

Symposium über Reaktionsmechanismen

Am 20. Februar fand in Bern die Winterversammlung 1965 der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft statt. Dabei wurden u. a. die folgenden Vorträge gehalten.

Zum Mechanismus katalysierter Reaktionen des Formaldehyds mit Aminen und Amidinen

B. Glutz und H. Zollinger (Vortr.), Zürich (Schweiz)

Die Reaktion von Formaldehyd mit Semicarbazid und Harnstoff ist in wässriger Lösung – wie die meisten Reaktionen von Ketonen und Aldehyden mit Aminogruppen enthaltenen Verbindungen – allgemein säure- und basen-katalysiert. Während die Reaktion mit Semicarbazid nach 1. Ordnung bezüglich der Formaldehydkonzentration und unabhängig von der Semicarbazidkonzentration abläuft, verhält sich die Reaktionsgeschwindigkeit des Harnstoffs direkt proportional zur Konzentration beider Edukte. Es ergibt sich, daß die Dehydratisierung des Methylenglykols $\text{CH}_2(\text{OH})_2$ bei der Reaktion mit Semicarbazid, bei der Harnstoff-Reaktion jedoch der Umsatz des freien Formaldehyds geschwindigkeitslimitierend sind. Aus der Abhängigkeit der Geschwindigkeit der Harnstoff-Reaktion von der Konzentration einer größeren Zahl von Säuren und Basen (Carbonsäuren und ihre Anionen, Phosphorsäure und Phosphate, HCO_3^- und CO_3^{2-} , tertiäre Amine und konjugate Säuren, H_3O^+ , H_2O und OH^-) wurden die Brönstedschen Parameter bestimmt (Säurekatalyse: $\alpha = 0,28$, Basenkatalyse: $\beta = 0,37$) und die Möglichkeit der Differenzierung zwischen einem Zweistufenmechanismus mit einem ersten ter- oder quasitermolekularen Vielzentren-Schritt und einem nur aus rein bimolekularen Stufen bestehenden Dreistufenmechanismus diskutiert. Die nicht-lineare Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit bei $\text{pH} > 11$ steht kinetisch mit dem Zweistufenmechanismus und vorgelagertem Methylenglykol \rightleftharpoons Methylenglykolat-Gleichgewicht in Übereinstimmung. Dabei ergibt sich für Methylenglykol eine den Erwartungen entsprechende Aciditätskonstante ($\text{pK}_a = 13,1$). Einige Basen zeigen eine wesentlich schwächere ($\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3$) oder stärkere (HCO_3^- , H_2PO_4^-) katalytische Wirkung als man nach Brönsted erwarten würde. Mögliche Ursachen sind Solvatationseffekte oder bifunktionelle Katalyse. Die Wahl der Katalysatoren hat Bedeutung für die Herstellung makromolekularer Verbindungen (Kunststoffe) und bei Vernetzungsreaktionen von Textilfasern (Baumwolle und andere Cellulosefasern).

Mechanismus und Stereochemie von Fragmentierungsreaktionen

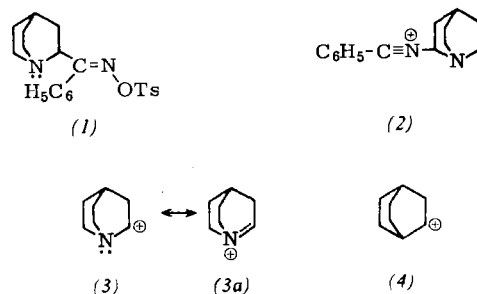
C. A. Grob, Basel (Schweiz)

Bei einer Fragmentierung zerfällt eine Molekel a-b-c-d-X in ein elektrofuges Fragment a-b⁺, ein nucleofuges Fragment X⁻ und ein ungesättigtes Fragment c=d. (Die Symbole a bis d bedeuten die Atome C, N, O und eventuell S in wechselnder Reihenfolge und mit verschiedener Bindungsordnung). Eine große Zahl scheinbar verschiedener Reaktionen kann damit auf einen einzigen Reaktionstyp zurückgeführt werden. Für Fragmentierungen ergeben sich drei Grundmechanismen: die drei Fragmente lösen sich gleichzeitig voneinander, es löst sich zuerst das nucleofuge Fragment X⁻ oder das elektrofuge Fragment a-b⁺ von der Molekel a-b-c-d-X. Bisher sind nur die beiden ersten Mechanismen eindeutig nachgewiesen worden.

So solvolysieren 3-Amino-alkylhalogenide wie $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ über Carbonium-Ionen wie $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2^+$, was sich anhand der Substitutions-, Eliminierungs-, Ringschluß- und Fragmentierungs-Produkte und der praktisch gleichen Reaktionsgeschwindigkeit eines homomorphen Alkylhalogenids [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ statt $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$] zeigen läßt. Im Gegensatz dazu reagieren 3-Amino-alkylhalogenide oder -arylsulfonate $\text{R}_2\text{N}-\text{C}_\gamma-\text{C}_\beta-\text{C}_\alpha-\text{X}$ ($\text{X} = \text{Halogen bzw. ArSO}_3$), in welchen die $\text{C}_\alpha-\text{X}$ -Bindung und die Achse des freien N-Elektronenpaares der Aminogruppe anti-coplanar zur $\text{C}_\beta-\text{C}_\gamma$ -Bindung gerichtet sind, nach dem Ein-schrittmechanismus, d. h. unter gleichzeitiger Ablösung von $\text{R}_2\text{N}^+=\text{C}$ und X^- . Dieser Mechanismus wird nur bei relativ starren mono- und bicyclischen 3-Aminoalkohol-Derivaten, welche die erwähnten stereoelektronischen Bedingungen erfüllen, beobachtet; etwa bei 1-Amino-4-bromadamantanen, 4-Bromchinolidin, 3β-Chlortropan sowie den 4α- und 5α-Tosyloxy-decahydrochinolinen (Tosyloxy-Gruppen äquatorial). Die Solvolyse dieser Verbindungen in Äthanol (80 Vol.-%) ist gegenüber der homomorphen Verbindungen um das 50- bis 50000-fache beschleunigt.

Wird infolge der Konfiguration die anti-coplanare Orientierung der $\text{C}_\alpha-\text{X}$ -Bindung oder des freien N-Elektronenpaares in Bezug auf die $\text{C}_\beta-\text{C}_\gamma$ -Bindung verhindert, so tritt entweder keine Fragmentierung ein, oder sie erfolgt nach dem unbeschleunigten Zweischnitt-Mechanismus. Dies ist z. B. der Fall beim 3α-Chlortropan, bei Decahydrochinolinen mit axialen 4β- und 5β-Tosyloxy-Gruppen sowie bei 7α- und 7β-Tosyl-decahydrochinolin.

Sowohl die anti- als auch die syn-Form von α-Amino-ketoximestern $\text{R}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}')=\text{N}-\text{X}$ fragmentiert vollständig nach dem Synchronmechanismus unter Bildung von Carbinonium-Salzen $\text{R}_2\text{N}^+=\text{CH}_2 \text{X}^-$ und Nitrilen; die anti-Formen ca. 10^3 mal rascher als die syn-Formen. Zudem verläuft die Fragmentierung 10^3 bis 10^8 mal rascher als die Beckmann-Umlagerung entsprechender Ketoxim-Derivate, in denen die Aminogruppe durch eine homomorphe Alkylgruppe ersetzt ist. Wird aber das freie N-Elektronenpaar aus der stereoelektronisch günstigsten anti-coplanaren Stellung herausgedreht, wie im (2-Chinuclidyl)-phenylketoxim-tosylat (1), so tritt anstelle der synchronen Fragmentierung eine Beckmann-Umlagerung zum N-(2-Chinuclidyl)-phenylnitrilium-Ion (2) ein. Dieses geht in wässrigen Medien zu 80% in N-(2-Chinuclidyl)-benzamid über, liefert aber außerdem durch Fragmentierung das 2-Chinuclidyl-Kation (3) oder dessen Folgeprodukte in 20-proz. Ausbeute.



Da das homomorphe (2-Bicyclo[2.2.2]octyl)-phenylketoxim-tosylat [CH statt N in (1)] unter diesen Bedingungen mit etwas geringerer Geschwindigkeit reagiert und ausschließlich N-(2-Bicyclo[2.2.2]octyl)-benzamid liefert, muß das 2-Chinuclidyl-Kation eine Stabilisierung durch Mesomerie (3) \leftrightarrow (3a) erfahren, welche dem 2-Bicyclo[2.2.2]octyl-Kation (4)

fehlt. Daraus folgt, daß die N-C-2-Bindung im Kation (3) \leftrightarrow (3a) Doppelbindungscharakter annehmen und die Bredtsche Regel im Fall energiereicher Zwischenprodukte durchbrochen werden kann.

Über den Einfluß des Nucleophils auf konkurrierende β -Eliminierung und S_N2 -Substitution

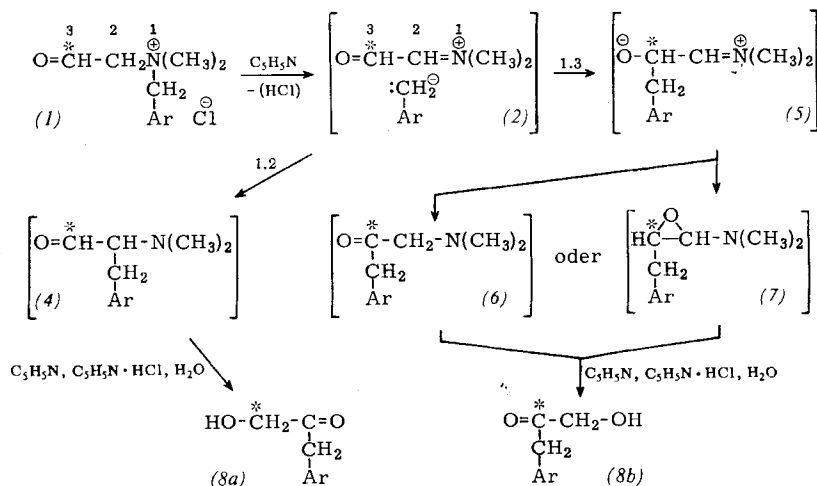
R. F. Hudson (Vortr.) und G. Klopman, Genf (Schweiz)

Die Reaktion von β -Phenyl-äthylbromid und Natriumphenolat/Phenol in alkoholischer Lösung führt zu etwa gleichen Ausbeuten an Äther (1) und Olefin (2). Die Eliminierung ist allgemein basenkatalysiert (wie für einen synchronen

Über den Mechanismus anionoider Umlagerungen. — Eine Stevens-1.3-Umlagerung

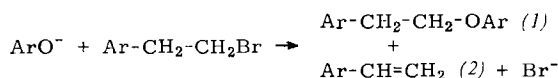
E. F. Jenny (Vortr.) und K. Schenker, Basel (Schweiz)

Das in der Carbonylgruppe mit ^{14}C markierte Ammoniumsalz (1) gibt beim Erwärmen in feuchtem Pyridin die radioisomeren Hydroxyketone (8a) und (8b) im Verhältnis 57:43. Den ungewöhnlichen Verlauf dieser Umlagerung erklären wir mit dem Auftreten des Ionenpaares (2) [3] als Zwischenprodukt. Das Carbanion von (2) kann sich an die beiden elektrophilen Zentren C-2 und C-3 des Kations anlagern. Im ersten Fall entsteht das normale Stevens-1.2-Umlagerungsprodukt, der Aminoaldehyd (4), im zweiten Fall durch 1.3-Verschiebung über das Zwitterion (5) das Aminoketon (6) oder das



Ar = p-Nitrophenyl-

E2-Mechanismus zu fordern) [1]. Bei hoher Phenolkonzentration können eine Olefinbildung durch $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$ -Ionen vernachlässigt und die simultanen S_N2 - und E2-Reaktionen des Phenolat-Ions verfolgt werden. Die Olefinausbeute steigt mit dem pK_a -Wert des Phenols.



Für verschiedene Alkylbromide wurden die Geschwindigkeitskonstanten k für die Substitution und Eliminierung bestimmt und gemäß der Brönsted-Gleichung, $\log k = \alpha \cdot \text{pK}_a + \text{const.}$, gegen die pK_a -Werte der Phenole aufgetragen. Wir glauben, daß die α_S - und α_E -Werte (für Substitution bzw. Eliminierung) ein Maß für die im Übergangszustand gebildete Bindung sind (siehe Tab. 1).

Während α_S auf eine Substitution am β -C-Atom nicht sehr empfindlich ist, erhöht sich bei der β -Eliminierung α_E — und

Oxyd (7). Verbindungen dieser Art können jedoch nicht isoliert werden, weil sie mit Pyridin und anderen Aminen weiterreagieren [4]. So erhielten wir in Gegenwart von Anilin das unter den Versuchsbedingungen verhältnismäßig stabile p-Nitrobenzyl-anilinomethylketon [(6) mit Ar = p-NO₂-C₆H₄ und mit -NHC₆H₅ statt -N(CH₃)₂]. In Abwesenheit primärer Amine kann Wasser deren Rolle übernehmen: es entsteht das Hydroxyketon (8) mit 40–50% Ausbeute. Bei all diesen Umlagerungen bleibt das Kohlenstoffskelett intakt [4]. Deshalb ist es erlaubt, aus der ^{14}C -Verteilung in (8) zu schließen, daß die gewöhnliche Stevens-1.2-Umlagerung von einer bisher noch nicht beobachteten Stevens-1.3-Umlagerung begleitet ist.

Eine nachträgliche Isomerisierung der Endprodukte (8a) und (8b) wurde experimentell ausgeschlossen. Durch Protonierung des Carbanions in (2) entsteht in irreversibler Reaktion p-Nitrotoluol (3) als Nebenprodukt (12%; aus der Isotopenverdünnung bestimmt).

Tabelle 1. Beobachtete α_S - und α_E -Werte [*].

	(C ₂ H ₅) ₂ CHBr	C ₆ H ₁₇ Br	C ₄ H ₉ Br	C ₆ H ₅ -CH ₂ CH ₂ Br	p-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ CH ₂ Br
α_S	0,27	0,36	0,37	0,35	—
α_E	0,39	—	—	0,56	0,72

damit die Bindung über den β -ständigen Wasserstoff — mit der Möglichkeit zur Konjugation im primär entstehenden Carbanion. Die Änderung von α_E zeigt den gleichen Gang wie der primäre Isotopie-Effekt für die Hofmann-Eliminierung bei entsprechenden Tetraalkylammonium-Salzen [2]. Beide Reaktionen liefern also übereinstimmende Aussagen für den Übergangszustand bei der β -Eliminierung.

[1] R. F. Hudson u. G. Klopman, J. chem. Soc. (London) 1964, 5.

[*] Berechnet aus den Gesamtgeschwindigkeitskonstanten für 0,1 M Lösungen. Folgende Phenole p-R-C₆H₄OH wurden untersucht: R=CH₃O, CH₃, H, Br, CH₃CO und NO₂.

[2] H. Simon u. G. Müllhofer, Chem. Ber. 97, 2202 (1964).

Der Ionenpaarmechanismus der Stevens-Umlagerung fügt sich zwanglos in das Bild der übrigen anionoiden 1.2-Umlagerungen ein. Wie die Wittig-Umlagerung [5, 6], die Gro-

[3] E. F. Jenny u. J. Druey, Angew. Chem. 74, 152 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 155 (1962).

[4] K. L. Nelson, J. C. Robertson u. J. J. Duvall, J. Amer. chem. Soc. 86, 684 (1964); C. L. Stevens, R. D. Elliott, B. L. Winch u. I. L. Klundt, ibid. 84, 2272 (1962).

[5] U. Schöllkopf u. W. Fabian, Liebigs Ann. Chem. 642, 1 (1961); U. Schöllkopf u. D. Walter, ibid. 654, 27 (1962); P. T. Lansbury u. V. A. Pattison, J. Amer. chem. Soc. 84, 4295 (1962); J. org. Chemistry 27, 1933 (1962).

[6] t-Alkyläther könnten auch radikalisch umlagern: P. T. Lansbury u. J. D. Sidler, Tetrahedron Letters 1965, 691.