sind die Cyanid-Ionen (9), die Anionen (11) der Phosphorsäurediester und die



Sulfoxyde (10), bei denen das mesomere System nur zwei Atome umfaßt.

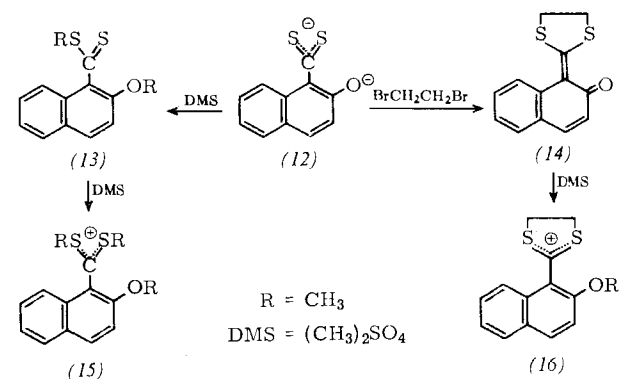
Ehe wir auf die Frage eingehen, welche Gesetzmäßigkeiten den Reaktionen ambifunktioneller nucleophiler Verbindungen mit elektrophilen Agentien zu Grunde liegen, sei zunächst an die Faktoren erinnert, die den Reaktionsverlauf beeinflussen:

1. Natur des Kations (bei Anionen)



Es ist seit langem bekannt (vgl. [7]), daß Alkylhalogenide mit Alkalimetallcyaniden zu Nitrilen reagieren, wobei Isonitrile höchstens spurenweise gebildet werden, während mit Silbercyanid, zumindest unterhalb 100 °C, überwiegend Isonitrile entstehen.

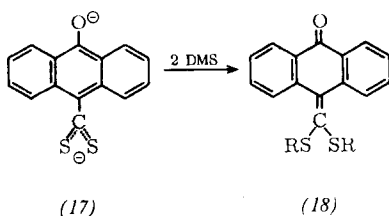
2. Art des mesomeren Systems und Stärke der Mesomerie



Die Methylierung des Dinatriumsalzes (12) der 2-Hydroxynaphthalin-1-dithiocarbonsäure führt zum Methoxydithioester (13) [8]. Die gleiche Umsetzung liefert in der Anthracenreihe das Chinonmethid-Derivat (18). Die größere Nucleophilie des Schwefels in (17)

[7] Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie. Thieme, Stuttgart 1952, Bd. 8, S. 290, 352.

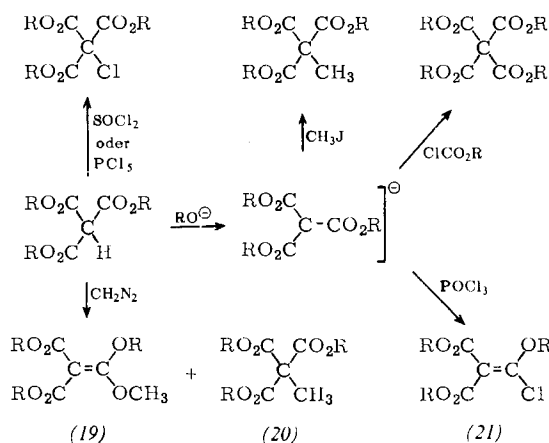
[8] R. Gompper u. R. Schmidt, Angew. Chem. 74, 780 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 596 (1962); R. Schmidt, Dissertation, Technische Hochschule Stuttgart, 1962.



erklärt sich aus dem schwächeren aromatischen Charakter des Anthracens. Erhitzt man den Dithioester (13) mit Dimethylsulfat, so resultiert das Dithiocarboxoniumsalz (15). Ein verwandtes Produkt (16) bekommt man bei der analogen Umsetzung des Chinonmethid-Derivates (14), allerdings hier als Folge des elektrophilen Angriffs am Sauerstoffatom. Die nucleophile Reaktionsfähigkeit der Sauerstoff- und Schwefelfunktionen hängt also sehr stark vom mesomeren System ab, in das sie eingebaut sind.

3. Natur des elektrophilen Agens

Die Alkylierung und Acylierung der Alkalimetallsalze von Carbonsäureestern verläuft im allgemeinen unter C-Substitution. Das zeigt sich auch bei den Umsetzungen des Na-Methantricarbonsäureesters mit Methyljodid [9] oder Chlorkohlensäureester [9]. Lediglich bei



der Umsetzung des Methantricarbonsäureesters mit Diazomethan ist O-Methylierung zum Ketenacetal (19) [Ausbeute 80 % neben 20 % (20)] beobachtet worden [10] (das einzige weitere Beispiel der Umwandlung eines Carbonsäurederivats in ein Ketenacetal war bislang die Umsetzung des Anhydrids der 7-Nitrofluoren-1,9-dicarbonsäure mit Diazomethan [11]). Während bei der Einwirkung von PCl_5 [12] oder SOCl_2 [13] auf Methantricarbonsäureester nur Chlormethantricarbonsäureester entsteht, erhält man bei der Umsetzung seines K-Salzes mit POCl_3 in guter Ausbeute das Ketenacetal-Derivat (21) [12] (analog lassen sich Salze anderer Carbonsäureester umsetzen).

[9] R. Scholl u. W. Egerer, Liebigs Ann. Chem. 397, 358, 361 (1913).

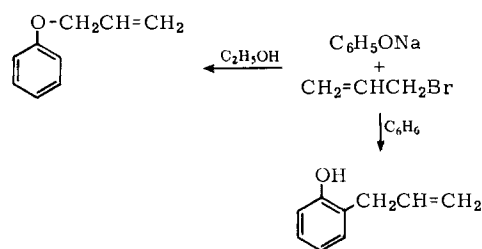
[10] F. Arndt u. C. Martius, Liebigs Ann. Chem. 499, 228 (1932).

[11] R. Kuhn u. U. Breyer, Chem. Ber. 95, 111 (1962).

[12] R. Gompper u. H. Hiller, unveröffentlichte Versuche.

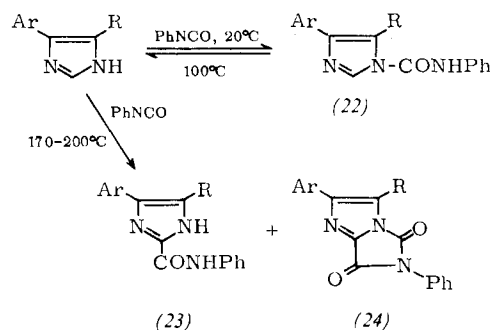
[13] F. Adickes, W. Brunnert u. O. Lückner, J. prakt. Chem. 130, 163 (1931).

4. Art des Lösungsmittels



Die Umsetzung von Na-Phenolat mit Allylbromid, eines der eindrucksvollsten Beispiele für den Lösungsmittelleffekt, führt nach Claisen [14] in Äthanol oder Aceton zum Allylphenyläther, in Benzol zum o-Allylphenol.

5. Reaktionstemperatur



Setzt man Imidazole bei 20°C mit Phenylisocyanat um, so entstehen Harnstoffe (22) [15, 16], die beim Erhitzen wieder Isocyanat abspalten. Erhitzt man 4,5-disubstituierte Imidazole aber mit überschüssigem Phenylisocyanat zum Sieden [16], dann erhält man Imidazol-2-carbonsäureanilide (23) und Imidazohydantoine (24).

B. Theoretische Grundlagen

Bei allen Versuchen zur Deutung der Reaktionen ambifunktionseller nucleophiler Verbindungen mit elektrophilen Reagentien (Zusammenstellung und Diskussion der älteren Literatur siehe [17]) ist davon auszugehen, daß man zwischen kinetisch und thermodynamisch kontrollierten Reaktionen zu unterscheiden hat.

I. Thermodynamisch kontrollierte Reaktionen

Da bei Reaktionsgleichgewichten der Logarithmus der Gleichgewichtskonstante K der Änderung der freien Energie ΔF bei der Umsetzung proportional ist, erwartet man unabhängig vom Reaktionsmechanismus die

[14] L. Claisen, F. Kremers, F. Roth u. E. Tietze, Liebigs Ann. Chem. 442, 210 (1925).

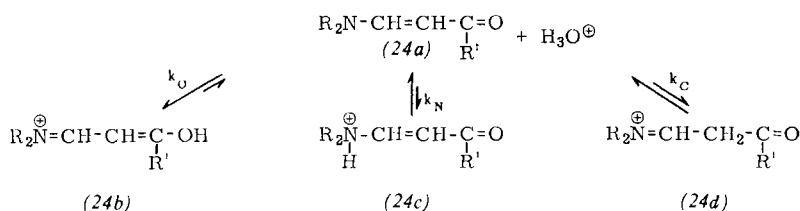
[15] H. A. Staab, Liebigs Ann. Chem. 609, 83 (1957).

[16] R. Gompper, E. Hoyer u. H. Herlinger, Chem. Ber. 92, 550 (1959).

[17] W. Hückel [2], S. 321–359.

unter den Reaktionsbedingungen stabilste Verbindung als Endprodukt. Für die Stabilität maßgebend sind Bindungs- und Mesomerieenergien. Da beide Größen aber in vielen Fällen nicht hinreichend genau angegeben werden können, ist eine Aussage auf dieser Basis meist nur bei der Umsetzung von (1) oder (3) zu Oniums Salzen von Wert.

Ein Beispiel ist die Protonierung der α,β -ungesättigten β -Aminocarbonyl-Verbindungen (24a) [17a], die zu (24b), (24c) und (24d) führen kann.

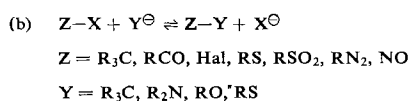


Für (24b) läßt sich die größte Zahl von mesomeren Grenzstrukturen angeben, so daß vorwiegend O-Protonierung eintreten sollte. Aus den IR-Spektren fester Salze von (24a) ist tatsächlich auf die Struktur (24b) geschlossen worden. NMR-Spektren zeigen [17a], daß auch in wäßrigen Lösungen hauptsächlich (24b) vorliegt. In untergeordnetem Maße wurden aber auch N- und C-Protonierung beobachtet [(24c) ist nicht nur das stabilste der drei Salze, es bildet sich auch am schnellsten].

Setzt man das Gleichgewicht (a), dessen Konstante K_H ein Maß für die Affinitäten von Y und X zu Wasserstoff, also für ihre „Wasserstoff-Basizität“ ist, in Parallele



zum Gleichgewicht (b), dessen Konstante K_Z den „Kohlenstoff-“ [17b–20], „Halogen-“, „Schwefel-“ [21] und „Stickstoff-Basizitäten“ entspricht, so sollte man auf



Grund der Wasserstoff-Basizität den Ablauf der thermodynamisch kontrollierten Reaktionen von Y, in unserem Falle also von (1) bis (6), voraussagen können. Obwohl die Analogie zwischen (a) und (b) nur formal sein kann (Affinitäten zu Ag^+ unterscheiden sich z. B. deutlich von denen zu H^+ [22]), finden sich die daraus abgeleiteten Erwartungen doch in der Mehrzahl der Fälle erfüllt (als Modelle für thermodynamisch kontrollierte Reaktionen darf man jeweils die Umsetzungen mit Formaldehyd ansehen). Steckt man den Rahmen der in Frage kommenden Säuren und Basen noch weiter, so

- [17a] H. E. A. Kramer u. R. Gompper, *Tetrahedron Letters* 1963, 969.
 [17b] Fahat-Aziz u. E. A. Moelwyn-Hughes, *J. chem. Soc. (London)* 1959, 2636.
 [18] J. F. Bunnett, C. F. Hauser u. K. V. Nahabedian, *Proc. chem. Soc. (London)* 1961, 305.
 [19] A. J. Parker, *Proc. chem. Soc. (London)* 1961, 371.
 [20] B. Miller, *Proc. chem. Soc. (London)* 1962, 303.
 [21] A. J. Parker u. N. Kharasch, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 3071 (1960).
 [22] S. Ahrland, J. Chatt, N. R. Davies u. A. A. Williams, *J. chem. Soc. (London)* 1958, 264, 276.

bewährt sich folgende Regel für die Stabilität der Endprodukte [23]: „Harte“, d. h. schwer polarisierbare Säuren verbinden sich besonders fest mit „harten“ Basen. „Weiche“, d. h. leicht polarisierbare Säuren gehen besonders feste Bindungen mit „weichen“ Basen ein.

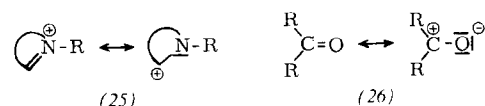
Man hätte auch vermuten können, daß die Lage der Tautomeriegleichgewichte zwischen (1), (3) und (8) sowie zwischen (4) und (6) Auskunft über die bei thermodynamisch kontrollierten Reaktionen zu erwartenden Produkte geben

würde. Lösungsmittel- und Chelatisierungseffekte verfälschen jedoch das Bild, so daß man nur in Sonderfällen zu richtigen Aussagen gelangt.

Wann ist mit thermodynamischer Kontrolle zu rechnen? Diese Frage ist schwieriger zu beantworten als die nach dem Reaktionsprodukt. Einige Faustregeln lassen sich aber doch angeben. Thermodynamisch kontrollierte Reaktionen sind stets dann zu erwarten, wenn die Arbeitstemperatur so hoch gewählt wird, daß die Produkte kinetisch kontrollierter Reaktionen wieder in die Ausgangskomponenten zerfallen oder sich anderweitig umlagern können. Die Temperaturschwelle liegt besonders niedrig, wenn

- a) mit stabilen Kationen gearbeitet wird oder intermediär relativ stabile Kationen auftreten oder
- b) elektrophile Reagentien mit Mehrfachbindungen eingesetzt werden.

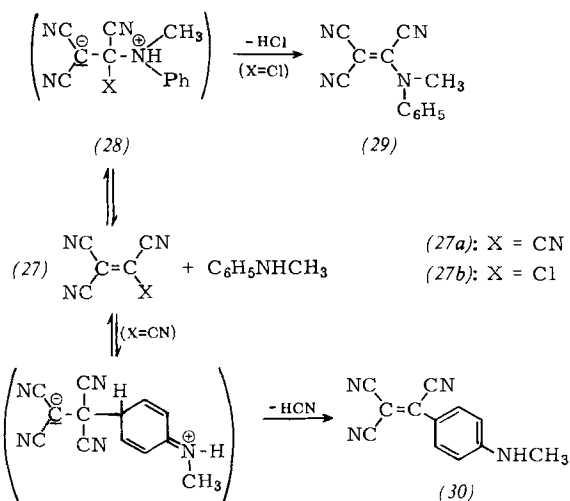
Zu den stabilen Kationen gehören beispielsweise die Triarylcarbonium-Ionen, die Carbonium-Ionen der Mannich-Reaktion und die Aryldiazonium-Ionen. Elektrophile Reagentien mit Mehrfachbindungen sind u. a. Aldehyde und Ketone, Carbonsäuren und ihre Derivate sowie Quartärsalze von N-Heterocyclen. Die Grenze zwischen beiden Gruppen ist allerdings nicht scharf zu ziehen. So lassen sich, wie ein Blick auf



die mesomeren Grenzstrukturen der quartären Cyclimmoniumsalze (25) oder der Carbonylverbindungen (26) lehrt, diese Verbindungen auch als sehr stabile Carbonium-Ionen auffassen.

Die unter a) und b) zusammengefaßten Reagentien lassen sich nun noch nach ihrer Reaktionsfähigkeit, d. h. ihrer „Elektrophilie“, unterteilen. Je reaktionsträger sie sind, desto größer ist bei einer gegebenen Temperatur im allgemeinen die Neigung zu thermodynamisch kontrollierten Reaktionen. Ein schönes Beispiel dafür sind die Umsetzungen des N-Methylanilins mit Tetracyanäthylen (27a) und Tricyanvinylchlorid (27b). Mit (27a) entsteht N-Methyl-p-tricyanvinyl-anilin (28) [24], mit dem reaktionsfähigeren (27b) dagegen N-Methyl-

- [23] R. G. Pearson, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 3533 (1963).



N-tricyanvinyl-anilin (29) [25]. Während sich Cl^\ominus aus dem Addukt (28) rasch ablöst, bleibt CN^\ominus wegen seiner größeren Nucleophilie gebunden. Im Falle von (27a) ist also die Bildung von (28) reversibel, so daß die thermodynamisch kontrollierte Reaktion zu (30) möglich wird.

II. Kinetisch kontrollierte Reaktionen

Die „dynamische Basizität“ von Verbindungen mit freiem Elektronenpaar wird als „Nucleophilie“ bezeichnet; ihr Maßstab ist die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante. Will man etwas über den Ablauf kinetisch kontrollierter Reaktionen ambifunktioneller nucleophiler Verbindungen aussagen, so besteht das Hauptproblem darin, herauszufinden, von welchen Faktoren die Nucleophilie abhängt. Entspräche die Leichtigkeit, mit der ein Atom einer nucleophilen Gruppe Elektronen zur Bindung eines Protons zur Verfügung stellt, der Neigung dieses Atoms, an nucleophilen Substitutionen teilzunehmen, dann hätte man in der Basizität ein bequemes Hilfsmittel zur Bestimmung der Nucleophilie. Alle Versuche, einen derartigen Zusammenhang nachzuweisen, haben aber gezeigt (vgl. [26–30]), daß er bestenfalls bei Reihen gleichartiger Verbindungen (Alkohole, Amine) besteht. Eine direkte Parallele zwischen Basizität als thermodynamischer und Nucleophilie als kinetischer Größe existiert also nicht.

Aber auch der Versuch, die Nucleophilie aus einer vom Verbindungstyp unabhängigen Eigenschaft der Atome abzuleiten („Schwefel ist nucleophiler als Stickstoff“), scheitert. Nicht nur die Bindungsverhältnisse haben großen Einfluß, man beobachtet auch eine sehr starke Abhängigkeit der Nucleophilie vom elektrophilen Agens

(Alkylierungsmittel [31–33], Carbonsäurederivate [34–37], Arylierungsmittel [38–42], Phosphorverbindungen [43–46], Disulfide [47]; weitere Beispiele vgl. [33, 35]).

Darüber hinaus spielen die Lösungsmittel eine bedeutende Rolle (vgl. [48]). Besonders eindrucksvoll ist der Befund [49], daß sich die in Wasser beobachtete „normale“ Nucleophilie-Reihe $\text{J}^\ominus > \text{Br}^\ominus > \text{Cl}^\ominus$ beim Arbeiten mit Tetraalkylammonium-halogeniden in Aceton umkehrt, Chlorid also nucleophiler wird als Jodid. Es sieht danach so aus, als sei ein Atom innerhalb eines Anions oder auch eines Moleküls um so stärker nucleophil, je schwächer solvatisiert es ist. Starke Solvation dürfte einen Lösungsmittelpuffer schaffen, der den elektrophilen Angriff in vielen Fällen abprallen läßt.

Streitwieser [28] hat angenommen, daß die Nucleophilie durch die Solvationsenergie der Base, die Stärke ihrer Bindung mit einem 2p-Orbital des Kohlenstoffs, ihren sterischen Effekt sowie die Elektronegativität und Polarisierbarkeit des reagierenden Atoms bestimmt wird. Edwards und Pearson [33] haben als wichtigste Faktoren die Basizität, die Polarisierbarkeit und den α -Effekt (Anwesenheit freier Elektronenpaare an dem Atom, das dem nucleophilen Zentrum benachbart ist) genannt. Es ist überraschend, daß die elektrostatische Anziehung nur selten erwähnt wird. Lediglich Hudson [50, 51] stellt sie in den Mittelpunkt seiner Interpretation der nucleophilen Reaktionsfähigkeit. Daß der elektrostatischen Anziehung zwischen den Reaktionspartnern eine wesentliche Funktion zugewiesen werden muß (vgl. auch [52]) machen u. a. die Unterschiede in den Nucleophilie-Reihen deutlich, die man mit unpolaren Alkylierungsmitteln und polaren Acylierungsmitteln erhält. Aufschlußreich ist z. B. auch die Feststellung [37], daß Anionen mit dem Acetylimidazolium-

- [24] B. C. McKusick, R. E. Heckert, T. L. Cairns, D. D. Coffman u. H. F. Mower, J. Amer. chem. Soc. 80, 2806 (1958).
 [25] C. L. Dickinson, D. W. Wiley u. B. C. McKusick, J. Amer. chem. Soc. 82, 6132 (1960).
 [26] G. D. Leahy, M. Liveris, J. Miller u. A. J. Parker, Austral. J. Chem. 9, 382 (1956).
 [27] J. Hine: Physical Organic Chemistry. McGraw-Hill, New York 1956, S. 138.
 [28] A. Streitwieser jr., Chem. Reviews 56, 581 (1956).
 [29] W. A. Henderson jr. u. C. J. Schultz, J. org. Chemistry 27, 4643 (1962).
 [30] H. K. Hall, J. Amer. chem. Soc. 79, 5441 (1957).

- [31] C. G. Swain u. C. B. Scott, J. Amer. chem. Soc. 75, 141 (1953).
 [32] J. O. Edwards, J. Amer. chem. Soc. 76, 1540 (1954); 78, 1819 (1956).
 [33] J. O. Edwards u. R. G. Pearson, J. Amer. chem. Soc. 84, 16 (1962).
 [34] W. P. Jencks u. J. Carriuolo, J. Amer. chem. Soc. 82, 1778 (1960).
 [35] Th. C. Bruice, J. J. Bruno u. Wei-Shin Chou, J. Amer. chem. Soc. 85, 1659 (1963).
 [36] Th. C. Bruice u. R. Lapinski, J. Amer. chem. Soc. 80, 2265 (1958).
 [37] M. L. Bender, Chem. Reviews 60, 53 (1960), und zwar S. 62–64.
 [38] J. F. Bunnett u. G. T. Davis, J. Amer. chem. Soc. 80, 4337 (1958).
 [39] J. F. Bunnett u. J. Y. Bassett, J. Amer. chem. Soc. 81, 2104 (1959).
 [40] J. F. Bunnett u. R. E. Zahler, Chem. Reviews 49, 273 (1951).
 [41] J. Sauer u. R. Huisgen, Angew. Chem. 72, 294 (1960).
 [42] J. Miller, J. Amer. chem. Soc. 85, 1628 (1963), und zwar S. 1635.
 [43] L. Larsson, Acta chem. scand. 12, 723 (1958); Svensk kem. Tidskr. 70, 405 (1959).
 [44] A. L. Green, G. L. Sainsbury, B. Saville u. M. Stansfield, J. chem. Soc. (London) 1958, 1583.
 [45] M. M. Demeck u. D. H. Rosenblatt, J. org. Chemistry 21, 796 (1956).
 [46] B. Miller, J. Amer. chem. Soc. 84, 403 (1962).
 [47] A. J. Parker u. N. Kharasch, Chem. Reviews 59, 583 (1959).
 [48] A. J. Parker, Quart. Reviews (chem. Soc. London) 16, 163 (1962), besonders S. 176.
 [49] S. Winstein, L. G. Savedoff, S. Smith, I. D. R. Stevens u. J. S. Gall, Tetrahedron Letters 1960, Nr. 9, 24.
 [50] R. F. Hudson, Chimia 16, 173 (1962).
 [51] R. F. Hudson u. G. Klopman, J. chem. Soc. (London) 1964, 5.
 [52] J. F. Bunnett, J. Amer. chem. Soc. 79, 5969 (1957).

Kation schneller reagieren als mit p-Nitrophenylacetat und nur langsam oder gar nicht mit dem Acetylphosphat-Anion (zur Beeinflussung der Esterverseifung durch elektrostatische Wechselwirkungen vgl. [53]). In dieselbe Richtung weist die Berechnung der Energiegewinne, die auftreten, wenn sich zwei Wasserstoffatome oder ein Hydrid-Ion und ein Proton einander nähern [54–57] (vgl. dazu kinetische Untersuchungen [58]).

Gute Übereinstimmung mit dem experimentellen Material erhält man mit der Annahme, daß die Polarisierbarkeit und die elektrostatische Anziehung gemeinsam – mit von Fall zu Fall wechselnden Anteilen – das Phänomen der Nucleophilie ausmachen.

Aus der Polarisierbarkeit resultieren die Londonschen und Van der Waalschen Dispersionskräfte, die zu einer Stabilisierung des Übergangszustandes führen [52, 59–62] (eine klare Trennung von Londonschen Kräften und Polkräften ist allerdings nicht immer ganz einfach, [61, 63]). Der α -Effekt dürfte mit der Polarisierbarkeit und der elektrostatischen Anziehung zusammenhängen. Es ist sicher nicht zufällig, daß er einerseits mit einer besonders großen Polarisierbarkeit des nucleophilen Partners verbunden ist und andererseits vor allem bei polaren elektrophilen Reagentien in Erscheinung tritt [36]. Für das Verhalten ambifunktioneller nucleophiler Verbindungen gegenüber elektrophilen Reagentien ergeben sich aus diesen Überlegungen folgende Leitsätze:

1. Ein polares elektrophiles Reagens verbindet sich infolge der Coulombschen Anziehung bevorzugt mit dem Atom einer ambifunktionellen nucleophilen Verbindung, das die größte Elektronendichte besitzt. Die Geschwindigkeit dieser Reaktion ist um so größer, je größer die Ladungsdifferenz zwischen den Zentren der positiven und der negativen Ladung ist; im selben Maße treten Umsetzungen mit anderen nucleophilen Zentren in den Hintergrund.

2. Weist das elektrophile Reagens keine oder keine nennenswerte positive Ladung auf, so bildet sich eine kovalente Bindung vorzugsweise zu dem Atom des ambifunktionellen Systems, das am leichtesten polarisierbar ist.

Zu ähnlichen Schlußfolgerungen waren schon *Birch* und *Dewar* [64] gelangt. Sie gingen von der Annahme aus, daß ein elektrophiles Agens beim Stoß vorzugsweise dasjenige Atom eines mesomeren nucleophilen Systems trifft, das die größte negative Ladung trägt. Nimmt man ferner an, daß z. B. bei

der Reaktion eines Enolat-Anions der Übergangszustand des Angriffs am C-Atom energieärmer ist als der des Angriffs am O-Atom, dann folgt aus der Stoßtheorie, daß mit energiereichen elektrophilen Agentien vorwiegend O-Substitution, mit energiearmen dagegen vorwiegend C-Substitution eintreten sollte. Das läßt sich durch mehrere Beispiele belegen [3]. *Brändström* [65] hat diese Theorie einer Kritik unterzogen und sie verbessert.

Alkylierung von Metallnitriten

Zu den stärksten Beweisen für die oben aufgestellten Leitsätze darf man die von *Kornblum* [5, 66] bei der Untersuchung der Einwirkung von Alkylhalogeniden auf Metallnitrite erzielten Ergebnisse rechnen. Sie lassen sich so zusammenfassen (Tabelle 2), daß der Reaktionsverlauf – Bildung von Alkylnitrit oder Nitroalkan – davon abhängt, ob der Übergangszustand stärkeren oder schwächeren S_N2 -Charakter besitzt, d. h. ob es sich im Extremfall um eine echte S_N2 - oder S_N1 -Reaktion handelt. Im ersten Fall bilden sich vorwiegend oder

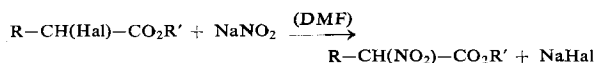
Tabelle 2. Umsetzung von Benzylbromiden mit Silbernitrit.

$$p\text{-R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{Br} + \text{AgNO}_2 \xrightarrow[\text{(Äther)}]{0^\circ\text{C}}$$

$$\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{ONO} \quad \text{Ar}-\text{CH}_2-\text{NO}_2$$

R	Halbwertszeit [min]	Ausbeute % Nitrit	Ausbeute % Nitroalkan
O ₂ N	180	16	84
H	16	30	70
H ₃ C	1	48	52
CH ₃ O	sehr klein	61	39

ausschließlich Nitroalkane, im zweiten Alkylnitrite. Starker S_N1 -Charakter resultiert aus der Fähigkeit des Alkylhalogenids, in Ionen zu dissoziieren; diese Dissoziation tritt um so leichter ein, je stabiler das gebildete Carbonium-Ion ist (z. B. $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^+$ > $p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^+$) und je leichter sich das Halogenid-Anion ablöst. Aus diesem Grunde ist bei der Umsetzung mit Silbernitrit (Vereinigung des Hal^- mit Ag^+ zu AgHal) der S_N1 -Charakter stärker ausgeprägt als bei der Reaktion mit Natriumnitrit; als Modell für das S_N2 -Schema kann die Umsetzung der α -Halogencarbonsäureester mit Natriumnitrit in Dimethylformamid [67] dienen, die α -Nitroester in hohen Ausbeuten liefert:



Im Nitrit-Anion (7) verteilt sich die negative Ladung auf beide O-Atome. In Übereinstimmung mit obigen Leitsätzen ist die Ausbeute an Alkylnitrit um so größer, je größer im Übergangszustand die positive Ladung am C-Atom des Alkylierungsmittels ist (wie weit die Anordnung der Atome im Kristallverband des AgNO_2 den Reaktionsverlauf beeinflußt – Ag ist dem N-Atom

[53] G. Aksnes u. J. E. Prue, J. chem. Soc. (London) 1959, 103.

[54] W. J. Moore: Physical Chemistry. Prentice Hall, New York 1956, S. 296–297.

[55] C. K. Ingold [4], S. 33–35.

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

[57] J. O. Hirschfelder u. J. W. Linnett, J. chem. Physics 18, 132 (1950).

[58] J. F. Bunnett u. E. Baciocchi, Proc. chem. Soc. (London) 1963, 238.

[59] K. S. Pitzer, J. chem. Physics 23, 1735 (1955); K. S. Pitzer u. E. Catalano, J. Amer. chem. Soc. 78, 4844 (1956).

[60] J. D. Reinheimer u. J. F. Bunnett, J. Amer. chem. Soc. 81, 315 (1959).

[61] J. F. Bunnett u. J. D. Reinheimer, J. Amer. chem. Soc. 84, 3284 (1962).

[62] E. Spinner, Austral. J. Chem. 13, 218 (1960).

[63] G. Klopman u. R. F. Hudson, Helv. chim. Acta 44, 1914 (1961).

[64] M. J. S. Dewar: The Electronic Theorie of Organic Chemistry, Oxford University Press, London 1949, S. 103–104.

[65] A. Brändström, Ark. Kemi 6, 155 (1953); 7, 81 (1954).

[66] N. Kornblum et al., J. Amer. chem. Soc. 69, 3/7 (1947); 70, 747 (1948); 73, 4041 (1951); 74, 3076 (1952); 76, 3209 (1954); 77, 5528, 6261, 6266, 6654 (1955); 78, 1494, 1497, 1501 (1956); 80, 4333 (1958); J. org. Chemistry 22, 455 (1957).

[67] N. Kornblum, R. K. Blackwood u. J. W. Powers, J. Amer. chem. Soc. 79, 2507 (1957).

enger benachbart, Na dem O-Atom [68] – muß vorerst offen bleiben). Daß die Molrefraktionen der Alkylinitrite größer sind als die der Nitroalkane [69], ist ein Hinweis auf die größere Polarisierbarkeit des N-Atoms, die den Verlauf der S_N2 -ähnlichen Umsetzungen bestimmt.

Kornblum [5] hat gefolgert, daß die Alkylierung ambifunktionaler Anionen immer dann am Atom mit der größten Elektronendichte eintritt, wenn der S_N1 -Charakter dominiert. Bei Reaktionen mit starkem S_N2 -Charakter soll dagegen die Alkylierung an dem Atom des mesomeren Anions erfolgen, das die aus der Elektronegativitätsskala ableitbare kleinere Elektronendichte besitzt. Wenngleich an dieser Formulierung unbefriedigend bleibt, daß sie keine Erläuterung für den Ablauf der S_N2 -Reaktionen gibt (auch kann streng genommen nicht von der Elektronegativität auf die Elektronendichte geschlossen werden), so lassen sich mit ihr doch die Alkylierungen z. B. der Cyanid-, Rhodanid-, Cyanat-, Amid-, Thioamid- und Nitrosamin-Anionen erklären. Bei Enolat- und Phenolat-Anionen stimmt sie mit den Ergebnissen nur zum Teil überein und bei den Anionen der Nitroalkane, Oxime und Enthiole versagt sie weitgehend. Ihre Hauptschwäche ist jedoch, daß sie nur für Anionen und Alkylierungsmittel gilt.

Kationen- und Lösungsmittelleffekte

Es bleibt nun zu klären, ob man mit Hilfe der oben diskutierten Gesichtspunkte auch die Kationen- und Lösungsmittelleffekte deuten kann. Bei Umsetzungen ambifunktionaler Anionen sind nicht nur die elektrophilen Agentien, sondern auch die Kationen und die Lösungsmittelmolekeln „Reaktionspartner“. Die von einem Anion ausgehende elektrostatische Anziehung wirkt sich deshalb in unpolaren Solventien in erster Linie auf das Kation aus. So kommt es, daß sogar starke Elektrolyte in organischen Lösungsmitteln wie Benzol zu Ionenpaaren oder höheren Aggregaten assoziiert sind (vgl. [70]).

Der Grad der Annäherung oder die Festigkeit der „Bindungsbeziehung“ [71] im Ionenpaar hängen von der negativen und positiven Ladungsdichte der beiden Ionen, von der Konzentration und von der Fähigkeit des Lösungsmittels zur Ionensolvatation ab [48, 70, 72–74]. Auf Grund der elektrostatischen Orientierung der Ionen darf man erwarten, daß dasjenige Atom des mesomeren Anionensystems dem Kation am engsten benachbart ist, das die größte Elektronendichte besitzt (vgl. u. a. [75]). Diese hängt von der Mesomerie des Sy-

stems und vom Radius der an der Mesomerie teilnehmenden Atome ab. Von Ausnahmen [76] abgesehen, ist das Resultat der Wechselwirkung zwischen Anionen und Kationen eine – verglichen mit der freier Ionen – verminderte Reaktionsfähigkeit von Ionenpaaren und ähnlichen Assoziaten [49, 17b, 77–90]. Abweichungen, die manchmal beim Li^+ beobachtet werden, hängen mit der Solvation des Li^+ zusammen, die einen größeren Ionenradius vortäuschen kann [91]; Ionenpaare von Li-Salzen sind erwartungsgemäß besonders reaktionsträge (vgl. u. a. [92, 93]).

Als Beispiel für den Kationen- und Konzentrationseinfluß sei die Reaktion zwischen Methyljodid und den Lithium-, Natrium-, Kalium- und Bispiperidinium-Salzen des 3-Hydroxybenzofuran-2-carbonsäureesters erwähnt [94], die streng 2. Ordnung ist. Die Geschwindigkeiten der Ionen- und der Ionenpaar-Reaktionen nehmen zu, wenn der Radius des Kations zunimmt; die Ionenreaktion ist jedoch in verdünnter Lösung bevorzugt, die Ionenpaar-Reaktion in konzentrierter. Einen ähnlichen Einfluß wie auf Kationen üben die Anionen auf Lösungsmittelmolekeln aus. Ion-Dipol- und Dipol-Dipol-Anziehung, π -Komplex-Bildung und Wasserstoffbrücken bestimmen die Wechselwirkung zwischen Lösungsmittel und Gelöstem [48, 95]. Die meisten Anionen sind in aprotionischen, dipolaren Solventien [48] (z. B. Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Aceton, Acetonitril, Nitrobenzol) viel schwächer solvatisiert als in protonischen; für polarisierbare, geladene Übergangszustände gilt das umgekehrte [96]. Die Solvation der Anionen in protonischen Lösungsmitt-

[68] R. E. Weston jr. u. Th. F. Brodasky, J. chem. Physics 27, 683 (1957).

[69] W. Strecker u. P. Spitaler, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 7754 (1926).

[70] C. A. Kraus, J. physical. Chem. 60, 129 (1958).

[71] G. H. Nancollas, Quart. Reviews (chem. Soc. London) 14, 402 (1960).

[72] R. A. Robinson u. R. H. Stokes: Electrolytic Solutions. Butterworth, London 1950.

[73] H. S. Harned u. B. B. Owen: The Physical Chemistry of Electrolytic Solutions. Reinhold, New York 1958.

[74] W. I. O'Sullivan, F. W. Swamer, W. I. Humphlett u. C. R. Hauser, J. org. Chemistry 26, 2306 (1961).

[75] J. B. Hyne, J. Amer. chem. Soc. 82, 5129 (1960); 85, 304 (1963).

[76] D. J. Rawlinson u. R. M. Noyes, J. chem. Soc. (London) 1963, 1793.

[77] S. F. Acree, Amer. Chem. J. 48, 353 (1912).

[78] E. A. Moelwyn-Hughes, Trans. Faraday Soc. 45, 167 (1949).

[79] O. L. Brady u. J. Jacobovits, J. chem. Soc. (London) 1950, 767.

[80] C. C. Evans u. S. Sugden, J. chem. Soc. (London) 1949, 270; J. chem. Physics 45, 147 (1948).

[81] R. D. Heyding u. O. A. Winkler, Canad. J. Chem. 29, 790 (1951).

[82] A. R. Olson, L. D. Frasier u. F. J. Spieth, J. physical Chem. 55, 860 (1951).

[83] E. R. Swart u. L. J. leRoux, J. chem. Soc. (London) 1956, 2110; 1957, 406; L. J. leRoux u. E. R. Swart, J. chem. Soc. (London) 1955, 1475.

[84] A. Brändström, Ark. Kemi 11, 567 (1957).

[85] P. B. de la Mare, L. Fowden, E. D. Hughes, C. K. Ingold u. J. D. H. Mackie, J. chem. Soc. (London) 1955, 3200, und vorangehende Arbeiten (ab S. 3169).

[86] Y. Pocker, J. chem. Soc. (London) 1959, 3939.

[87] J. D. Reinheimer, W. F. Kieffer, S. W. Frey, J. C. Cochran u. E. W. Barr, J. Amer. chem. Soc. 80, 164 (1958).

[88] J. D. Reinheimer, J. T. Gerig u. J. C. Cochran, J. Amer. chem. Soc. 83, 2873 (1961).

[89] H. C. Brown u. K. Ichikawa, J. Amer. chem. Soc. 83, 4372 (1961).

[90] J. R. Bevan u. C. B. Monk, J. chem. Soc. (London) 1956, 1396.

[91] J. R. Graham, G. S. Kell u. A. R. Gordon, J. Amer. chem. Soc. 79, 2352 (1957).

[92] W. v. E. Doering, G. Cortes u. L. Knox, J. Amer. chem. Soc. 69, 1705 (1947).

[93] D. Y. Curtin u. S. Leskowitz, J. Amer. chem. Soc. 73, 2630 (1951).

[94] J. Forsblad, Ark. Kemi 15, 403 (1960).

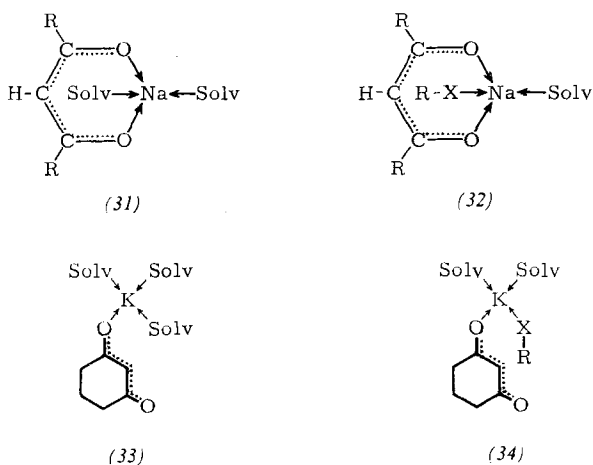
[95] A. A. Frost u. R. G. Pearson: Kinetics and Mechanism. Wiley, New York 1961, S. 132–157.

[96] J. Miller u. A. J. Parker, J. Amer. chem. Soc. 83, 117 (1961).

ten beruht vor allem auf Ion-Dipol-Wechselwirkungen und der Bildung starker Wasserstoffbrücken (siehe z. B. [97–99]), die am stärksten bei kleinen Anionen ausgeprägt ist. In dipolaren, aprotischen Lösungsmitteln spielt die Ion-Dipol-Wechselwirkung ebenfalls eine Rolle. Sie ist besonders bei großen Anionen von einer Anziehung durch gegenseitige Polarisation überlagert. Das Ergebnis der Anion-Solvens-Wechselwirkung ist eine Abschirmung der elektronenreichen Zentren in ambifunktionellen Anionen durch Lösungsmittelmolekeln, die vor allem in protonischen Solventien ins Gewicht fällt. Kornblum [100] hat dafür den Namen „selektive Solvatisierung“ geprägt. Sie führt, ähnlich wie das Auftreten von Ionenpaaren, zur Abschirmung der Atome mit hoher Elektronendichte gegen den Angriff elektrophiler Agentien. Damit findet z. B. die erwähnte Umkehrung der Nucleophilie-Sequenz der Halogenid-Anionen beim Übergang von Wasser zu Aceton als Lösungsmittel eine Erklärung.

Die Abschirmung des Atoms mit der größten Elektronendichte durch Kationen und Lösungsmittelmolekeln wirkt sich nicht nur auf die „spezifische“ Reaktivität dieses Atoms aus, sondern beeinflusst infolge der Beanspruchung der freien Elektronenpaare auch die Reaktivität des gesamten mesomeren Systems. Die Reaktivität derartig abgeschirmter Anionen nähert sich also der der freien Verbindungen und demzufolge erfordert die Substitution auch am nicht blockierten Zentrum eine größere Aktivierungsenergie.

In etwas anderer Form, die jedoch im Kern der hier dargestellten Anschauung entspricht, hat Brändström [65, 84] die Alkylierung der β -Dicarbonylverbindungen zu erklären versucht. Ausgehend von der Erfahrung, daß Alkalisalze von β -Dicarbonylverbindungen zum Teil eher die Eigenschaften von kovalenten Verbindungen als die von echten Salzen aufweisen (vgl. auch [101]), wird die Bildung von Chelat-Alkali-Verbindungen wie (31) und die von Komplexen transfixierter β -Dicarbonylverbindungen des Typs (33) angenommen (Solv



- [97] E. A. S. Cavell, J. chem. Soc. (London) 1958, 4217; E. A. S. Cavell u. J. A. Speed, J. chem. Soc. (London) 1961, 226.
 [98] J. A. Leary u. M. Kahn, J. Amer. chem. Soc. 81, 4173 (1959).
 [99] A. T. Shulgin u. H. O. Kerlinger, J. org. Chemistry 25, 2037 (1960).
 [100] N. Kornblum, P. J. Berrigan u. W. J. Le Noble, J. Amer. chem. Soc. 82, 1257 (1960).
 [101] D. G. Hill, J. Burkus, S. M. Luck u. Ch. R. Hauser, J. Amer. chem. Soc. 81, 2787 (1959).

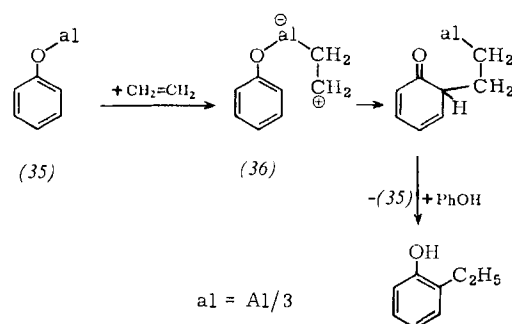
= Lösungsmittelmolekel) (vgl. [102]). Bei der Zugabe von Alkylhalogenid (RX) wird eine Koordinationsstelle durch dieses besetzt; die C-Alkylierung wird dann in (32) und (34) durch die Polarisation der C-Hal-Bindung durch das Metall-Ion eingeleitet und verläuft nach Art eines Mehrzentrenprozesses. Da (33) weniger stabil ist als (31), treten hier relativ leicht freie Enolat-Ionen auf, die dann, wenn sie die Voraussetzung hoher Ladungsdichte am Sauerstoff erfüllen, zu Enoläthern alkyliert werden. Brändström hat als Stützen für seine Theorie zahlreiche Beispiele angeführt (vgl. auch [103]). Er läßt jedoch u. a. die Frage offen, wie die O-Acylierung des Na-Acetessigesters mit Carbonsäurechloriden in Äthersuspension zu verstehen sei.

Nessmejanow [104] hat das Problem des Kationeneinflusses am Beispiel der „doppelten Reaktionsfähigkeit und Tautomerie“ von Enolen unter ähnlichen Aspekten behandelt.

Wesentlichen Anteil an der Entwicklung der Theorie der Kationen- und Lösungsmittelleffekte haben Untersuchungen über die Alkylierung von Metallsalzen der Phenol- und Dihydroresorcin-Reihe gehabt. Sie sollen deshalb im folgenden zusammen mit einigen weiteren Ergebnissen diskutiert werden.

Alkylierung von Metallphenolaten

Als Beispiel für die Wirkung der Chelatisierung bei organischen Reaktionen [105] sei die o-Alkylierung von Phenolen mit Olefinen und Aluminiumphenolat als Katalysator [106–108] betrachtet, für die folgender Mechanismus anzunehmen ist: Das Olefin, z. B. Äthylen,

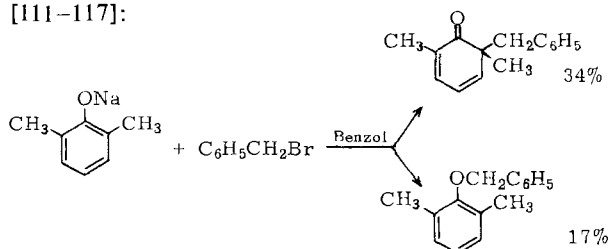


bildet mit (35) den Komplex (36), in dem der elektrophile Angriff des Äthylens in die o-Stellung dirigiert wird. Die Reaktion schließt mit der Rückbildung von (35) durch Protonenaustausch mit überschüssigem Phenol.

Die Umsetzung von Metallphenolaten mit besonders reaktionsfähigen Alkylhalogeniden (Allylbromid, Benzylbromid) in unpolaren Lösungsmitteln (Benzol, Toluol usw.) führt nach Claisen [14] zu o-Alkylphenolen.

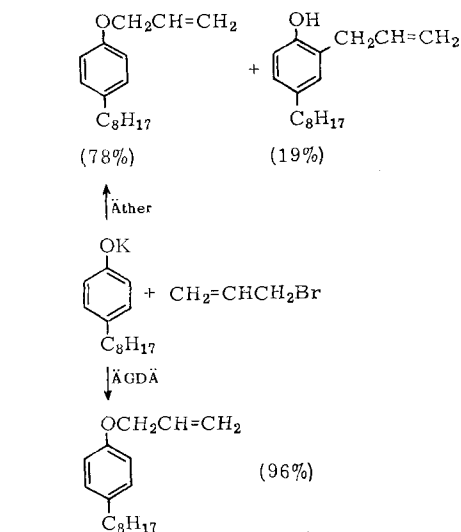
- [102] N. V. Sidgwick u. F. M. Brewer, J. chem. Soc. (London) 1925, 2379.
 [103] H. D. Zook u. W. L. Gumby, J. Amer. chem. Soc. 82, 1386 (1960).
 [104] A. N. Nessmejanow u. M. I. Kabatschnik, J. allg. Chem. (russ.) 25, 37 (1955); Chem. Abstr. 50, 1577 (1956).
 [105] H. L. Finkbeiner u. M. Stiles, J. Amer. chem. Soc. 85, 616 (1963).
 [106] R. Stroth, R. Seydel u. W. Hahn, Angew. Chem. 69, 699 (1957).
 [107] A. J. Kolka, J. P. Napolitano, A. H. Filby u. G. G. Ecke, J. org. Chemistry 22, 642 (1957).
 [108] K. C. Dewhirst u. F. F. Rust, J. org. Chemistry 28, 798 (1963).

Neuere Untersuchungen [109–122] haben bestätigt, daß, von Ausnahmen [119, 123] abgesehen, neben der O-Alkylierung praktisch ausschließlich o-Substitution eintritt. Darüber hinaus sind einige präparative Verbesserungen aufgefunden und der Anwendungsbereich der Reaktion erweitert worden. So ist es z. B. vorteilhaft, die Natriumphenolate in Toluol, in dem auch die Umsetzung vorgenommen wird, mit Natriumhydrid herzustellen [110]; die Ausbeuten an o-Benzylphenolen liegen zwischen 80 und 90 %. Die Verwendung von o,o'-Dimethylphenolen erlaubt die Synthese von Dienonen [111–117]:



Dienone entstehen auch mit α -Naphthol, β -Naphtholen [122] und Anthron, selbst bei Verwendung von Methyljodid.

Von besonderer theoretischer Bedeutung ist der Befund Kornblums [118], daß bei vollkommen heterogener Reaktion nur C-Alkylierung, bei homogener dagegen nur O-Alkylierung eintritt (zur Frage des „Heterogenitätsfaktors“ siehe auch [94, 103, 112, 117, 121, 122, 124, 125]). Das präparative Ergebnis (Schema 1), demzufolge bei der heterogenen Reaktion in Äther nur 19 % p-(tert.-Octyl)-o-allylphenol entsteht, bei der homogenen in Äthylenglykoldimethyläther (ÄGDÄ) jedoch zu 96 % der (p-tert.-Octylphenyl)-allyl-äther, scheint dieser Aussage zunächst zu widersprechen. Verfolgt man jedoch den zeitlichen Ablauf der Umsetzung von Kalium-p-tert.-octylphenolat mit Allylchlorid (Tabelle 3) und be-



Schema 1. Homogene und heterogene Allylierung von Kalium-p-tert.-octylphenolat.

rücksichtigt, daß die Reaktionsmischung homogen wird, nachdem die Umsetzung zu 50 bis 60 % abgelaufen ist, dann wird tatsächlich klar, daß immer der gerade gelöste Anteil des Phenolats O-alkyliert wird. Dieser Anteil nimmt offenbar mit fortschreitender Umsetzung zu.

Tabelle 3. „Heterogene“ Reaktion von Allylchlorid mit Kalium-p-tert.-octylphenolat in Toluol bei 25 °C.

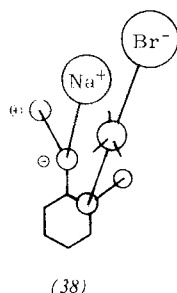
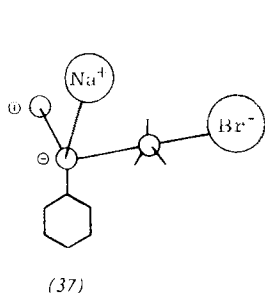
Umsatz [%]	O-Alkylierung [%]	C-Alkylierung [%]
10	1	99
22	11	89
34	44	56
100	81	19

Da die o-Alkylierung der Phenolate wegen der Aufhebung des aromatischen Zustandes im Übergangszustand eine beträchtlich größere Aktivierungsenergie erfordert als die O-Alkylierung, ist zu erwarten, daß erstere nur bei besonders fester Bindung der Ionen aneinander möglich ist. Wie Tabelle 3 erkennen läßt, ist diese Art der Bindungsbeziehung bei Metallphenolaten nur im kristallisierten Zustand gegeben, nicht mehr jedoch bei Ionenpaaren in Lösung.

Erwähnt sei, daß unter Bedingungen (Äther als Lösungsmittel), unter denen sich das Na-Salz des 2,6-Dimethylphenols mit Allylbromid zu 55 % ($C-R/O-R = 0,5$) umsetzt, eine Reaktion mit dem Li-Salz ausbleibt [112].

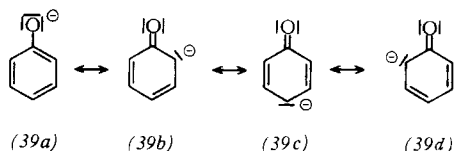
Der Reaktionsmechanismus, der sich so für die Claisen-sche o-Alkylierung der Phenole anbietet [118], entspricht im wesentlichen den in Formel (34) zum Ausdruck kommenden Vorstellungen Brändströms [65] (vgl. auch [126]): Die O-Alkylierung erfordert den linearen Übergangszustand (37). In einem unpolaren Lösungsmittel kann das Halogenid-Anion aber schlecht solvatisiert werden, und außerdem wird durch den Abzug der negativen Ladung vom Sauerstoff das elektrostatische Gleichgewicht zwischen Kationen und Anionen im Kristall gestört. Bei der C-Alkylierung mit dem Übergangszustand (38) treten diese Schwierigkeiten nicht auf. Das austretende Halogenid-Anion kann durch Ionenpaarbildung mit dem Natrium-Ion solvatisiert

[126] C. K. Ingold, Annual Rep. Progr. Chem. 1926, 142.



werden und außerdem wird die Verminderung der negativen Ladung am Sauerstoff durch das Hinüberwechseln eines Natrium-Ions zum Halogenid-Anion kompensiert, so daß nicht wie in (37) Coulombsche Abstoßungskräfte zwischen den Natrium-Ionen auftreten.

Bei der O-Alkylierung in homogener Lösung, in der relativ instabile – da nicht chelatisierte – Ionenpaare oder dissoziierte Ionen vorliegen, ist entscheidend, daß im Phenolat-Ion (39) die Grenzstruktur (39a), bedingt durch den aromatischen Charakter des Rings, die Grenzstrukturen (39b) bis (39d) an Bedeutung übertrifft und daher dem Sauerstoff eine größere „Nucleophilie“ zukommt als den o- und p-C-Atomen.



Der Übergangszustand (38) gibt insofern kein ganz zutreffendes Bild, als er den Eindruck vermittelt, daß primär eine Bindungsbeziehung zwischen o-C und Allyl-C zustande kommt und erst sekundär das Na-Ion die Ablösung des Halogenid-Anions fördert. Die Claisensche o-Alkylierung gelingt aber vorzugsweise mit solchen Alkylhalogeniden, die zu S_N1 -ähnlichen Reaktionen (vgl. [127,128]) tendieren. Auch die Beobachtung, daß Natrium-2,6-dimethylphenolat mit p-Brombenzolsulfonsäure-methylester [114] und Natrium- β -naphtholat mit Dimethylsulfat [122] im Gegensatz zu den Umsetzungen mit Methyljodid nur die Methyläther liefern, weist auf die Berechtigung der Forderung Brändströms [65] hin, daß die C-Alkylierung durch eine Polarisierung der C-Hal-Bindung des Alkylierungsmittels durch das Metallkation eingeleitet werden müsse. Damit steht in Einklang, daß bei der Alkylierung von Metall- β -naphtholaten um so mehr C-Substitutionsprodukte gefunden werden, je reaktionsfähiger das Halogenid und je stärker der elektropositive Charakter des Metalls ist [117].

Über Reaktionen mit typischen Bildnern von Carbonium-Ionen (Tritylchlorid, Benzhydrylchlorid) liegt zu wenig Material vor [117,118,120,129], als daß man eindeutige Aussagen machen könnte. Neben O- und o-C-Substitution scheint hier auch p-Alkylierung einzutreten (zur Bildung von o-Tropylphenol aus Natriumphenolat und Tropylumbromid [120] vgl. [129 a]).

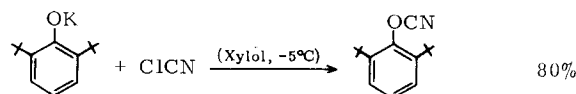
[127] A. Streitwieser jr., Chem. Reviews 56, 610 (1956).

[128] S. Winstein, A. Fainberg u. E. Grunwald, J. Amer. chem. Soc. 79, 4146 (1957).

[129] M. Busch u. R. Knoll, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 2249 (1927).

[129 a] Ch. Jutz u. F. Voithenleitner, Chem. Ber. 97, 31 (1964).

Während die Lösungsmittelabhängigkeit der Umsetzung von Natrium-2,6-dimethylphenolat mit Perchlorylfluorid [130] die gleiche ist wie bei Alkylierungen, ist eine entsprechende Beeinflussung der Umsetzung von Metallphenolaten mit Säurehalogeniden nicht bekannt. Die O-Acylierung scheint unter allen Umständen den Vorrang zu haben. Natrium-2,6-di-tert.-butylphenolat liefert zwar mit Benzoylchlorid 4-Hydroxy-3,5-di-tert.-butylbenzophenon (24 %) und dessen Enolbenzoat [131] (zur Frage der sterischen Hinderung vgl. [132]), mit Phenylisocyanat jedoch das Phenylurethan. Kalium-2,5-di-tert.-butylphenolat reagiert mit Chlorcyan zum 2,6-Di-tert.-butylphenylcyanat [133]:



Es sieht demnach so aus, als seien die stark polaren Acylierungsmittel in der Lage, die mangelnde Solvatisierung des austretenden Halogenid-Anions zu überwinden. Man wird annehmen dürfen, daß die starke elektrostatische Anziehung zwischen dem Carbonyl- oder Cyanid-Kohlenstoffatom und dem Phenolat-Sauerstoff dafür verantwortlich ist.

Es sei daran erinnert, daß in unpolaren Lösungsmitteln auch Alkalimetallsalze von β -Dicarbonylverbindungen durch Carbonsäurechloride O-acyliert werden [65].

Bis jetzt sind die Lösungsmittel im Zusammenhang mit der Claisenschen o-Alkylierung der Phenole nur unter dem Gesichtspunkt der heterogenen oder homogenen Reaktion betrachtet worden. Welcher Art aber ist ihr Einfluß, wenn getrennt solvatisierte Ionen vorliegen? Antwort auf diese Frage und damit eine weitere Möglichkeit zur Prüfung der hier diskutierten theoretischen Überlegungen geben Untersuchungen von Stetter [134], Zook [103,135], Zaugg [125,136,137], H. Schmid [121,124], Kotljarewski [138] und insbesondere Kornblum [139–141] (vgl. weiterhin [142–144]).

[130] A. S. Kende u. P. MacGregor, J. Amer. chem. Soc. 83, 4197 (1961).

[131] T. H. Coffield, A. H. Filbey, G. G. Ecke u. A. J. Kolka, J. Amer. chem. Soc. 79, 5019 (1957).

[132] L. A. Cohen u. W. M. Jones, J. Amer. chem. Soc. 84, 1625 (1962).

[133] R. Stroh u. H. Gerber, Angew. Chem. 72, 1000 (1960).

[134] H. Stetter u. W. Dierichs, Chem. Ber. 85, 61 (1952); H. Stetter et al., Angew. Chem. 67, 769 (1955).

[135] H. D. Zook u. T. J. Russo, J. Amer. chem. Soc. 82, 1258 (1960).

[136] H. E. Zaugg, J. Amer. chem. Soc. 82, 2903 (1960); 83, 837 (1961).

[137] H. E. Zaugg, B. W. Horrom u. S. Borgwardt, J. Amer. chem. Soc. 82, 2895 (1960).

[138] I. L. Kotljarewski et al., Tr. Vost.-Sibirsk. Filiala, Akad. Nauk S.S.S.R., Ser. Khim. 4, 26, 32 (1956); Chem. Abstr. 51, 14593, 14594 (1957); Nachr. sibir. Abt. Akad. Wiss. UdSSR 6, 54 (1958); Chem. Zbl. 1959, 13136.

[139] N. Kornblum, P. J. Berrigan u. W. J. Le Noble, J. Amer. chem. Soc. 82, 1257 (1960); 85, 1141 (1963).

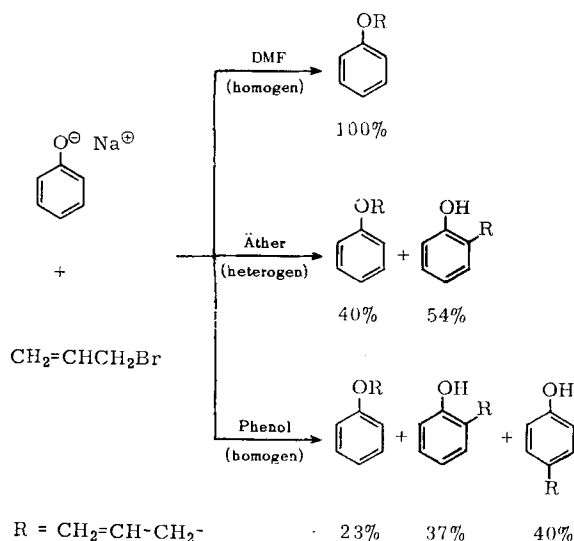
[140] N. Kornblum, R. Seltzer u. P. Haberfeld, J. Amer. chem. Soc. 85, 1148 (1963).

[141] W. J. Le Noble, J. Amer. chem. Soc. 85, 1470 (1963).

[142] K.-W. Rosenmund u. H. Bach, Chem. Ber. 94, 2394 (1961).

[143] S. I. Sawjalow, W. I. Gunar, G. N. Perschin u. S. N. Milovanowa, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 1960, 1241; Chem. Abstr. 55, 437 (1961).

[144] N. A. Semenov u. R. Kh. Freidlina, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 1960, 1576; Chem. Abstr. 55, 9334 (1961).



Schema 2. O- und C-Allylierung von Natriumphenolat.

Die große Bedeutung der „selektiven Solvatisierung“ des Atoms mit der größten Elektronendichte zeigt die Tatsache, daß sich damit sogar die wenig begünstigte C-Alkylierung der Phenole erzwingen läßt [139,140] (Schema 2). Man beachte, daß O- und C-Alkylierungen in protonischen Solventien $\text{S}_{\text{N}}2$ -Prozesse sind.

Wie Tabelle 4 zeigt, tritt die selektive Solvatisierung um so stärker in Erscheinung, je größer die Tendenz des Solvens zur H-Brückenbildung ist; die Acidität des Solvens ist dafür allerdings kein zuverlässiger Maßstab. Bemerkenswert ist schließlich, daß beim Natrium- β -naphtholat, das eine größere „Carbanion-Aktivität“

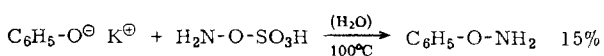
Tabelle 4. Umsetzung von Natriumphenolat mit Allylbromid bei 27 °C [139].

Lösungsmittel	O-Allylierung [%]	C-Allylierung [%]
Methanol	100	0
tert.-Butanol	100	0
Wasser	51	38
Phenol	23	77
2.2.3.3-Tetrafluorpropanol	58 [*]	37 [*]
2.2.2-Trifluoräthanol	37	42

[*] Mit Allylchlorid.

als das Phenolat besitzt, schon schwächere H-Brückenbildner (Methanol) eine C-Alkylierung ermöglichen [140]. Allerdings kann das gleiche Ergebnis mit Tetrahydrofuran erzielt werden, bei dem eine H-Brückenbildung unmöglich ist. Im unpolaren Tetrahydrofuran ist jedoch der Übergangszustand (38) begünstigt; entsprechend findet man im polaren DMF oder Dimethylsulfoxyd wieder ausschließlich O-Substitution.

Die selektive Solvatisierung bei der Umsetzung von Phenolen mit Säurechloriden in wäßrigem Alkali [145] vermag die ausschließliche O-Acylierung nicht zu verhindern. Auch bei der Aminierung von Kaliumphenolat in Wasser mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure entsteht nur O-Phenylhydroxylamin [146]:



[145] Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie. Thieme, Stuttgart 1952, Bd. 8, S. 543.

[146] C. L. Bumgardner u. R. L. Lilly, Chem. and Ind. 1962, 559.

Die im Abschnitt B entwickelten Gedanken über den Verlauf der Reaktionen ambifunktioneller Verbindungen mit elektrophilen Reagentien lassen sich in folgenden Regeln zusammenfassen:

I. Thermodynamisch kontrollierte Reaktionen

a) Thermodynamische Kontrolle der elektrophilen Substitution beobachtet man stets dann, wenn die Arbeitstemperatur so hoch gewählt wird, daß die Produkte kinetisch kontrollierter Reaktionsschritte wieder in die Ausgangskomponenten zerfallen oder sich anderweitig umlagern können.

Die Temperaturschwelle liegt besonders niedrig, wenn α) mit stabilen Kationen gearbeitet wird oder intermediär relativ stabile Kationen auftreten oder

β) elektrophile Reagentien mit Mehrfachbindungen eingesetzt werden.

b) Der kationische Rest des elektrophilen Agens wird meist an das Atom der ambifunktionellen Verbindung gebunden, das die größte Wasserstoff-Basizität besitzt ($\text{C} > \text{N} > \text{O} > \text{S}$).

II. Kinetisch kontrollierte Reaktionen

a. α) Stark polare elektrophile Reagentien greifen vorzugsweise an dem Atom des ambifunktionellen Systems an, das die größte Elektronendichte aufweist.

a. β) Schwach polare elektrophile Reagentien bevorzugen das am leichtesten polarisierbare Atom des ambifunktionellen Systems.

b) Ambifunktionelle Verbindungen des Typs (1) oder (3) lagern elektrophile Reagentien stets so an, daß im Übergangszustand ein Maximum an Mesomerie erhalten bleibt. Modelle für die Übergangszustände sind die als Reaktionsprodukte formulierbaren Oniumsals.

c) Für die Reaktionen ambifunktioneller Anionen des Typs (2) und (5) mit schwach polaren elektrophilen Reagentien gilt ergänzend zu a. β):

α) Die Nucleophilie der Atome der ersten Achterperiode des Periodensystems nimmt mit steigender Ordnungszahl ab: $\text{C} > \text{N} > \text{O} > \text{F}$.

β) Die Nucleophilie der Atome der höheren Perioden ist stets größer als die von Atomen der ersten Achterperiode.

γ) Die durch die Regeln c. α) und c. β) gegebene Abstufung der Nucleophilie verschiebt sich zugunsten des Atoms, das die negative Ladung trägt, wenn der Schwerpunkt der Mesomerie ganz oder überwiegend auf der Seite einer Grenzstruktur liegt.

d. α) Durch Kationen und polare Lösungsmittel werden die Atome mit der größten Elektronendichte gegen den Angriff elektrophiler Reagentien abgeschirmt. Besonders wirksam sind Solventien, die Wasserstoffbrücken bilden können.

d. β) Kationen und z.T. auch Lösungsmittelmolekeln, die besonders fest an ein Atom eines ambifunktionellen Anions gebunden sind, verursachen Mehrzentrenpro-

zesse, bei denen das elektrophile Reagens an das „andere“ Atom des Anions oder in die o-Stellung dirigiert wird.

Bei der Vielfalt der in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungstypen und der unübersehbar großen Zahl der Kombinationsmöglichkeiten von Reaktionspartnern, Lösungsmitteln, Katalysatoren und Temperaturbedingungen sind „ad-hoc-Annahmen“ bei der Diskussion

spezieller Umsetzungen nicht völlig zu vermeiden. Ein Blick auf das große Tatsachenmaterial zeigt aber, daß die hier genannten Regeln eine brauchbare Basis für präparative und theoretische Untersuchungen bieten. Erwähnt sei, daß man Reaktionen ambifunktionaler elektrophiler Reagentien unter ähnlichen Gesichtspunkten betrachten kann.

Eingegangen am 2. März 1964

[A 368]

Über neue Reaktivfarbstoffe

VON DR. K. G. KLEB

LABORATORIUM DER ZWISCHENPRODUKTEN-ABTEILUNG
DER FARBENFABRIKEN BAYER AG., LEVERKUSEN

DR. E. SIEGEL UND DR. K. SASSE

WISSENSCHAFTLICHES HAUPTLABORATORIUM
DER FARBENFABRIKEN BAYER AG., LEVERKUSEN

Herrn Professor Hellmut Bredereck zum 60. Geburtstag gewidmet

Es wurden zwei neue Gruppen von Reaktivfarbstoffen entwickelt. Die eine Gruppe (Levafix®-Farbstoffe) umfaßt Verbindungen, die als Reaktivgruppen $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OSO}_3\text{H}$ oder $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Alkyl})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OSO}_3\text{H}$ enthalten. Die Farbstoffe dieser Gruppe reagieren mit der Cellulosefaser unter Bildung von Celluloseäthern, z. B. $\text{R}-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Cellulose}$. Bei der im zweiten Teil beschriebenen Gruppe (LevafixE®-Farbstoffe) handelt es sich um Carbonsäureamide aus 2.3-Dichlorchinoxalin-6-carbonsäure und Farbkörpern, die primäre oder sekundäre Aminogruppen enthalten.

Einleitung

Bei der Entwicklung neuer Reaktivfarbstoffe sind im wesentlichen zwei Teilprobleme zu lösen:

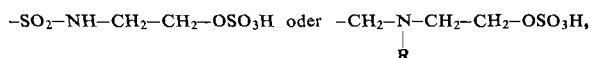
1. Das Auffinden reaktionsfähiger Systeme, die sich für den Einbau in Farbstoffe eignen und die unter den Bedingungen der Textilfärberei mit dem zu färbenden Substrat optimal reagieren.

2. Die Kombination der reaktionsfähigen Systeme mit bereits bekannten oder neu synthetisierten Farbkörpern zu Reaktivfarbstoffen von hoher Echtheit.

Das erstgenannte Problem ist das wichtigere, weil die Reaktivgruppe sowohl die Art der Farbkörper vorschreibt als auch weitgehend die Eigenschaften und die Anwendungsbreite der daraus hergestellten Farbstoffe bestimmt.

Unsere Arbeiten führten zu zwei Farbstoffgruppen:

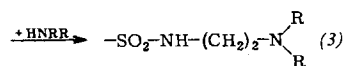
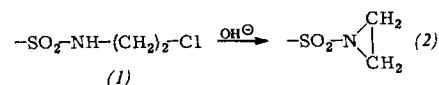
a) den *Levafix-Farbstoffen* mit den Reaktivgruppen



b) den *LevafixE-Farbstoffen* mit amidartig gebundener 2.3-Dichlorchinoxalin-6-carbonsäure als Reaktivgruppe.

1. Reaktivfarbstoffe mit nachbargruppen-aktivierten Alkylhydrogensulfat-Gruppen [*]

H. Schweitzer und O. Bayer beschrieben 1940 Farbstoffe, die Sulfonsäure-β- oder -γ-chloralkylamid-Gruppen enthalten und die Wolle waschechter als vergleichbare Farbstoffe anfärben [1]. Aus Sulfonsäure-β-chloräthylamiden (1) erhält man bei Einwirkung von Alka-



lien leicht Sulfonsäure-äthylenimide (2) [2], die mit primären oder sekundären Aminen – wahrscheinlich auch mit den Aminogruppen der Wolle – unter Alkylierung (3) reagieren [3].

[*] Bearbeitet von K. G. Kleb.

[1] H. Schweitzer u. O. Bayer, DRP. 743 766 (19. Apr. 1940); vgl. O. Bayer, Angew. Chem. 73, 343 (1961).

[2] J. Nelles u. E. Tietze, DRP. 698 597 (8. Febr. 1939).

[3] J. Nelles, E. Tietze u. O. Bayer, DRP. 695 331 (29. Apr. 1939).