

# ANGEWANDTE CHEMIE

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

82. JAHRGANG 1970

HEFT 19

SEITE 783—820

## Zum kinetischen Nachweis reaktiver Zwischenstufen<sup>[\*\*]</sup>

Von Rolf Huisgen<sup>[\*]</sup>

In neuerer Zeit wurden spektroskopische Methoden entwickelt, die unter günstigen Umständen den direkten Nachweis reaktiver Zwischenstufen ermöglichen. Die allgemeinste und sicherste Methode ist nach wie vor die indirekte, die sich des kinetischen Konkurrenzprinzips bedient; diese Methode gründet sich auf die Freiheit der Zwischenstufe, zwischen mehreren Reaktionsmöglichkeiten auszuwählen. Die nachstehenden Betrachtungen wenden sich weniger an den „Reaktionsmechanistiker vom Fach“, sondern sollen vor allem dem Außenstehenden einen Einblick in Aussagekraft und Grenzen der kinetischen Methode vermitteln.

### 1. Grundbegriffe

Es trifft nicht zu, daß das Interesse des organischen Chemikers erst seit etwa 50 Jahren den Reaktionsmechanismen gilt. Das Reaktionsereignis faszinierte schon die Chemiker früherer Epochen. Es mangelte lediglich am Erfahrungsschatz und dessen gedanklicher Durchdringung sowie am methodischen Rüstzeug, das eine experimentelle Prüfung der Vorstellungen vom Chemismus gestattete. Man begnügte sich daher häufig mit der Ermittlung der Stöchiometrie einer Reaktion.

Die methodischen Hilfsmittel, die inzwischen zugänglich wurden, haben eine stürmische Entwicklung unserer Kenntnis von den Reaktionsmechanismen ausgelöst. Beim Wort *Reaktionsmechanismus* denkt man zunächst an die *geometrisch-strukturellen Änderungen* der Komponenten im Zuge des Reaktionsereignisses. Man kann die Änderungen der Abstandsfunktionen und Bindungslängen beschreiben und vielleicht noch Elektronendichte und Ladungstrennung ins Spiel bringen. Diese Bilder und Modelle gewannen an begrifflicher Klarheit, als man sie durch die *energetischen Verhältnisse* ergänzte. Schon zu Beginn des Studiums lehrt man heute den Chemiestudenten, das Spiel der

Moleküle als „Energielandschaft“ zu sehen. Nach Maßgabe ihres Gehalts an innerer Energie bewegen sich die Moleküle oder Stoßkomplexe in ihren Potentialtopfen auf und ab. Das Reaktionsereignis ist mit einem Herausfliegen aus einem solchen Topf, einem Passieren des Randes der Potentialmulde, verbunden.

Die strukturelle und die energetische Betrachtung werden im *Energieprofil* zusammengefaßt. Auf der Ordinate trägt man das chemische Potential des reagierenden Systems, zweckmäßig als freie Energiegröße, auf. Die Abszisse ist die sog. *Reaktionskoordinate*, ein geometrischer Parameter, der das Zusammenspiel der sukzessiven Bindungslösungen und -schließungen symbolisiert. Das Energieprofil kann aus einem einfachen Berg bestehen, dessen Gipfel man *Übergangszustand* nennt; zu dessen Bezugung muß man die *Aktivierungsenergie*  $\Delta G^\ddagger$  aufbringen. Anschließend beginnt die Reise ins Tal unter Freigabe von Energie; den Betrag, um den die freigegebene Energie den Aktivierungsbedarf übersteigt, nennt man bekanntlich *Reaktionswärme*. Die Moleküle oder Stoßkomplexe verlassen ihren Potentialtopf vorzugsweise an der niedrigsten Stelle, auch wenn dieser Reaktionsweg nicht zum Produkt mit maximaler Bindungsenergie führt. Die chemische Reaktion ist *kinetisch*, d.h. von der Höhe der Aktivierungsbarriere, determiniert, nicht *thermodynamisch* von der Qualität des Produkts her; es sei denn, daß eine Folge von Hin- und Rückreaktionen den thermodynamisch begünstigten Abschluß ermöglicht.

[\*] Prof. R. Huisgen

Institut für Organische Chemie der Universität  
8 München 2, Karlstraße 23

[\*\*] In Anlehnung an einen GDCh-Fortbildungskurs in München vom 6.—9. Oktober 1969.

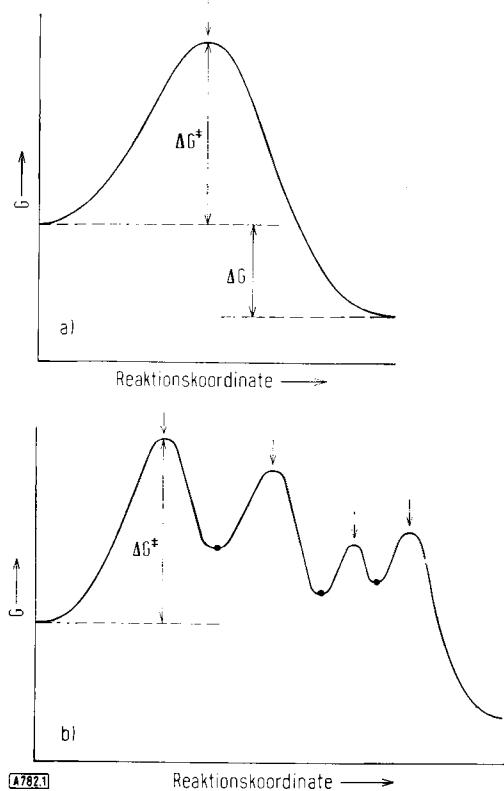


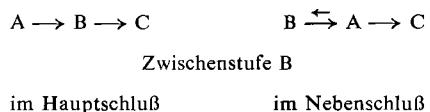
Abb. 1. Energieprofile von Reaktionen a) ohne und b) mit Zwischenstufen. ↓ : Übergangszustände; ●: Zwischenstufen.

So manche Reaktion, die vor Jahrzehnten noch mit einem einfachen Aktivierungsberg (Abb. 1a) beschrieben wurde, hat sich inzwischen als kompliziertes System, das häufig sogar mehrere Zwischenstufen birgt, entpuppt (Abb. 1b).

Übergangszustände sind eigentlich keine „Zustände“ mit endlicher Lebensdauer, sondern Momentaufnahmen. Demgegenüber kommt den Dellen im Energieprofil, das sind die Zwischenstufen, definierte Lebenszeit zu. Es gibt Energieprofile, die einem Querschnitt durch die Alpen ähnlich sehen. Mit einem Gebirgspanorama haben sie auch gemein, daß man vom Ausgangspunkt aus meist nur den ersten Berg sieht, gewiß aber nicht über den höchsten Kamm hinwegsieht. Der geschwindigkeitsbestimmende Teilschritt des Systems ist das Überwinden des höchsten Gipfels. Allein über diesen gibt die *Bruttokinetik* mit Aktivierungsenthalpie und -entropie Auskunft.

Wie erlangt man Informationen über das Geschehen hinter dem ersten hohen Bergkamm? Mit anderen Worten, wie weist man *Zwischenstufen* nach? Noch vor wenigen Jahrzehnten galt es als unseriös, Zwischenstufen zu postulieren, die man nicht isolieren und auf Flaschen abfüllen kann. Heute stellt sich geradezu eine Skepsis ein, wenn von der Isolierung einer reaktiven Zwischenstufe in Substanz die Rede ist. Nur allzu häufig handelt es sich dann um Verbindungen, die im „Nebenschluß“ (Blind-Gleichgewicht) des kinetischen Systems liegen. Die begrenzenden Wälle der Energiemulde, in der sich die reaktive Zwischenstufe befindet, sind vielfach so niedrig, daß sich das Material hier nicht sammeln kann; es fließt vielmehr rasch unter Bildung der Produkte ab.

Um kurzlebige Zwischenstufen *direkt* nachzuweisen, muß man entweder für eine genügend hohe Stationärkonzentration sorgen, wie sie beispielsweise bei der Blitzlichtspektroskopie erreicht wird, oder man benötigt eine extrem empfindliche Analysenmethode; die ESR-Spektroskopie z.B. spricht noch auf sehr kleine Radikal-Konzentrationen an. Obwohl solche spektroskopischen Methoden wertvolle Aussagen über die Natur von Zwischenstufen erlauben, sind sie nicht frei von dem oben skizzierten Mangel in der Unterscheidung von „Hauptschlüß“- und „Nebenschluß“-Verbindungen.



Elegante und sichere Kriterien zum Nachweis nicht isolierbarer Zwischenstufen beruhen auf dem *kinetischen Konkurrenzprinzip*. Befindet sich zwischen Komponenten und Produkt nur ein einziger Energieberg, so kann im Produkt nichts auftreten, was stofflich nicht schon im Ausgangssystem vorhanden war, also in den geschwindigkeitsbestimmenden Aktivierungsvorgang eintrat; das Energieprofil ist eindeutig. Eine Delle im Energieprofil ist dagegen mit einer Atempause des reagierenden Systems zu vergleichen. Das System kommt hier zur Ruhe und kann zwischen mehreren möglichen Weiterreaktionen wählen. Es kann Beziehungen zu Molekülen aufnehmen, die am ersten, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, also an der Bildung der Zwischenstufe, noch gar nicht beteiligt waren.

Ein gut gewähltes Konkurrenzsystem gestattet den sicheren Nachweis einer Zwischenstufe, aber nicht viel mehr. Aussagen über deren Natur sind begrenzt; sie entspringen allenfalls der Art der Reaktionen, zwischen denen die Zwischenstufe wählt. Was die Struktur der Zwischenstufe anbelangt, bedarf es des Heranziehens von Analogien oder der Ergänzung durch andere experimentelle Kriterien, z.B. den sterischen Reaktionsablauf. Auch der chemischen Intuition darf man dabei einen Spielraum geben, tunlichst aber nicht blühender Phantasie. Nur mit größter Zurückhaltung sollte man neue elementare Reaktionsschritte postulieren oder mehr Zwischenstufen annehmen als experimentell und durch überzeugende Analogien belegt sind. Ein für alle Naturwissenschaften verbindliches Prinzip, im englischsprachigen Schrifttum auch als „Occam's razor“ bezeichnet<sup>[1]</sup>, verpflichtet stets zur einfachstmöglichen Beschreibung: *Entia non sunt multiplicanda praeter necessitatem*.

Was sind reaktive Zwischenstufen? Es ist nicht leicht, die oben gegebene Definition als „Delle im Energieprofil“ chemisch zu ergänzen. Man pflegt zunächst an kurzlebige Radikale, Carbonium-Ionen, Carbanionen, Carbene, Azene (Nitrene) und dergleichen zu denken; einige Verbindungen dieser Klassen lassen sich abfangen und isolieren. Der Kreis geht aber weit über den der Elektronenmangel- und -überschuß-Verbin-

[1] Wilhelm von Occam, geb. 1285 bei London, gest. 1349 in München.

dungen hinaus, wie Singulett-Sauerstoff<sup>[2]</sup>, Diimin<sup>[3]</sup>, gespannte Ringsysteme, instabile Oxidationsstufen oder energetisch benachteiligte Valenztautomere lehren. Photoangeregte Zustände gehören in ihrer Gesamtheit hierher. Zuweilen entziehen sich auch enge Verwandte als stabil bekannter Verbindungsklassen der Isolierung und bedürfen des kinetischen Nachweises, wie weiter unten am Diphenylnitrilimin exemplifiziert.

Wenn im folgenden häufig Beispiele aus unseren Arbeitsgebieten entnommen werden, dann nicht, weil diesen besondere Bedeutung zugemessen wird. Vielmehr soll gezeigt werden, daß es sich beim kinetischen Nachweis von Zwischenstufen um eine Routine-methode im Rahmen reaktionsmechanistischer For-schung handelt.

## 2. Reaktionsordnung als Zwischenstufen-Nachweis

Wenn im Reaktionsprodukt ein Baustein auftritt, der nicht in die Geschwindigkeitsgleichung des determinierenden Teilschritts eingeht, ist die Annahme einer Zwischenstufe denknotwendig. Die Geschwindigkeitsgleichung spiegelt hier nicht die Stöchiometrie des Gesamtvorgangs wider.

Aziridinen vom Typ (1) kommt die Fähigkeit zur Cycloaddition zu, wobei die CC-Bindung geöffnet wird<sup>[4, 5]</sup>. Die dilatometrische Verfolgung der Adduktbildung mit Tetracyanäthylen bei 100 °C lehrte nun, daß die Konzentration des Tetracyanäthylens gar nicht in die Geschwindigkeitsgleichung eingeht, solange es nur in ausreichender Menge vorhanden ist<sup>[6]</sup>. Es gilt

Versuche mit 10, 20 und 30 Äquivalenten Tetracyanäthylen ergaben ein und dieselbe dilatometrische Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung.

The diagram illustrates the following chemical processes:

- Equilibrium (1) ↔ (2):** Compound (1) is in equilibrium with its resonance-stabilized cation (2). Compound (1) has an aryl group (Ar) attached to the nitrogen atom of a three-membered ring. The ring also contains two methyl groups substituted with carboxymethyl groups ( $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ). The equilibrium constant is  $k_1/k_{-1}$ . Compound (2) is a resonance hybrid where the positive charge is delocalized over both ring carbons and the nitrogen atom.
- Addition:** Compound (2) reacts with tetracyanethylene ( $(\text{NC})_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$ ) to form compound (3). Compound (3) is a dicyanogen adduct where the ring carbons are each bonded to a cyanogen group ( $\text{C}\equiv\text{N}-\text{C}\equiv\text{N}$ ).
- Structure of (3):** The structure shows the ring with the Ar group, the two  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  groups, and the two  $\text{C}\equiv\text{N}-\text{C}\equiv\text{N}$  groups attached to the ring carbons.

[2] C. S. Foote, Accounts chem. Res. 1, 104 (1968).

[3] Übersicht: *S. Hünig, H. R. Müller u. W. Thier*, Angew. Chem. 77, 368 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* 4, 271 (1965).

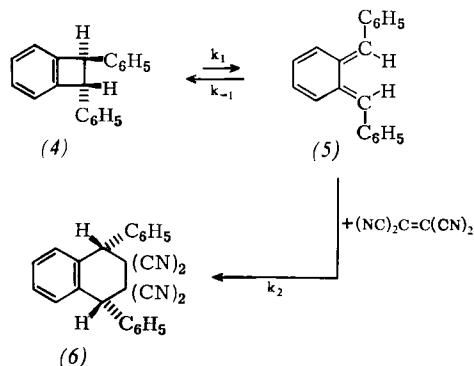
[4] H. W. Heine, R. Peavy u. A. J. Durbetaki, J. org. Chemistry 31, 3924 (1965).

[5] R. Huisgen, W. Scheer, G. Szeimies u. H. Huber, Tetrahedron Letters 1966, 397; R. Huisgen, W. Scheer u. H. Huber, J. Amer. chem. Soc. 89, 1753 (1967).

[6] R. Huisgen, W. Scheer u. H. Mäder, Angew. Chem. 81, 619 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 602 (1969).

Eine der Cycloaddition vorausgehende Stufe muß also allein geschwindigkeitsbestimmend sein. Nicht das Aziridin (1), sondern das in kleiner Gleichgewichtskonzentration auftretende Azomethin-ylid (2) vereinigt sich als 1,3-Dipol mit dem olefinischen Dipolarophil. Die Umsetzung mit Tetracyanäthylen ist dabei so rasch, daß die Rückreaktion (2)  $\rightarrow$  (1) völlig überspielt wird und allein die Ringöffnung (1)  $\rightarrow$  (2) mit  $k_1$  das Tempo der Adduktbildung bestimmt.

Der kinetische Nachweis der Zwischenstufe (2) wird durch einen stereochemischen ergänzt. Der Aziridin-*trans*-2,3-dicarbonsäureester (1) lieferte ein Cycloaddukt (3) mit *cis*-2,5-ständigen Estergruppen [5]. Im Rahmen eines einstufigen Geschehens ist ein solcher sterischer Ablauf nicht denkbar. Die *conrotatorische* Ringöffnung (1) → (2) bietet eine befriedigende Erklärung.



Wechselbeziehungen von Benzocyclobutenen mit *o*-Chinodimethanen wurden vermutet, aber erst eine kinetische Messung der Adduktbildung mit Tetracyanäthylen bewies die Valenztautomerie (4)  $\rightleftharpoons$  (5). Wie im vorigen Beispiel hängt die Reaktionsgeschwindigkeit nur von der Konzentration des 7,8-Diphenylbenzocyclobutens ab. Die Konstante  $k_2$  ist so groß, daß die Rückreaktion (5)  $\rightarrow$  (4) gar nicht zum Zuge kommt. Auch der sterische Ablauf stützt den Schluß auf das *o*-Chinodimethan (5) als Zwischenstufe; aus der *trans*-Diphenyl-Verbindung (4) geht ein Diels-Alder-Addukt (6) mit *cis*-Phenylresten hervor<sup>[7]</sup>.

Ein klassisches Beispiel für die Diskrepanz zwischen Stöchiometrie und Reaktionsgeschwindigkeitsgleichung bietet die Halogenierung des Acetons in wässriger Säure. Lapworth<sup>[8]</sup> fand, daß Brom mit „nullter Ordnung“ eintritt und daß Aceton- und Säure-Konzentration die Geschwindigkeit bestimmen:

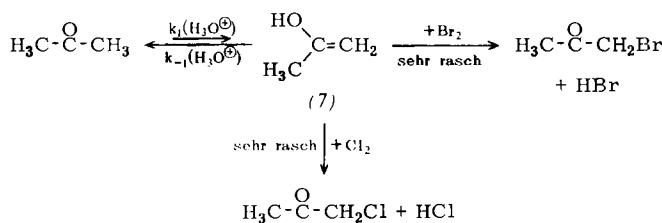
$$-\frac{d}{dt} [\text{Aceton}] = k_2 [\text{H}_3\text{O}^+] [\text{Aceton}]$$

Die Chlorierung erfolgt mit gleicher Geschwindigkeitskonstante wie die Bromierung; in beiden Fällen wird vom Halogen eine Zwischenstufe abgefangen, deren Bildung die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion determiniert.

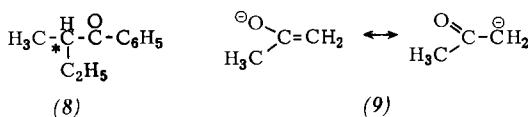
Zur Natur der Zwischenstufe trägt die kinetische Untersuchung lediglich die sehr rasche Halogenierbarkeit bei. Daß es sich um die Enolform (7) des Acetons

[7] R. Huisgen u. H. Seidl, Tetrahedron Letters 1964, 3381.

[8] A. Lapworth, J. chem. Soc. (London) 85, 39 (1904).



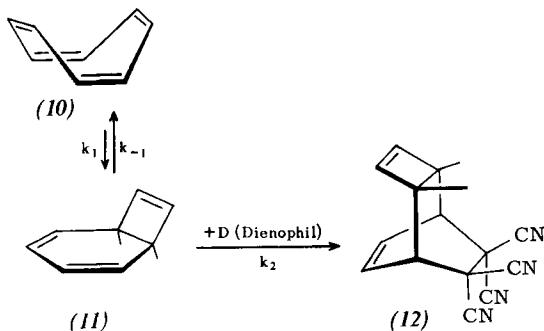
handelt, wird dadurch nahegelegt, daß die säurekatalysierte Jodierung und Racemisierung des (+)-Methyläthyl-acetophenons (8) ebenfalls geschwindigkeitsmäßig übereinstimmen<sup>[9]</sup>. Kinetische Messungen ergeben für die basenkatalysierte Jodierung und Bromierung des Acetons gleiche Geschwindigkeitskonstante – NaOJ und NaOBr gehen mit nullter Ordnung ein<sup>[10]</sup>. Die verantwortliche Rolle des Enolat-Ions (9) wurde unterstrichen durch den Nachweis, daß alkali-katalysierte Racemisierung und H,D-Austausch beim optisch aktiven Keton (8) gleich schnell verlaufen<sup>[11]</sup>.



### 3. Konkurrenz von Folge- und Rückreaktion

In allen oben betrachteten Beispielen war eine Tautomerisierung der geschwindigkeitsbestimmende Vorgang. In Abwesenheit eines Ablangreagens treten die reaktiven Tautomeren nur in so kleiner Gleichgewichtskonzentration auf, daß sie nicht direkt nachweisbar sind. Das bedeutet, daß die Bildung des reaktiven Tautomeren mit  $k_1$  viel langsamer erfolgt als seine Rückreaktion mit  $k_{-1}$ . Die Reaktionsordnung null für das Ablangreagens ließ darauf schließen, daß dessen Vereinigung mit der Zwischenstufe noch viel rascher ist als besagte Rückreaktion.

Wenn  $k_{-1}$  und  $k_2$  in gleicher Größenordnung liegen, tut dies der Sicherheit des Zwischenstufen-Nachweises nicht Abbruch. Die Geschwindigkeitsgleichung wird etwas komplizierter; auch das Ablangreagens geht nunmehr mit einer Funktion seiner Konzentration ein. Die mit Umlagerung verbundenen Diels-Alder-Reaktionen des Cyclooctatetraens mögen als Beispiel die-



- [9] P. D. Bartlett u. C. H. Stauffer, J. Amer. chem. Soc. 57, 2580 (1935).  
[10] P. D. Bartlett, J. Amer. chem. Soc. 56, 967 (1934).  
[11] S. K. Hsu, C. K. Ingold u. C. L. Wilson, J. chem. Soc. (London) 1938, 78.

nen. Der Addition des Tetracyanäthylens ist die Tautomerisierung zum Bicyclo[4.2.0]octatrien (11) vorgelagert; die indirekt aus kinetischen Daten ermittelte Gleichgewichtskonzentration an (11) beträgt nur 0.01 % in Dioxan bei 100 °C<sup>[12]</sup>.

Die Bildung von (12) wurde dilatometrisch verfolgt, wobei ein genügend großer Überschuß an Dienophil eine Auswertung nach der ersten oder pseudoersten Reaktionsordnung erlaubte. Abbildung 2 zeigt solche dilatometrischen Konstanten ( $k_d$ ) in Abhängigkeit von Dienophil-Überschuß und Temperatur. Wäre die bimolekulare Vereinigung mit dem Dienophil allein geschwindigkeitsbestimmend, sollten Geraden resultieren, die durch den Koordinatenpunkt gehen;  $k_d = k_1 \psi$  sollte proportional  $[D]$  (Dienophil-Konzentration) sein.

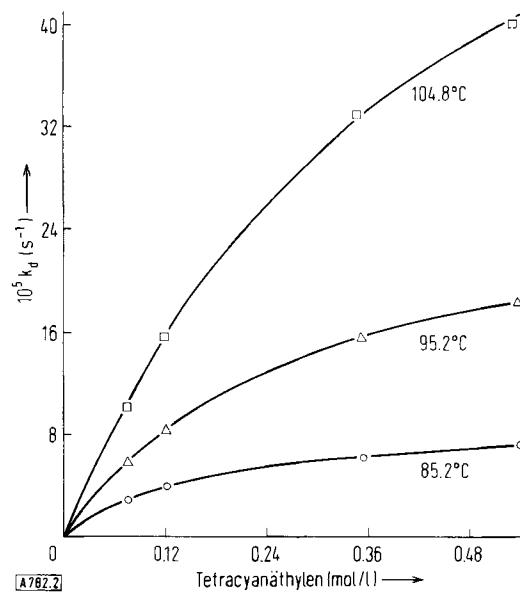


Abb. 2. Dilatometrische Konstanten  $k_d$  für die Reaktion des Cyclooctatetraens (0.02 mol/l) mit überschüssigem Tetracyanäthylen in Dioxan bei verschiedenen Temperaturen.

Die quantitative Auswertung der Konkurrenz von Rück- und Folgereaktion bedient sich der Näherung des *quasi-stationären Zustandes* (Bodenstein-Theorem<sup>[13, 14]</sup>) der Zwischenstufe. Die Änderung der Konzentration der Zwischenstufe (11) ist vernachlässigbar klein, verglichen mit derjenigen von (10) und (12), und wird mit null gleichgesetzt.

$$\frac{d[(11)]}{dt} = 0 = k_1[(10)] - k_{-1}[(11)] - k_2[D][(11)] \\
 [(11)] = \frac{k_1[(10)]}{k_{-1} + k_2[D]}$$

In der Geschwindigkeitsgleichung der Adduktbildung läßt sich  $[(11)]$  substituieren:

$$\frac{d[(12)]}{dt} = k_2[D][(11)] = \frac{k_1 k_2 [(10)] [D]}{k_{-1} + k_2 [D]}$$

- [12] R. Huisgen u. F. Mietzsch, Angew. Chem. 76, 36 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 85 (1964).  
[13] M. Bodenstein, Z. physik. Chem. 85, 329 (1913).  
[14] A. A. Frost u. R. G. Pearson: Kinetik und Mechanismus homogener chemischer Reaktionen. Verlag Chemie, Weinheim 1964, S. 159.

Der Vergleich mit der Bruttogleichung der dilatometrischen Messung

$$d[(12)]/dt = k_d [(10)]$$

läßt  $k_d$  als Funktion von  $[D]$  erkennen:

$$k_d = \frac{k_1 k_2 [D]}{k_{-1} + k_2 [D]}$$

Einfache Umformung ergibt die Gleichung einer Geraden, wenn man  $k_d$  gegen  $k_d/[D]$  aufträgt; dabei ist  $k_1$  der Ordinatenabschnitt und  $k_{-1}/k_2$  die Steigung.

$$k_d = k_1 - \frac{k_{-1}}{k_2} \frac{k_d}{[D]}$$

Im Extremfall  $k_2[D] \gg k_{-1}$ , der in Abschnitt 2 behandelt wurde, geht dieser Ausdruck in  $k_d = k_1$  über. Da die  $k_d$ -Werte der Abbildung 2 bei dieser neuen Art der Auftragung Geraden liefern (Abb. 3), müssen die kinetischen Voraussetzungen zutreffen. Die Konkurrenz einer Rückreaktion erster Ordnung mit einer Cycloaddition zweiter Ordnung beweist hier das Auftreten einer Zwischenstufe. Bei unendlich großer Dienophil-Konzentration, d.h. bei  $k_d/[D] = 0$ , erreicht man  $k_d = k_1$ . Aus der Temperaturabhängigkeit der extrapolierten  $k_1$ -Werte erschließt man für den Aktivierungsprozeß der Valenztautomerisierung:

$$\Delta H^\ddagger = 28.1 \text{ kcal/mol}; \Delta S^\ddagger = +1 \text{ Clausius}^{[15]}$$

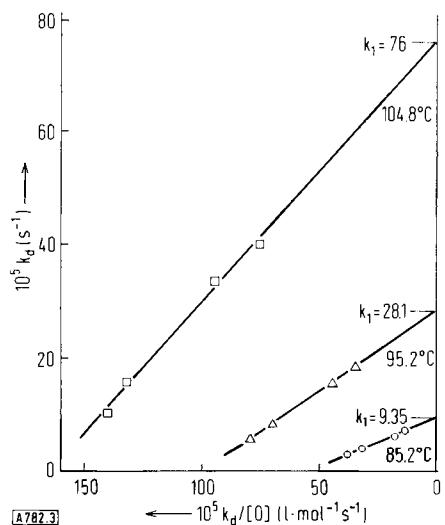


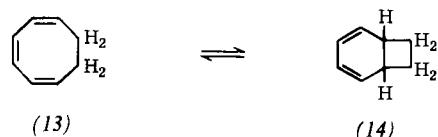
Abb. 3. Dilatometrische Konstanten der Abb. 2, gegen  $k_d/[D]$  aufgetragen.

Damit ist noch nichts über die Natur der Zwischenstufe ausgesagt. Bicyclooctatrien (11), nicht aber (10), besitzt das für die Diels-Alder-Reaktion nötige quasiplanare Diensystem. Auch im Gleichgewicht (13)  $\rightleftharpoons$  (14) – hier sind beide Tautomere isolierbar – nahm nur (14) Dienophile auf<sup>[16]</sup>. Der extrapolierte  $k_1$ -Wert sollte von der Natur des Dienophils unabhängig sein, was in der Tat für (10) und sein Phenyldebativ gezeigt

[15] F. Mietzsch, Dissertation, Universität München 1965.

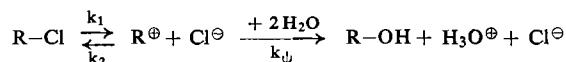
[16] R. Huisgen, F. Mietzsch, G. Boche u. H. Seidl: Organic Reaction Mechanism. Chem. Soc. (London), Spec. Publ. 19, 3 (1965).

wurde<sup>[12]</sup>. Vogel, Kiefer und Roth<sup>[17]</sup> konnten den Schluß auf (11) durch dessen Isolierung bei  $-78^\circ\text{C}$  bestätigen; (11) geht schon unterhalb  $0^\circ\text{C}$  in (10) über.



Die Diels-Alder-Addukte des Cycloheptatriens (15) leiten sich strukturell vom Norcaradien (16) ab<sup>[18]</sup>. Kinetische Messungen der Reaktion mit Tetracyanäthylen lieferten  $k_d$ -Werte, die über den gesamten Meßbereich proportional der Dienophil-Konzentration waren<sup>[19]</sup>. Das bedeutet: Die Einstellung des Gleichgewichts (15)  $\rightleftharpoons$  (16) ist rasch, verglichen mit der Diels-Alder-Reaktion. Der kinetische Nachweis der Zwischenstufe versagt hier. Wenn man annimmt, daß die Dien-Aktivität von (16) der von (14) gleichzusetzen ist (gleiche  $k_2$ -Werte für die Addition des Tetracyanäthylyens an den Cyclohexadien-Teil des Moleküls), dann würde eine 0.1-proz. Gleichgewichtskonzentration von (16) bei  $20^\circ\text{C}$  zu  $k_d$ -Werten der gefundenen Größenordnung führen.

Die auf Hughes und Ingold zurückgehende Klassifizierung der nucleophilen aliphatischen Substitutionen nach  $S_N1$  und  $S_N2$  gründet sich auf das kinetische Kriterium<sup>[20]</sup>. Für die Substitution erster Ordnung wurde eine Ionisation als geschwindigkeitsbestimmender Schritt postuliert. Es ist interessant, daß sich erst durch die Abweichungen von der ersten Ordnung der kinetische Nachweis der Carbonium-Zwischenstufe erbringen läßt.



Die Ionisation des 4,4'-Dimethyl-benzhydryl-chlorids (17) in wäßrigem Aceton führt zu einem recht selektiven Carbonium-Ion, das sich nicht nur mit Wasser zum Benzhydrol (19) vereinigen, sondern das auch mit dem entstandenen Chlorid-Ion das Ausgangsmaterial zurückbilden kann. Die kinetische Situation ist ähnlich der oben geschilderten, nur daß jetzt eine Rückreaktion zweiter Ordnung ( $k_2$ ) mit einer Folgereaktion pseudoerster Ordnung ( $k_\psi$ ) – da Wasser Bestandteil des Solvens ist, ändert sich seine Konzen-

[17] E. Vogel, H. Kiefer u. W. R. Roth, Angew. Chem. 76, 432 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 442 (1964).

[18] Übersicht Cycloheptatrien/Norcaradien-Problem: G. Maier, Angew. Chem. 79, 446 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 402 (1967).

[19] R. Huisgen u. W. D. Wirth, Versuche 1960/61.

[20] Übersichten: C. K. Ingold: Structure and Mechanism in Organic Chemistry. G. Bell and Sons, London 1953, S. 306; A. Streitwieser, Chem. Reviews 56, 571 (1956).

tration praktisch nicht – um die Zwischenstufe konkurriert. Wie oben wendet man das Bodenstein-Theorem an.

$$d[R^\oplus]/dt = k_1[RCl] - k_2[R^\oplus][Cl^\ominus] - k_\psi[R^\oplus] = 0$$

$$\frac{d[RX]}{dt} = \frac{k_1[RCl]}{(k_2[Cl^\ominus]/k_\psi) + 1} \approx k_{\text{brutto}} [RCl]$$

Das im Nenner stehende Verhältnis  $k_2[Cl^\ominus]/k_\psi$  ist die Konkurrenzkonstante von Rückreaktion und Carbinolbildung. Die Hydrolyse des Dimethylbenzhydrylchlorids beginnt also mit der Geschwindigkeitskonstante  $k_1$ , solange keine Chlorid-Ionen vorhanden sind. Mit fortschreitender Reaktion verursachen die freigesetzten Chlorid-Ionen eine Verminderung der Brutto-Hydrolysenkonstante.  $k_{\text{brutto}}$  ist also eigentlich keine „Konstante“ mehr; die Behandlung als Reaktion erster Ordnung ist eine unerlaubte Näherung. Im Rahmen dieser Näherung sinkt  $k_{\text{brutto}}$  beim Arbeiten in 0.04 M Lösung von (17) in 85-proz. wäßrigem Aceton nach 90-proz. Umsatz auf 72 % des Anfangswerts [21]. Findet sich von vornherein das Gegenion, etwa als 0.06 M LiCl, in der Lösung, dann beginnt die Hydrolyse mit nur 54 % des  $k_{\text{brutto}}$ -Werts, den man ohne Salzzusatz mißt. Die Hydrolysenkonstante des Triphenylmethyl-chlorids in 85-proz. Aceton wird durch Zusatz von 0.02 M NaCl sogar auf 1/4 des Ausgangswertes gesenkt [22].

An sich ist der Einfluß des Chlorid-Ions auf die Hydrolysenkonstante noch größer als man obigen Daten entnimmt. Daß Salze allgemein durch eine Erhöhung der Ionenstärke des Solvens eine Steigerung der Ionisationsgeschwindigkeit auslösen, bedeutet eine zusätzliche Komplikation des kinetischen Schemas [23]. Diese Förderung durch den Salzeffekt wird im Fall des Chlorid-Ions überkompensiert durch die Rückbildung des organischen Chlorids.

#### 4. Geschwindigkeit-Produkt-Diskrepanz

Unter diesen Begriff fällt schon der in Abschnitt 2 behandelte Zwischenstufen-Nachweis, der sich auf die Unvereinbarkeit der Geschwindigkeitsgleichung mit der Stöchiometrie stützt. Wir wollen unter Geschwindigkeit-Produkt-Diskrepanz bevorzugt den Mangel an quantitativer Übereinstimmung verstehen.

Setzte man der Lösung des 4,4'-Dimethyl-benzhydrylchlorids (17) in 85-proz. Aceton 0.05 M Natriumazid zu, dann stieg die Geschwindigkeitskonstante der Solvolysen um 48 %; im Produkt fand man 60 % des organischen Azids (18) neben 40 % Carbinol (19) [23]. Beruhte der Geschwindigkeitszuwachs auf einer direkten Reaktion des Chlorids (17) mit dem Azid-Ion, sollte man nur 32 % (18) erwarten. In Wirklichkeit ist

[21] L. C. Bateman, E. D. Hughes u. C. K. Ingold, J. chem. Soc. (London) 1940, 974.

[22] C. G. Swain, C. B. Scott u. K. H. Lohmann, J. Amer. chem. Soc. 75, 136 (1953).

[23] L. C. Bateman, M. G. Church, E. D. Hughes, C. K. Ingold u. N. A. Taher, J. chem. Soc. (London) 1940, 979.

die Geschwindigkeitserhöhung ein Salzeffekt, der durch Zusatz von 0.05 M Tetramethylammoniumnitrat in gleicher Höhe hervorgerufen wurde. Die Beziehung zum Azid-Ion wird somit erst auf der Carbinium-Zwischenstufe aufgenommen, wo Azid und Wasser miteinander konkurrieren.

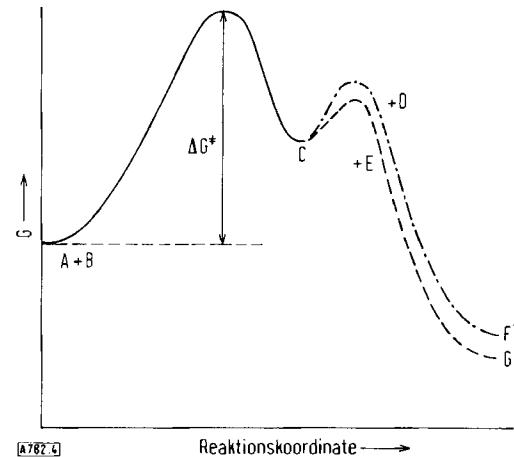
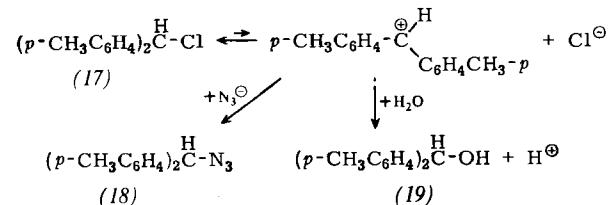


Abb. 4. Konkurrenz zweier Reaktionspartner D und E um eine Zwischenstufe C.

Wie definiert und ermittelt man Konkurrenzkonstanten? In Abbildung 4 konkurrieren die Partner D und E um die Zwischenstufe C unter Bildung der Produkte F und G.

$$+ d[F]/dt = -d[D]/dt = k_D [C][D]$$

$$+ d[G]/dt = -d[E]/dt = k_E [C][E]$$

Division der ersten durch die zweite Differentialgleichung führt zu

$$\frac{d[D]}{d[E]} = \frac{k_D [D]}{k_E [E]}$$

und nach Umformung zur Konkurrenzkonstante:

$$x = \frac{k_D}{k_E} = \frac{d[D]}{[D]} \frac{d[E]}{d[E]} = \frac{d \ln [D]}{d \ln [E]}$$

Der Übergang von den Differentialen zu endlichen Differenzen ist erlaubt. Wenn  $[D]_0$  und  $[E]_0$  die Anfangskonzentrationen der Konkurrenzpartner und  $[D]_e$  und  $[E]_e$  diejenigen am Ende der Umsetzung sind, kommt man zu einem Ausdruck, der nur noch experimentell zugängliche Größen enthält.

$$x = \frac{\log [D]_0 - \log [D]_e}{\log [E]_0 - \log [E]_e} = \frac{\log [D]_0 - \log ([D]_0 - [F]_e)}{\log [E]_0 - \log ([E]_0 - [G]_e)}$$

Während diese Gleichung uneingeschränkt gilt, wird bei sehr großem Überschuß der Partner D und E praktisch kein Material verbraucht. Jetzt sind  $[D]_0$  und

$[E]_0$  Konstanten, und man gelangt nach Integration zu dem noch einfacheren Ausdruck:

$$\kappa = \frac{k_D}{k_E} = \frac{d [D]}{d [E]} \frac{[E]_0}{[D]_0} = \frac{d [F]}{d [G]} \frac{[E]_0}{[D]_0} = \frac{[F]_0 [E]_0}{[G]_0 [D]_0}$$

Experimentell geht man so vor, daß man D und E in verschiedenen Verhältnissen um C konkurrieren läßt und die Konzentrationen der Produkte F und G ermittelt. Übereinstimmende Konkurrenzkonstanten  $\kappa$  kennzeichnen dann die Zuverlässigkeit der Methode.

Als Illustration möge der Nachweis des Benz-ins als Zwischenstufe bei der nucleophilen Substitution der Halogenbenzole durch Phenyllithium oder Lithiumpiperidid dienen. Bekanntlich vollzieht sich die Substitution nichtaktivierter Arylhalogenide mit starken Nucleophilen unter primärer Eliminierung, was sich in charakteristischem Positionswechsel des Substituenten (Cine-Substitution) äußert [24].

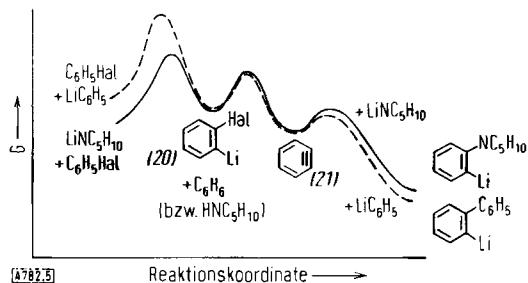


Abb. 5. Energieprofile für die nucleophile Substitution von Halogenbenzol mit Phenyllithium und mit Lithiumpiperidid.

Die Freisetzung des Benz-ins (21) aus Fluorbenzol in Äther bei 20°C gelang mit Lithiumpiperidid 25-mal rascher als mit Phenyllithium [25]. Das Energieprofil (Abb. 5) enthält noch eine weitere Delle; als erste Zwischenstufe wird das o-Lithium-halogenbenzol (20), das absangbar ist, passiert. Der langsame, geschwindigkeitsbestimmenden Bildung des Dehydrobenzols schließen sich rasche Additionen nucleophiler Agentien an die kurzlebige Zwischenstufe an. Konkurrenzversuche mit Lithiumpiperidid und Phenyllithium in unterschiedlichem Verhältnis ergaben  $\kappa = 0.23$ . In der Freisetzung des Benz-ins 25-mal langsamer, ist das Phenyllithium in der Addition an (21) 4.4-mal rascher als Lithiumpiperidid [26]. Diese Diskrepanz zwischen Bruttokinetik und Produktzusammensetzung macht die Annahme einer Zwischenstufe (20) unvermeidlich.

In Abbildung 6 findet sich das Konzentrationsverhältnis der Konkurrenzpartner gegen das der Produkte aufgetragen. Die experimentellen Daten definieren eine Gerade, die durch den Nullpunkt geht. Die übereinstimmenden  $\kappa$ -Werte für Versuche mit Fluor- und

[24] Übersichten: R. Huisgen u. J. Sauer, Angew. Chem. 72, 91 (1960); R. W. Hoffmann: Dehydrobenzene and Cycloalkynes. Verlag Chemie, Weinheim 1967.

[25] R. Huisgen u. J. Sauer, Chem. Ber. 92, 192 (1959).

[26] R. Huisgen, W. Mack u. L. Möbius, Tetrahedron 9, 29 (1960). Bestätigung der Konkurrenzkonstante: Th. Kauffmann, H. Fischer, R. Nürnberg, M. Vestweber u. R. Wirthwein, Tetrahedron Letters 1967, 2911.

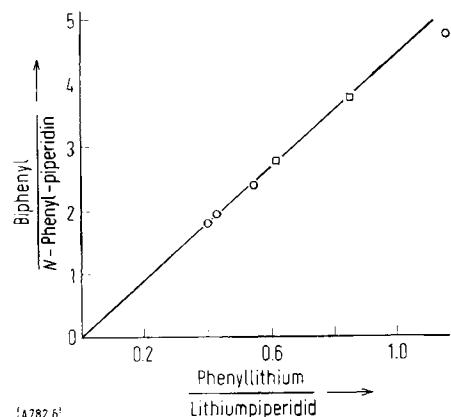


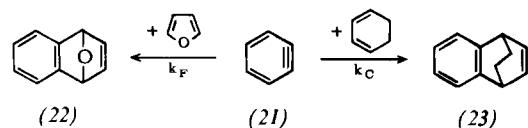
Abb. 6. Konkurrenz von Phenyllithium und Lithiumpiperidid bei der Addition an Benz-in. Versuche mit Fluorbenzol (□) und Chlorbenzol (○) in siedendem Äther [26].

Chlorbenzol legen den Schluß nahe, daß die für die Produktbildung verantwortliche Zwischenstufe halogenfrei ist. Kann man weitere Aussagen machen?

## 5. Gemeinsame Zwischenstufe aus verschiedenen Vorstufen

Wenn ein und dieselbe Zwischenstufe aus verschiedenen Ausgangssystemen hervorgeht, erlaubt die Natur dieser Vorstufen häufig verbindliche Rückschlüsse auf die Struktur der Zwischenstufe. Das Auftreten einer gemeinsamen Zwischenstufe sollte man nicht nur aus der qualitativ-präparativen Erfahrung erschließen. Erst der quantitative Konkurrenzversuch mit Übereinstimmung der Konkurrenzkonstante hat Überzeugungskraft.

Auch hier bietet die Struktur des Benz-ins ein Schulbeispiel, begegnete das C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> zunächst doch weithin Mißtrauen! Außer dem oben skizzierten Weg über metallierte Halogenbenzole wurden weitere Vorstufen bekannt, nämlich Benzol-diazonium-*o*-carboxylat (24) [27] und Benzo[d]thiadiazol-1,1-dioxid (25) [28]. Als Konkurrenzpartner zum Nachweis identischer Zwischenstufen aus all diesen Systemen kommen nur Verbindungen in Frage, die weder elektrophil noch stark nucleophil sind; es gilt, Umsetzungen mit den Vorstufen des Benz-ins zu vermeiden.



Die Cycloadditionen an Furan und Cyclohexadien zu (22) bzw. (23) erwiesen sich als geeignet. Unter gleichen Bedingungen addierte das Benz-in (21) unterschiedlicher Provenienz die beiden Diene mit gleicher Konkurrenzkonstante (Tabelle 1) von 21.5 (Mittelwert) [29]. Angesichts der Verschiedenheit der Aus-

[27] M. Stiles u. R. G. Miller, J. Amer. chem. Soc. 82, 3802 (1960).

[28] G. Wittig u. R. W. Hoffmann, Chem. Ber. 95, 2718 (1962).

[29] R. Huisgen u. R. Knorr, Tetrahedron Letters 1963, 1017.

Tabelle 1. Konkurrenz-Additionen von Furan ( $k_F$ ) und Cyclohexadien ( $k_C$ ) an Benz-in (21) verschiedener Provenienz in Tetrahydrofuran bei 50 °C [29].

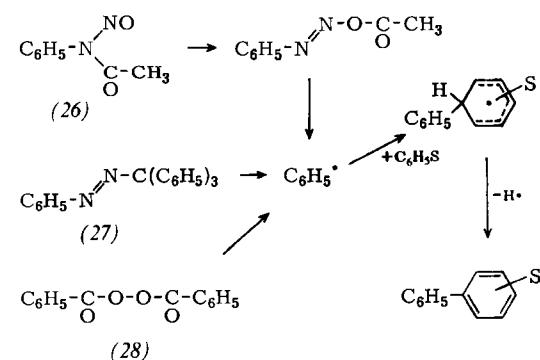
$k_F/k_C$ 20.8	21.2	(24)	(25)

gangssysteme fällt es schwer, eine andere Zwischenstufe als  $C_6H_4$  (21) als „gemeinsamen Nenner“ zu finden; allenfalls käme noch sein Komplex mit dem Solvens in Frage.

Eine neue Studie bediente sich der Konkurrenz-Addition des Benz-ins an die 1,4- und 9,10-Stellung des 1,4-Dimethoxy-anthracens [30]. Die Konkurrenzpartner gehören also ein und demselben Molekül an. Die Identität der Zwischenstufe wurde bestätigt und auf zwei weitere Ausgangssysteme ausgedehnt. Allerdings beträgt die Konkurrenzkonstante nur 2.3.

Eine kritische Anmerkung: Der Schluß auf eine gemeinsame Zwischenstufe ist nur dann statthaft, wenn die Konkurrenzkonstante ausreichend von 1 verschieden ist. Sehr „heiße“ Zwischenstufen reagieren mit dem nächstbesten Partner, also statistisch. Konkurrenzkonstanten von 0.5–2 schließen die Möglichkeit weitgehend *diffusionskontrollierter* Prozesse nicht aus. Hier sind unabhängige Versuche mit unterschiedlichen Verhältnissen der Konkurrenzpartner besonders wichtig.

Phenylierungen aromatischer Verbindungen sind seit über 70 Jahren bekannt. Sie wurden von *Wieland* [31] und von *Hey* [32] als Reaktionen des freien Phenylradikals angesprochen. Solche Phenylierungen wurden z. B. bei der Homolyse des Nitroso-acetanilids (26), Phenylazo-triphenylmethans (27) und Dibenzoyl-peroxids (28) in aromatischen Solventien  $C_6H_5S$  beobachtet ( $S$  = Substituent).



Konkurrenz-Phenylierungen bestätigen wieder die Gemeinsamkeit der für die aromatische Substitution verantwortlichen Zwischenstufe beim Zerfall von (26)–(28) (Tabelle 2). Die *o*-, *m*- und *p*-Positionen monosubstituierter Benzole vermögen *intramolekular* um

[30] B. H. Klandermann u. T. R. Criswell, J. Amer. chem. Soc. 91, 510 (1969).

[31] H. Wieland u. K. Heymann, Liebigs Ann. Chem. 514, 145, 154 (1934).

[32] W. S. M. Grieve u. D. H. Hey, J. chem. Soc. (London) 1934, 1797; D. H. Hey, ibid. 1934, 1966.

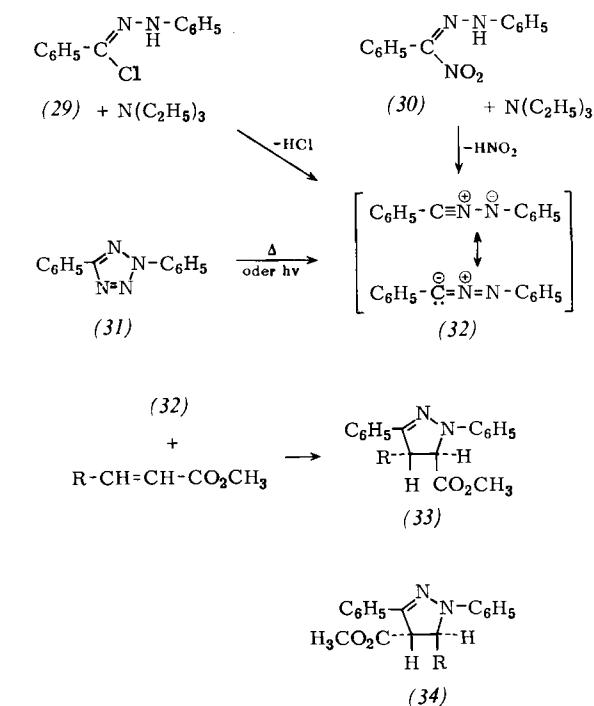
das Phenylradikal zu konkurrieren, was zu einem definierten Isomerenverhältnis der monosubstituierten Biphenyle führt. Aromaten-Gemische ermöglichen die Bestimmung *intermolekularer* Konkurrenzkonstanten, wie in Tabelle 2 am Beispiel Naphthalin/Benzol gezeigt.

Tabelle 2. Isomerenverhältnisse bei der radikalischen Substitution (Phenylierung) von Aromaten mit den Phenyl-Generatoren Nitroso-acetanilid (26), Phenylazo-triphenylmethan (27) und Dibenzoyl-peroxid (28).

Aromatisches Substrat	(26)	(27)	(28)
Chlorbenzol [33]			
% <i>o</i> -	56	58	57
% <i>m</i> -	28	28	27
% <i>p</i> -	16	14	16
Pyridin [34]			
% 2-	46	53	54
% 3-	43	31	32
% 4-	11	16	14
Naphthalin [33]			
% 1-	79	80	81
% 2-	21	20	18
(Naphthalin/Benzol) [35]	13	14	11

Benzonitriloxid ist eine isolierbare Verbindung, die in Lösung allerdings rasch zu Diphenyl-furoxan dimerisiert. Alle Bemühungen, das verwandte Diphenyl-nitrilimin (32) zu isolieren, scheiterten an dessen raschen Folgereaktionen. Leicht ließen sich mit (32) aber *in situ*, d. h. bei der Freisetzung in Gegenwart geeigneter Dipolarophile, Cycloadditionen durchführen, die präparative Wege zu fünfgliedrigen Heterocyclen eröffneten.

So verschiedene Systeme wie die baseninduzierte HX-Abspaltung aus ( $\alpha$ -Chlor-benzyliden)- (29) und ( $\alpha$ -Nitro-benzyliden)phenylhydrazin (30) sowie Photo-



[33] R. Huisgen u. R. Grashey, Liebigs Ann. Chem. 607, 46 (1957).

[34] D. H. Hey, C. J. M. Stirling u. G. H. Williams, J. chem. Soc. (London) 1955, 3963.

[35] R. Huisgen, F. Jakob u. R. Grashey, Chem. Ber. 92, 2206 (1959).

lyse oder 160 °C-Thermolyse des 2,5-Diphenyl-tetrazols (31) lieferten mit Mehrfachbindungssystemen die gleichen Cycloaddukte. Erst die zahlenmäßige Bestimmung von Konkurrenzkonstanten macht das Auftreten der gleichen Zwischenstufe zur Gewißheit. Eine andere gemeinsame Zwischenstufe als (32) in obigen vier Systemen ist kaum denkbar.

Tabelle 3. Cycloaddition des Diphenylnitrilimins (32) an  $\alpha,\beta$ -unge-sättigte Carbonsäureester zu den Pyrazolinien (33) und (34); intramolekulare Konkurrenz der beiden Additionsrichtungen [36].

Quelle für (32)	Ausb. an (33) + (34) (%)	(33):(34)
a) Zimtsäure-methylester ( $R = C_6H_5$ )		
(29) + $N(C_2H_5)_3$ bei 80 °C in Benzol	95	67:33
(30) + $N(C_2H_5)_3 + NaJ$ in Acetonitril	67	63:37
(29) + $N(C_4H_9)_3$ in Anisol bei 160 °C	79	57:43
(31) in Anisol bei 160 °C	65	59:41
b) Crotonsäure-methylester ( $R = CH_3$ )		
(29) + $N(C_2H_5)_3$ in Benzol bei 20 °C	71	72:28
Photolyse von (31) in Benzol bei 20 °C	78	76:24

Bei der 1,3-Dipolaren Cycloaddition des Diphenylnitrilimins (32) an Zimtsäure-methylester konkurrieren die beiden zu (33) und (34),  $R = C_6H_5$ , führenden Additionsrichtungen miteinander. Der Vergleich der (32) liefernden Systeme wird in Tabelle 3 paarweise geführt; man muß auf vergleichbare Reaktionsbedingungen hinsichtlich Temperatur und Solvens achten. Nur wenn zufällig die konkurrierenden Reaktionen die gleiche Aktivierungsenthalpie besitzen, ist die Konkurrenzkonstante von der Temperatur unabhängig. Im Fall des Crotonsäure-methylesters wurde auch die Photolyse von Diphenyltetrazol (31) getestet. Die Verhältnisse (33):(34) innerhalb der Versuchsreihen a und b stimmen zwar befriedigend überein, betragen aber nur 1.3:1 bzw. 3:1.

Es wurde daher noch die *intermolekulare* Konkurrenz zweier olefinischer Dipolarophile um Diphenylnitrilimin gemessen (Tabelle 4). Die Thermolyse des Diphenyltetrazols (31) gab dabei erst dann eine Konstante, die mit der der Reaktion (29) + Tributyl-

Tabelle 4. Konkurrenz von Zimtsäure-äthylester und Inden um Diphenylnitrilimin (32) in Anisol bei 160 °C [36].

Quelle für (32)	Zimtester-Addukt Inden-Addukt
(29) + $N(C_4H_9)_3$	7.57, 7.36
(31) + $N(C_4H_9)_3 + HN^{(2)}(C_4H_9)_3Cl^{\ominus}$	7.67, 7.36
(31) ohne Zusatz	9.50, 9.22

amin übereinstimmte, als man Tributylamin und Tributylammoniumchlorid hinzufügte, also das Medium identisch gestaltete. Die Größenordnung der Konkurrenzkonstante,  $\alpha = 7.5$ , macht die gemeinsame Zwischenstufe überzeugend.

[36] J. S. Clovis, A. Eckell, R. Huisgen u. R. Sustmann, Chem. Ber. 100, 60 (1967).

## 6. Selektivität der Zwischenstufe

Befindet sich die Zwischenstufe in einer relativ ausgeprägten Energiemulde, dann hat sie genügend Zeit, zwischen den Partnern D und E sorgfältig auszuwählen (Abb. 7). Die Größe der Konkurrenzkonstante  $\alpha$  bietet ein Maß für die *Auswahlfähigkeit*, die *Selektivität* einer Zwischenstufe. Hochselektive Zwischenstufen pflegt man im Chemikerjargon als „kalt“ zu bezeichnen. Man stellt sie den „heißen“ Zwischenstufen gegenüber, die über ganz niedrige Aktivierungswälle mit den Partnern D und E weiterreagieren. Das Extrem der heißen Zwischenstufe verkörpert diejenige, die beim erstbesten Stoß mit D oder E, also diffusionskontrolliert, in Reaktion tritt. Die Begriffe „heiß“ und „kalt“ sollten möglichst nur relativ, d. h. beim Vergleich mehrerer Zwischenstufen, benutzt werden.

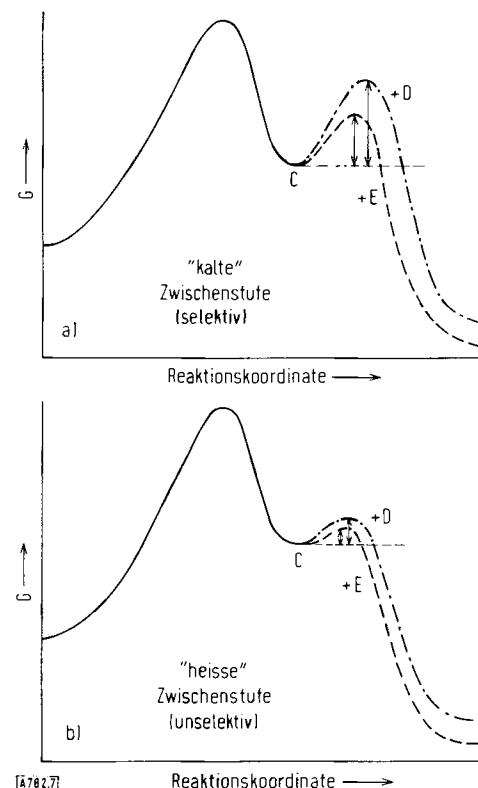


Abb. 7. Energieprofile a) mit „kalter“ und b) mit „heißer“ Zwischenstufe.

Substituenten können Zwischenstufen stabilisieren oder destabilisieren. Ein Maß dafür bieten die Selektivitäten, gemessen über die Konkurrenzkonstanten in einem Standardsystem D + E.

Tabelle 5. Konkurrenzkonstanten für die Reaktionen von Carbonium-Ionen mit den Nucleophilen-Paaren  $Cl^{\ominus}/H_2O$  (Hydrolyse von  $RHal$ ) sowie  $N_3^{\ominus}/H_2O$  [21–23, 37].

R—Hal	$k_{Cl^{\ominus}}/k_{H_2O}$	$k_{N_3^{\ominus}}/k_{H_2O}$
Triphenylmethyl-chlorid	3100	280000
4,4'-Dimethyl-benzhydryl-chlorid	600	240
4-Methyl-benzhydryl-chlorid	320	
Benzhydryl-chlorid	120	170
tert.-Butylchlorid	4	4

[37] A. G. Ogston, E. R. Holiday, J. S. L. Philpot u. L. A. Stocken, Trans. Faraday Soc. 44, 45 (1948).

Bei der Hydrolyse von Alkylhalogeniden nach S<sub>N</sub>1 konkurriert die Rekombination der Ionen mit der Vereinigung des Carbonium-Ions mit Wasser (Abschnitt 3). Die quantitative Auswertung liefert  $\chi = k_{\text{Cl}^{\ominus}}/k_{\text{H}_2\text{O}}$ .

Obwohl die Daten der Tabelle 5 nur Näherungswerte sind, reflektieren die abnehmenden Selektivitäten klar die sinkende Mesomeriestabilisierung der Carbonium-Zwischenstufe.

Nicht nur Substituenten, sondern auch das Medium vermag die Selektivität einer Zwischenstufe zu beeinflussen. Die Photochlorierung gesättigter Kohlenwasserstoffe verläuft über eine Radikalkette; der Wasserstoffentzug aus dem Alkan in der Reaktion mit dem Chloratom bestimmt den Ort der Substitution. Bei der Chlorierung des 2,3-Dimethyl-butans (35) kann der Wasserstoff vom tertiären oder primären Kohlenstoff entfernt werden. Da das tertiäre Alkyradikal (37) energetisch günstiger ist als das primäre (36), wird der tertiär gebundene Wasserstoff bevorzugt in die Reaktion einbezogen. Die Bestimmung des Verhältnisses der beiden Substitutionsprodukte liefert die Konkurrenzkonstante (Tabelle 6), wobei man berücksichtigt, daß (35) zwölf primär und zwei tertiär gebundene H besitzt.

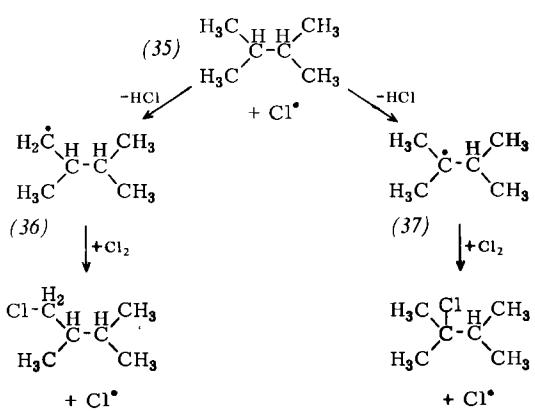


Tabelle 6. Photochlorierung des 2,3-Dimethylbutans (35) bei 55 °C; Solvensabhängigkeit der Konkurrenzkonstante für die Substitution am tertiären und primären Kohlenstoff [38].

Lösungsmittel (Konz. in mol/l)	$k_{\text{tert.}}/k_{\text{prim.}}$
ohne	3.7
Tetrachlorkohlenstoff (4.0)	3.5
Nitromethan (4.0)	3.3
Propionitril (4.0)	4.0
Dioxan (4.0)	5.6
Chlorbenzol (4.0)	10
Benzol (2.0, 4.0, 8.0)	8.0, 15, 32
p-Xylo (4.0)	19
Mesitylen	25

Mit einer Konkurrenzkonstante von 3.7 ist das tertiäre H relativ wenig bevorzugt; das Chloratom ist somit ein „heißes“ Teilchen. Russell [38] beobachtete einen auffallenden Selektivitätsanstieg bei der Chlorierung in aromatischen Solventien (Tabelle 5). Man muß daraus notwendig auf eine stabilisierende Wechselwirkung mit der aromatischen Verbindung schließen; das Chloratom wird „kälter“. Ein  $\pi$ -Komplex des Chloratoms mit dem Aromaten wird als Zwischenstufe vermutet.

[38] G. A. Russell, J. Amer. chem. Soc. 80, 4987 (1958).

Die Messung von Konkurrenzkonstanten macht es auch möglich, bei vielen Substraten die relative Geschwindigkeit ihrer Reaktionen mit der Zwischenstufe zu ermitteln. So gelangt man etwa zu den Substitutionsregeln der radikalischen Phenyllierung, wenn man viele Versuche von der Art der in Tabelle 2 beschriebenen ausführt. Nach der Ermittlung der *o:m:p*-Verhältnisse bei der Einwirkung des Phenylradikals auf monosubstituiertes Benzol bedarf es der Bestimmung der intermolekularen Konkurrenzkonstante des Benzols mit seinen monosubstituierten Abkömmlingen. Die Kombination dieser Daten liefert die „partiellen Geschwindigkeitskonstanten“ der Tabelle 7; es handelt sich um Relativwerte, bezogen auf ein Benzol-H gleich 1.0. Die Geschwindigkeitskonstanten der elektrophilen Bromierung monosubstituierter Benzole erstrecken sich über 24 Zehnerpotenzen. Bei der radikalischen Substitution wird der Substituenten-Einfluß auf weniger als eine Zehnerpotenz zusammengedrängt; Ursache: Das Phenylradikal ist eine unselektive Zwischenstufe.

Tabelle 7. Partielle Geschwindigkeitskonstanten der radikalischen Phenyllierung von Aromaten [39].

	7.5 6.6		6.5 6.5		2.9 3.4
	3.5 1.4		2.1 1.2		1.8 0.87

Im Abschnitt 5 wurde Diphenylnitrilimin (32) als gemeinsame Zwischenstufe nachgewiesen. Die gleiche Methodik gestattet es, wechselnde Paare von Dipolarophilen um den 1,3-Dipol konkurrieren zu lassen

Tabelle 8. Konkurrenz von Dipolarophilen-Paaren um Diphenylnitrilimin (32) in Benzol bei 80 °C; experimentelle  $\chi$ -Werte kursiv, in der ersten Spalte die relativen Additionskonstanten.

$k_{\text{rel}}$	
287	Fumarsäure-dimethylester $\uparrow 2.5, 2.6$
112	Fumarsäure-dinitril $\uparrow 1.41, 1.41$
80	Acetylendicarbonsäure-dimethylester $\uparrow 1.68$
48	Acrylsäure-äthylester
17	Methacrylsäure-methylester
5.8	Propiolsäure-methylester $\uparrow 1.86, 1.89, 1.81$
3.1	Norbornen
1.62	Styrol $\uparrow 1.17, 1.22$
1.34 1.62	Cyanameisensäure-äthylester $\downarrow 1.18$
1.00	Crotonsäure-äthylester

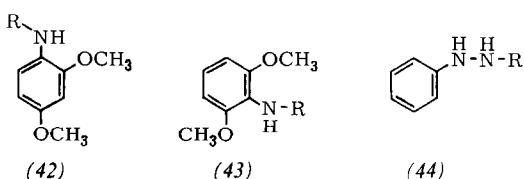
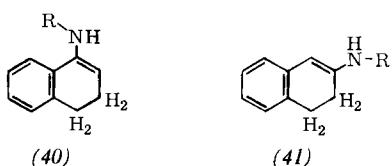
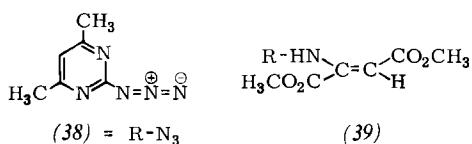
[39] Zusammenfassung aus G. H. Williams: Homolytic Aromatic Substitution. Pergamon Press, Oxford 1960, S. 72.

und so schrittweise die charakteristische Skala der Dipolarophilen-Aktivitäten aufzubauen. Tabelle 8 zeigt einen Ausschnitt aus einem größeren Material<sup>[40]</sup>. Jeder Doppelpfeil bedeutet ein um Diphenylnitrimin konkurrierendes Paar. Um die Fehler gering zu halten, empfehlen sich häufige „Mehrach-Verknüpfungen“. Die willkürliche Festlegung der Additionskonstante  $k_2$  (Äthyl-crotonat) = 1.0 führte zu den relativen Geschwindigkeitskonstanten (links in Tabelle 8).

## 7. Kinetische Unterscheidung nebeneinander ablaufender Chemismen

Eine Vielheit von Produkten kann über eine gemeinsame Zwischenstufe oder auf von Anbeginn getrennten Energieprofilen entstehen. Nicht selten begegnet man dem Fall, daß ein und dasselbe Produkt aus dem gleichen Ausgangssystem auf verschiedenen Reaktionswegen hervorgeht.

So weiß man heute, daß bei der Chlorierung von Olefinen in flüssiger Phase sowohl die Addition an die Doppelbindung als auch die Substitution in Allylstellung radikalisch *und* kationisch ablaufen können<sup>[40a]</sup>. Die Radikalkette lässt sich durch Arbeiten unter Sauerstoff unterdrücken.



Als man das Pyrimidylazid (38) mit Fumarsäure-diäthylester, 1,2-Dihydronaphthalin, 1,3-Dimethoxybenzol oder Anilin auf 150–160 °C erhitze, entstanden unter Stickstoffabspaltung die Substitutionsprodukte (39) bzw. (40) + (41) bzw. (42) + (43) bzw. (44)<sup>[41,42]</sup>. Liegt diesen formal gleichartigen Reaktionen auch der gleiche Chemismus zugrunde? Die

[40] A. Eckell, R. Huisgen, R. Sustmann, G. Wallbillich, D. Grashey u. E. Spindler, *Chem. Ber.* 100, 2192 (1967).

[40a] M. L. Poutsma, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 2161, 2172, 4285 (1965).

[41] R. Huisgen, K. v. Fraunberg u. H. J. Sturm, *Tetrahedron Letters* 1969, 2589.

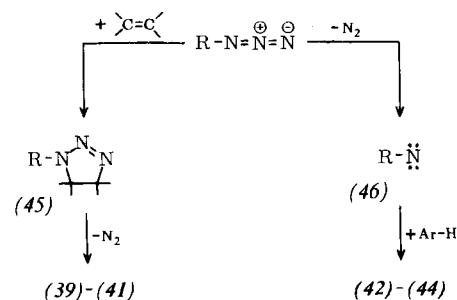
[42] R. Huisgen u. K. v. Fraunberg, *Tetrahedron Letters* 1969, 2595.

Tabelle 9. Kinetik der Stickstoff-Entwicklung aus 2-Azido-4,6-dimethylpyrimidin (38) (69 mmol/l) in Chlornaphthalin bei 180 °C [41].

Zusatz (mmol/l)	$10^5 k_1$ (s <sup>-1</sup> )	$10^5 k_2$ (l·mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
Fumarsäure-diäthylester (948)	167	170
Fumarsäure-diäthylester (357)	63	168
Fumarsäure-diäthylester (231)	42	170
1,2-Dihydronaphthalin (948)	95	97
trans-Stilben (911)	20	19
ohne	3.1	
1,3-Dimethoxy-benzol (948)	3.0	
Anilin (948)	3.0	
Benzonitril (948)	2.8	

Geschwindigkeit der Stickstoff-Abgabe aus (38) wurde in Chlornaphthalin mit und ohne Zusätze gemessen (Tabelle 9). Dabei trat eine Dichotomie der Reaktionswege zutage.

Fumarsäureester und Olefine „induzieren“ die Stickstoff-Freisetzung aus dem Azid (38); sie gehen in die Geschwindigkeitsgleichung ein. Als man die mit überschüssigem Fumarester gemessenen Konstanten pseudoerst Ordnung durch die Fumarester-Konzentration dividierte, gelangte man zu konstanten  $k_2$ -Werten. Ganz anders die Aromaten, deren Zusatz die Geschwindigkeit des Eigenzfalls von (38) nicht erhöhte! Auch in einer größeren Zahl von Solventien ändert sich  $k_1$  (Eigenzfall) nur wenig. Trotz formaler Ähnlichkeit der Produkte werden also zwei prinzipiell verschiedene Reaktionswege beschritten. Die CC-Doppelbindung tritt *vor* der Stickstoff-Entbindung mit dem Azid zusammen, und zwar zum  $\Delta^2$ -Triazolin (45), das bei der hohen Reaktionstemperatur sehr rasch Stickstoff abspaltet. Enamine addieren besonders rasch Azide und erlauben schon bei tieferer Temperatur die Isolierung entsprechender Cycloaddukte mit (38)<sup>[43]</sup>.

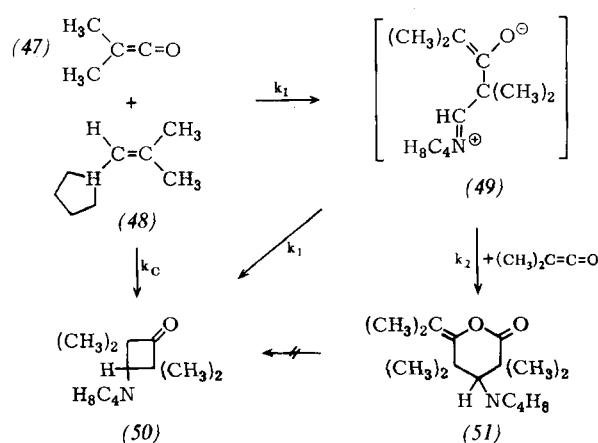


Der Wechselwirkung mit den Phenoläthern oder mit Anilin geht die zum Pyrimidyl-aznen (46) führende Stickstoff-Eliminierung voraus. Man kann also mit der kinetischen Messung zwischen Azid-Cycloaddition und Azen-Reaktion unterscheiden. (45) und (46) sind reaktive Zwischenstufen; nur in die Bildung von (45) geht der olefinische Partner schon ein.

Das letzte Beispiel soll das Nebeneinander zweier Reaktionswege in ein und demselben System, das gleiche Produkt ergebend, darstellen. Die Bildung von Cyclobutanonen aus Ketenen und Olefinen wurde in neuerer Zeit mechanistisch untersucht, wobei die meisten Kriterien für eine einstufige Mehrzentren-Addi-

[43] R. Fusco, S. Rossi u. S. Maiorana, *Tetrahedron Letters* 1965, 1965.

tion, d.h. einen einfachen Aktivierungsberg (Abb. 1a) zwischen Ausgangskomponenten und Produkt, sprechen<sup>[44]</sup>. Der zweite mögliche Reaktionsweg, der eine zwitterionische Zwischenstufe passiert, wird erst bei der Keten-Addition an Enamine realisiert; hier bietet sich der Zwischenstufe gemäß (49) eine optimale Stabilisierung. Je nachdem, ob man 1-Pyrrolidino-isobuten (48) oder Dimethylketen (47) im Überschuß wählte, erhielt man mehr vom Cyclobutanon (50) oder von einem 1:2-Addukt (51)<sup>[45]</sup>. Das sprach für eine gemeinsame Zwischenstufe (49), die entweder den Ring zu (50) schließt oder ein zweites Molekül Dimethylketen unter Bildung von (51) cycloaddiert.



Die kinetische Messung lehrte, daß (47) und (48) mit erster Ordnung in die Geschwindigkeitsgleichung eingehen. Die Abhängigkeit des k-Wertes von der Solvenspolarität ist für die Bildung des Zwitterions (49) im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt recht klein:  $k(\text{Acetonitril})/k(\text{Cyclohexan}) = 78$ .

Erst der quantitative Konkurrenzversuch verriet das Nebeneinander der einstufigen Bildung ( $k_c$ ) des Cycloaddukts (50) und des Weges über das Zwitterion ( $k_1$ )<sup>[46]</sup>. Man setzte das Enamin (48) mit sechs Äquivalenten (47) um, wobei man in steigendem Maß mit dem Lösungsmittel verdünnte. Verlief die gesamte Reaktion über die Zwischenstufe (49), dann sollte für die Ausbeuten an (50) und (51) gelten:

$$\frac{[(50)]}{[(51)]} = \frac{k_1}{k_2} \cdot \frac{[(47)]}{[(48)]}$$

Diese einfache Massenwirkungsbeziehung wurde nicht gefunden. Erst nach Vorwegabzug einer für jedes Sol-

[44] R. Huisgen, L. A. Feiler u. G. Binsch, Chem. Ber. 102, 3460 (1969).

[45] P. Otto, L. A. Feiler u. R. Huisgen, Angew. Chem. 80, 759 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 737 (1968).

[46] R. Huisgen u. P. Otto, J. Amer. chem. Soc. 91, 5922 (1969).

vens charakteristischen Menge des Cyclobutanons (50), die auf dem Weg mit  $k_c$  entsteht [in Acetonitril 43 %, in Chloroform 63 %, in Cyclohexan 92 % des gebildeten (50)], galt obige Beziehung für den Rest des Materials. Die unterschiedliche Lösungsmittelabhängigkeit der beiden Zweige der Gesamtreaktion ist typisch:

	$k(\text{Acetonitril})/k(\text{Cyclohexan})$
Bruttoreaktion	78
Mehrzentren-Addition ( $k_c$ )	36
Weg über das Zwitterion ( $k_1$ )	560

Die Bildung des Zwitterions (49) ist mit stärkerer Ladungstrennung verbunden, was einer Zunahme der Solvatation während des Aktivierungsvorgangs, also einer starken Förderung durch die Lösungsmittelpolarität, entspricht.

## 8. Schlußbetrachtung

Es ist nicht sinnvoll zu fragen, welche Methode bei der Klärung von Reaktionsmechanismen und beim Nachweis reaktiver Zwischenstufen die bedeutsamste ist. Ohne chemische Kinetik<sup>[47]</sup> wäre das Bild heute wesentlich ärmer, bruchstückhafter. Mit Sicherheit kann die kinetische Methode häufig postulierte Reaktionswege ausschließen; mit Sicherheit kann sie das Auftreten einer Zwischenstufe darstellen. Die positive Aussage über die Natur der Zwischenstufe ist nicht mit gleicher Sicherheit möglich, da zuweilen mehrere Chemismen dem gleichen kinetischen Schema folgen. Immerhin kann man mit den im Abschnitt 5 beschriebenen Methoden die Zahl der möglichen Zwischenstufen einschränken oder die Konstitution der Zwischenstufe gar im Ausschlußverfahren festlegen.

Unsere Kenntnis von den Reaktionsmechanismen hat sich in den letzten 40 Jahren zu einem breiten Strom entwickelt, der von vielen Seiten Zufluss erhielt. Die Arbeiten von *Hughes* und *Ingold*<sup>[20]</sup>, die bei der Klärung der nucleophilen aliphatischen Substitution erstmalig systematisch von der kinetischen Methode Gebrauch machten, haben hohen Anteil an der Frühphase dieser Entwicklung.

Eingegangen am 10. November 1969 [A 782]

[47] Als Einführungen in die Chemische Kinetik von steigender Ausführlichkeit und Tiefe seien empfohlen: R. Huisgen in Houben-Weyl-Müller: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl., Bd. III/1, S. 101, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1955; A. A. Frost u. R. G. Pearson: Kinetik und Mechanismen homogener chemischer Reaktionen. Verlag Chemie, Weinheim 1964; A. Weissberger: Technique of Organic Chemistry. Vol. VIII (2 Bde.), 2. Aufl., Interscience Publ., New York 1961.