

- [7] P. J. Flory u. S. Fisk, J. Chem. Phys. 44, 2243 (1966).
[8] H. Fujita u. T. Norisuye, J. Chem. Phys. 52, 115 (1971).
[9] M. Fixman, J. Chem. Phys. 23, 1656 (1955).
[10] H. Yamakawa: Modern Theory of Polymer Solutions. Harper and Row, New York 1971.
[11] H. Yamakawa, Pure Appl. Chem. 31, 179 (1972).
[12] S. F. Edwards, Proc. Phys. Soc. (London) 85, 613 (1965).
[13] T. G. Fox, jr. u. P. J. Flory, J. Phys. Colloid Chem. 53, 197 (1949); P. J. Flory u. T. G. Fox, jr., J. Polym. Sci. 5, 745 (1950); J. Am. Chem. Soc. 73, 1904 (1951).
[14] T. Altares, D. P. Wyman u. V. R. Allen, J. Polym. Sci. A 2, 4533 (1964).
[15] S. N. Chinai u. R. J. Samuels, J. Polym. Sci. 19, 463 (1956).
[16] L. Mandelkern u. P. J. Flory, J. Chem. Phys. 20, 212 (1952); L. Mandelkern, W. R. Krigbaum u. P. J. Flory, ibid. 20, 1392 (1952).
[17] T. G. Fox, jr. u. P. J. Flory, J. Am. Chem. Soc. 73, 1909, 1915 (1951).
[18] W. R. Krigbaum, L. Mandelkern u. P. J. Flory, J. Polym. Sci. 9, 381 (1952); W. R. Krigbaum u. P. J. Flory, ibid. 11, 37 (1953).
[19] H. Eisenberg u. G. Felsenfeld, J. Mol. Biol. 30, 17 (1967); L. D. Inners u. G. Felsenfeld, ibid. 50, 373 (1970).
[20] M. V. Volkenstein: Configurational Statistics of Polymeric Chains. Übers. der russ. Ausgabe von 1959 von S. N. u. M. J. Timasheff. Interscience, New York 1963.
[21] T. M. Birshtein u. O. B. Ptitsyn: Conformations of Macromolecules. Übers. der russ. Ausgabe von 1964 von S. N. u. M. J. Timasheff. Interscience, New York 1966.
[22] K. S. Pitzer, Discuss. Faraday Soc. 10, 66 (1951).
[23] S. Mizushima: Structure of Molecules and Internal Rotation. Academic Press, New York 1954.
[24] P. J. Flory, Statistical Mechanics of Chain Molecules. Interscience, New York 1969.
[25] Yu. Ya. Gotlib, Zh. Fiz. Tekhn. 29, 523 (1959); T. M. Birshtein u. O. B. Ptitsyn, ibid. 29, 1048 (1959); S. Lifson, J. Chem. Phys. 30, 964 (1959); K. Nagai, ibid. 31, 1169 (1959); C. A. J. Hoeve, ibid. 32, 888 (1960).
[26] A. Abe, R. L. Jernigan u. P. J. Flory, J. Am. Chem. Soc. 88, 631 (1966).
[27] R. A. Scott u. H. A. Scheraga, J. Chem. Phys. 44, 3054 (1966).
[28] C. A. J. Hoeve, J. Chem. Phys. 35, 1266 (1961).
[29] H. A. Kramers u. G. H. Wannier, Phys. Rev. 60, 252 (1941).
[30] A. D. Williams u. P. J. Flory, J. Am. Chem. Soc. 91, 3111, 3118 (1969); P. J. Flory u. C. J. Pickles, J. C. S. Faraday Trans. II 69, 632 (1973); U. W. Suter, S. Pucci u. P. Pino, J. Am. Chem. Soc., im Druck.
[31] P. J. Flory, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 70, 1819 (1973).
[32] P. J. Flory, Macromolecules 7, 381 (1974).
[33] P. J. Flory u. Y. Abe, J. Chem. Phys. 54, 1351 (1971).
[34] D. Y. Yoon, unveröffentlichte Ergebnisse, Laboratorium für Makromolekulare Chemie, Stanford University (USA).
[35] P. R. Sundararajan u. P. J. Flory, J. Am. Chem. Soc. 96, 5025 (1974).
[36] R. G. Kirste u. O. Kratky, Z. Phys. Chem., N. F. 31, 363 (1962); R. G. Kirste, Makromol. Chem. 101, 91 (1967); R. G. Kirste, W. A. Kruse u. K. Ibel, Polymer 16, 120 (1975).
[37] P. J. Flory, Proc. Roy. Soc. A 234, 60 (1956); J. Polym. Sci. 49, 105 (1961).
[38] P. J. Flory, Pure and Appl. Chem., Macromolecular Chem. 8, 1-15 (1972).
[39] R. G. Kirste, W. A. Kruse u. J. Schelten, Makromol. Chem. 162, 299 (1972); H. Benoit, D. Decker, J. S. Higgins, C. Picot, J. P. Cotton, B. Farnoux, G. Jannink u. R. Ober, Nature Phys. Sci. 245, 13 (1973); D. G. H. Ballard, G. D. Wignall u. J. Schelten, Eur. Polym. J. 9, 965 (1973); ibid. 10, 861 (1974); E. W. Fischer, im Druck.

Substitutionsreaktionen über Radikalionen

Von Nathan Kornblum^[*]

In diesem Aufsatz wird ein neuartiger Substitutionsprozeß am gesättigten Kohlenstoffatom beschrieben. Diese Substitutionen, die als Kettenreaktionen über Radikalionen und Radikale als Zwischenstufen ablaufen, bieten sich als bemerkenswerte präparative Methode an: Sie finden unter milden Bedingungen statt, ergeben reine Produkte in ausgezeichneten Ausbeuten und sind, im Gegensatz zu S_N2 -Reaktionen, recht unempfindlich gegenüber sterischer Hinderung. Solche über Radikalionen verlaufende Prozesse eignen sich daher besonders gut zur Darstellung hochverzweigter Verbindungen. Viele anorganische und organische Anionen und sogar Amine gehen diese Substitutionsreaktionen ein. Benzyl- und Cumyl-Derivate sowie rein aliphatische und heterocyclische Verbindungen gehören zu den Systemen, die nach diesem Elektronen-Übertragungsmechanismus substituiert werden können. Es ist interessant, daß z. B. Nitro-, Azid-, Sulfon- und Aryloxy-Gruppen, die bei S_N2 -Reaktionen nicht abgangsfähig sind, nach dem Radikalion-Radikal-Mechanismus schon bei Raumtemperatur leicht vom gesättigten Kohlenstoffatom verdrängt werden.

1. Einführung

Wir behandeln hier Substitutionsreaktionen am gesättigten Kohlenstoffatom, die über mehrere Stufen unter Beteiligung von Radikalionen und Radikalen als Zwischenstufen ablaufen. Diese Reaktionen verdienen nicht nur theoretisches Interesse, sondern sind auch präparativ bedeutsam. Die Entdeckung dieses neuen Substitutionstyps läßt sich auf eine in den fünfziger Jahren begonnene Studie über die Faktoren, die den Alkylierungsweg von ambidenten Anionen steuern, zurückführen^[1].

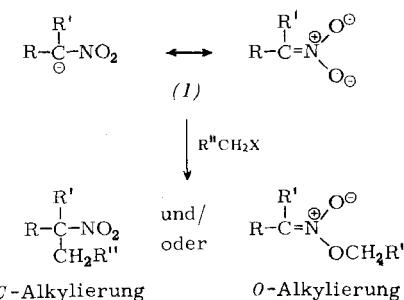
In diesem Aufsatz beschreiben wir kurz, wie es zur Entdeckung kam, und diskutieren dann einige Reaktionen, bei denen

Neue synthetische Methoden (12)

es sichere Hinweise für das Auftreten von Radikalionen und Radikalen gibt^[2].

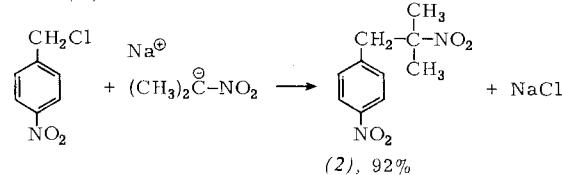
2. Das *p*-Nitrobenzylsystem

Setzt man das Salz einer aliphatischen Nitroverbindung (1) mit einem Alkylhalogenid um, so kann die Alkylierung



[*] Prof. Dr. N. Kornblum
Department of Chemistry, Purdue University
West Lafayette, Indiana 47907 (USA)

entweder am Kohlenstoff oder am Sauerstoff stattfinden^[*]. Im allgemeinen beobachtet man eine Sauerstoffalkylierung, die, wenn überhaupt, von einer geringfügigen Kohlenstoffalkylierung begleitet ist^[3, 4]. Infolgedessen waren die wenigen in den fünfziger Jahren bekannten Beispiele einer Kohlenstoffalkylierung von besonderem Interesse, vornehmlich die Reaktion von *p*-Nitrobenzylchlorid mit dem Natriumsalz des 2-Nitropropan, welche in 92% Ausbeute zum C-alkylierten Produkt (2) führt^[**].



Im Gegensatz dazu reagiert das Anion von 2-Nitropropan mit Benzylchlorid oder mit *m*-Nitrobenzylchlorid ausschließlich unter Sauerstoffalkylierung. Ebenso bemerkenswert ist die Tatsache, daß die Reaktion des Natriumsalzes von 2-Nitropropan mit einer Reihe von Benzylhalogeniden, die in *p*-Stellung durch CN, CF₃, N⁺(CH₃)₃Cl[⊖], CH₃C=O, CH₃ und Br substituiert sind, in jedem Fall nur zur Sauerstoffalkylierung führt^[4]. Dies war die Ausgangsposition, als wir die Alkylierung von Salzen der Nitroalkane zu untersuchen begannen.

1961 wurde gefunden, daß die Sonderstellung des *p*-Nitrobenzylsystems nicht nur von der *p*-Nitrogruppe abhängt, sondern auch von der Abgangsgruppe^[5]. Wenn z. B. *p*-Nitrobenzyljodid mit dem Lithiumsalz von 2-Nitropropan umgesetzt wird, so erhält man *p*-Nitrobenzaldehyd in 81% Ausbeute (also eine Sauerstoffalkylierung). Tabelle 1 zeigt, daß sogar beim *p*-Nitrobenzylsystem die Kohlenstoffalkylierung nur dann überwiegt, wenn die Abgangsgruppe schwer zu verdrängen ist. Es ist auch beachtlich, daß beim unsubstituierten Benzylsystem kein Abgangsgruppeneffekt zu beobachten ist: Benzylchlorid, -bromid, -jodid sowie -tosylat führen in 82 bis 84% Ausbeute zu Benzaldehyd und ergeben, wenn überhaupt, nur wenig C-alkyliertes Produkt.

Tabelle 1. Alkylierung von *p*-O₂N—C₆H₄—CH₂X mit dem Lithiumsalz von 2-Nitropropan in DMF.

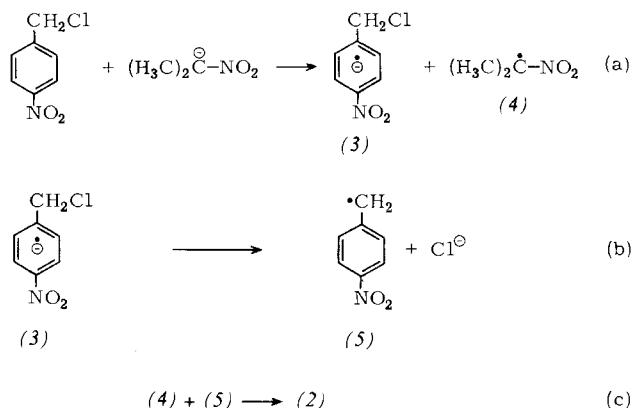
X	C-Alkylierung [%]	O-Alkylierung [%]
N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl [⊖]	93	0
C ₆ Cl ₅ COO	93	0
Cl	92	6
OTos	40	32
Br	17	65
J	7	81

Ferner, wenn die C-Alkylierung im *p*-Nitrobenzylsystem praktisch unter Ausschuß der O-Alkylierung erfolgt (d. h. mit N⁺(CH₃)₃Cl[⊖], Pentachlorbenzoat oder Chlorid als Abgangsgruppe), ist die Reaktionsgeschwindigkeit mindestens 100mal größer als bei der entsprechenden unsubstituierten Benzylverbindung. Überwiegt jedoch die O-Alkylierung, so beeinflußt die *p*-Nitrogruppe die Geschwindigkeit nur wenig; *p*-Nitrobenzyljodid z. B. reagiert mit dem Lithiumsalz von 2-Nitropropan nur dreimal schneller als Benzyljodid.

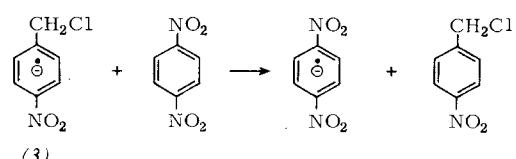
[*] Das O-alkylierte Produkt wird nicht als solches isoliert; stattdessen erhält man die Carbonylverbindung (R'CHO) und das Oxim (RR'C=NOH), die vom Alkyhalogenid bzw. vom Nitroalkan stammen.

[**] Man erhält daneben in 6% Ausbeute auch *p*-Nitrobenzaldehyd, der natürlich vom O-alkylierten Produkt stammt.

Diese Tatsachen legten es nahe, die O-Alkylierung von Nitroalkylsalzen einfach auf die nucleophile Substitution am Alkylierungssagens durch den Sauerstoff des Nitroalkyl-Anions zurückzuführen und anzunehmen, daß in der *p*-Nitrobenzyl-Reihe bei schwer verdrängbaren Abgangsgruppen ein zweiter Angriffsmodus konkurriert kann, und zwar ein Prozeß, der eine C-Alkylierung zur Folge hat^[5]. Drei Jahre später, 1964, wurde postuliert, daß die C-Alkylierung über Radikal-anionen wie (3) und Radikale wie (5) als Zwischenstufen verläuft, wie die Gleichungen (a) bis (c) verdeutlichen^[6].



Ein völlig neuartiger Mechanismus wie der für die C-Alkylierung von Nitroalkylsalzen vorgeschlagene ist ohne weitgehende experimentelle Untermauerung rein spekulativ. Als er erstmals postuliert wurde, existierten schon einige wichtige Hinweise zu seinem Gunsten, unter anderem kinetische Untersuchungen und ESR-Studien^[6, 2]. Der eindrucksvollste Hinweis für das Auftreten von Radikal-anionen jedoch stammt von Robert Kerber, der damals Doktorand an der Purdue University war. Da die Elektronenübertragung von nitroaromatischen Radikal-anionen auf Nitroarene rasch ist^[7], nahm Kerber an, daß ein leicht reduzierbares Nitroareen, wie *p*-Dinitrobenzol (*p*-DNB) imstande sein könnte, ein Elektron vom Radikal-anion des *p*-Nitrobenzylchlorids (3) vor der Abspaltung des Chlorid-Ions zu übernehmen und dadurch die C-Alkylierung zu verhindern. Der Endeffekt eines solchen Eingreifens wäre eine verzögerte C-Alkylierung bei unbeeinflußter O-Alkylierung, d. h. der Anteil an O-alkyliertem Produkt müßte auf Kosten des C-alkylierten Produktes zunehmen.



Dies erwies sich als eine fruchtbare Idee. Tabelle 2 lehrt, daß die C-Alkylierung tatsächlich unterdrückt wird, wenn das Lithiumsalz von 2-Nitropropan mit *p*-Nitrobenzylchlorid in Gegenwart von aromatischen Nitroverbindungen alkyliert wird^[6]. Ferner nimmt die Hemmung der C-Alkylierung durch Nitroarene in der Reihenfolge *p*-DNB > *m*-DNB > PhNO₂ ab. Dies entspricht dem relativen Vermögen dieser Verbindungen zur Einelektronenreduktion^[8].

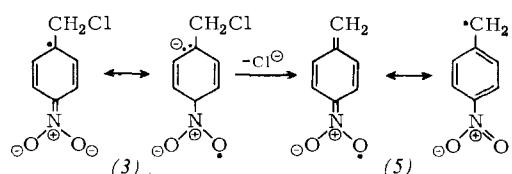
Es sei bemerkt, daß die Fähigkeit von *p*-DNB, den Anteil des O-alkylierten Produktes zu erhöhen, nicht auf der Förderung des O-Alkylierungsprozesses, sondern vielmehr auf der Verzögerung der C-Alkylierung beruht. Diese Ansicht entstand aufgrund der Beobachtung, daß die Geschwindigkeit,

Tabelle 2. Der Einfluß von Nitroarenen auf die Reaktion von *p*-Nitrobenzylchlorid mit dem Lithiumsalz von 2-Nitropropan.

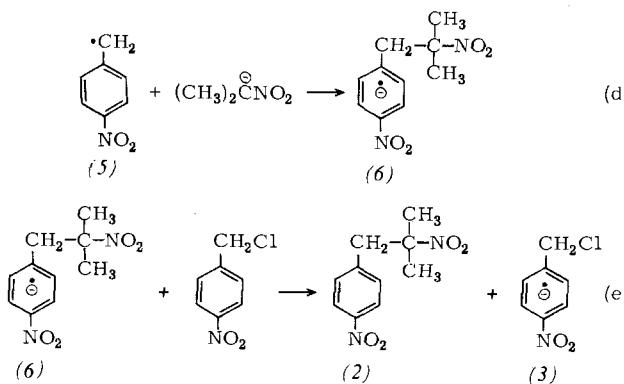
Zugegebenes Nitroaren (Äquiv.)	C-Alkylierung [%]	O-Alkylierung [%]
—	92	6
PhNO ₂ (4)	84	7
<i>m</i> -DNB (1)	61	29
<i>m</i> -DNB (2)	40	48
<i>p</i> -DNB (0.2)	6	88
<i>p</i> -DNB (1)	2	72

mit der *p*-Nitrobenzylchlorid mit dem Lithiumsalz von 2-Nitropropan reagiert, in Gegenwart eines Äquivalents *p*-DNB um einen Faktor von 10 abnimmt.

Das interessanteste am angegebenen Alkylierungsmechanismus [Gl. (a) bis (c)] ist die Erkenntnis einer besonderen Eigenschaft des Radikal-anions von *p*-Nitrobenzylchlorid (3): Durch Abspaltung des Chlorid-Ions geht es nämlich in das Radikal (5) über. Ein solcher Vorgang läßt sich leicht verstehen, wenn die Grenzstrukturen für (3) und (5) detaillierter formuliert werden. Es wird dann folgendes deutlich: Die Abspaltung des Chlorid-Ions von (3) ist eigentlich eine Eliminierungsreaktion; das entstehende Olefin ist ebenfalls ein Radikal; dieses olefinische Radikal schließlich ist nichts anderes als das *p*-Nitrobenzyl-Radikal.



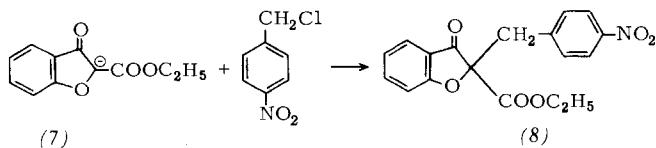
Weitere Befunde, welche die Ansicht stützen, daß die C-Alkylierung über Radikal-anionen und Radikale verläuft, wurden 1966 veröffentlicht^[19]. Damals wurde deutlich, daß die C-Alkylierung von Nitroalkylsalzen eine Kettenreaktion ist und daß unser Mechanismus entsprechend modifiziert werden mußte. Anstelle des Reaktionsschrittes (c) der ursprünglichen Nicht-Ketten-Sequenz finden die beiden Reaktionen (d) und (e) statt^[19]. Gleichzeitig und unabhängig erkannten auch Russel und Danen die Notwendigkeit, den für die Umwandlung formulierten Nicht-Ketten-Mechanismus durch eine Kettenreaktion zu ersetzen^[10].



Die Schlüsselstufe des Kettenmechanismus [Gl. (a), (b), (d) und (e)] ist die Reaktion des *p*-Nitrobenzyl-Radikals (5) mit einem Anion unter Bildung eines Radikal-anions (6). Während heute überzeugende Hinweise für die Auffassung bestehen, daß Radikale mit Anionen zu Radikal-anionen reagieren können, war dies 1966 noch ein Novum. In der Tat scheint die

Möglichkeit, ein Radikal-anion durch Addition eines Radikals an ein Anion zu erzeugen, erstmals 1964 klar erkannt worden zu sein^[11].

Eine andere ältere Untersuchung bezieht sich auf das β-Ketoester-Anion (7), das bei der Alkylierung mit *p*-Nitrobenzylchlorid in nahezu quantitativer Ausbeute das C-alkylierte Produkt (8) liefert – ein Befund, der im Gegensatz zum Verhalten anderer Benzylhalogenide steht^[19].



Analog den Alkylierungsreaktionen von Nitroalkylsalzen ist die Alkylierung von (7) normalerweise ein S_N2-Prozeß und führt zum O-alkylierten Produkt; wenn jedoch das über eine schwer zu verdrängende Abgangsgruppe sowie eine Nitrogruppe in *p*-Stellung verfügende *p*-Nitrobenzylchlorid eingesetzt wird, dominiert der Radikal-anionenprozeß. Ferner unterdrücken Elektronenacceptoren wie *p*-DNB und *m*-DNB die C-Alkylierung. Für diese Reaktion wurde ein Kettenmechanismus entsprechend den Gleichungen (a), (b), (d) und (e) vorgeschlagen^[12].

3. Das *p*-Nitrocumylsystem

Den bei weitem eindrucksvollsten Beweis für den Radikal-anion-Radikal-Kettenmechanismus erbrachte die Studie über Substitutionsreaktionen am tertiären Kohlenstoffatom. Aus mehreren Gründen wandten wir uns tertiären Halogeniden zu. Bei primären und sekundären Halogeniden konkurriert der Radikal-anionenweg mit der S_N2-Substitution. Um den Radikal-anionmechanismus überwiegen zu lassen, ist eine schlechte Abgangsgruppe erforderlich. Das allgemein bekannte Unvermögen tertiärer Halogenide, S_N2-Substitutionen am tertiären Kohlenstoffatom einzugehen, ließ vermuten, daß bei ihnen eine Radikal-anionsubstitution ohne Konkurrenz eines S_N2-Prozesses beobachtet werden könnte. Dies erwies sich als richtig^[13]. Durch den Einsatz tertiärer Halogenide konnten auch experimentelle Komplikationen und mechanistische Zweideutigkeiten vermieden werden, die als Konsequenz der relativ hohen Acidität der Methylenwasserstoffatome einiger Benzylhalogenide auftreten^[*].

Als erstes tertiäres Halogenid wurde *p*-Nitrocumylchlorid (9) untersucht. Abb. 1 faßt einige typische Ergebnisse zusammen^[14]. Diese Reaktionen laufen alle bei Raumtemperatur innerhalb von Minuten oder Stunden ab; die Ausbeuten beziehen sich auf reine, isolierte Produkte. Eine derartig glatte Substitution am tertiären Kohlenstoffatom ist sonst beispiellos^[**]. Auch primäre, sekundäre und tertiäre Amine können eine Radikal-anionsubstitution am tertiären Kohlenstoffatom bewirken^[15]. So führt die Reaktion von *p*-Nitrocumylchlorid mit Piperidin in 91 % Ausbeute zum alkylierten Piperidin (11).

[*] Beispielsweise ergibt die Reaktion von Natrium-1-methyl-2-naphtholat mit *p*-Nitrobenzylchlorid neben den O- und C-alkylierten Produkten *p,p'*-Dinitrostilben in 40% Ausbeute (unveröffentlichte Ergebnisse von Dr. D. H. Snow).

[**] Interessant ist, daß nur mit Phenolaten nennenswerte Mengen Olefin gefunden werden. Beispielsweise ergeben *p*-Nitrocumylchlorid (9) und Natrium-1-methyl-2-naphtholat den Äther (14) und α -Methyl-*p*-nitrostyrol in 77 bzw. 17 % Ausbeute.

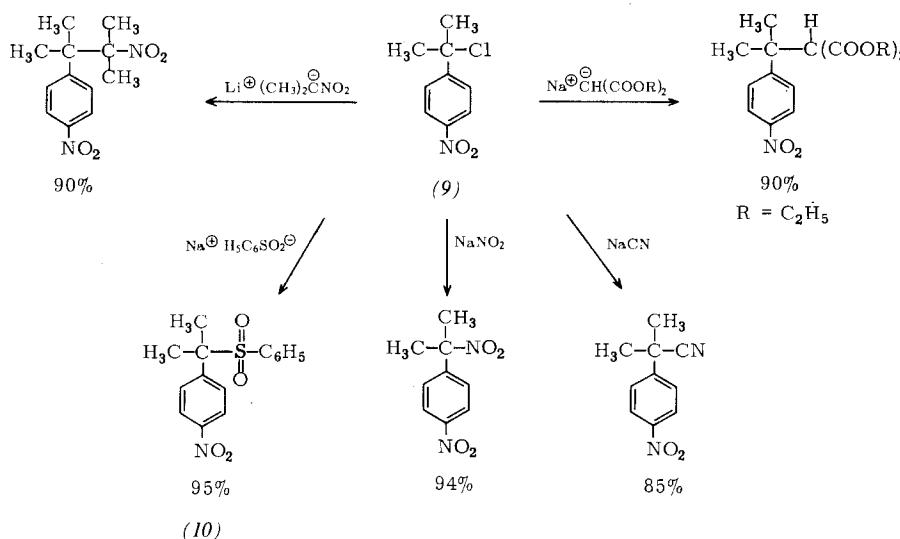
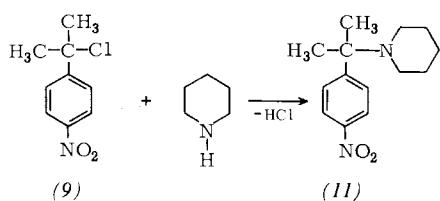


Abb. 1. Einige Substitutionsreaktionen von *p*-Nitrocumylchlorid (9).



Noch bemerkenswerter sind die Ergebnisse mit α,p -Dinitrocumol, die teilweise in Abb. 2 wiedergegeben sind. Diese Reaktionen sind nicht nur deshalb bedeutsam, weil es sich um Substitutionen am tertiären Kohlenstoffatom handelt, sondern weil dies die ersten Beispiele für die Verdrängung einer Nitrogruppe vom gesättigten Kohlenstoffatom sind; ferner laufen die Reaktionen bei Raumtemperatur ab, und zwar nicht viel langsamer als mit *p*-Nitrocumylchlorid. So setzt sich (12) mit dem Lithiumsalz von 2-Nitropropan (Abb. 2) innerhalb von zwei Stunden vollständig um^[16].

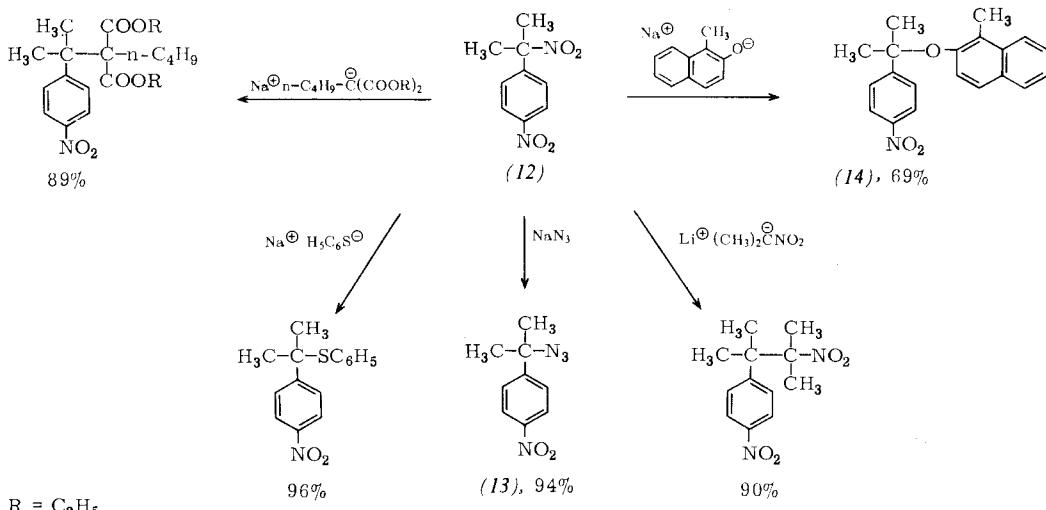


Abb. 2. Einige Substitutionsreaktionen von α,p -Dinitrocumol (12).

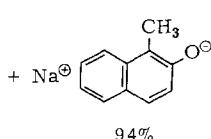
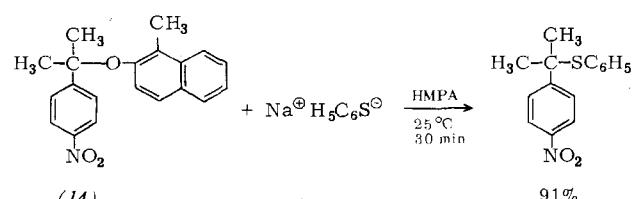
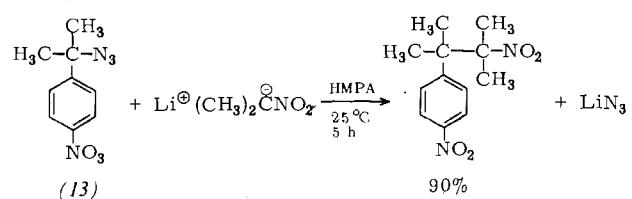
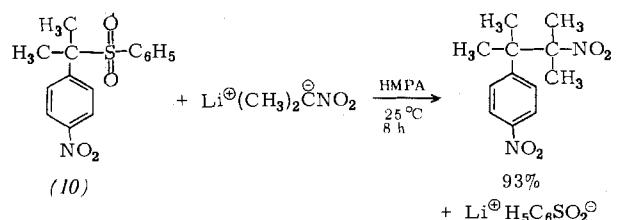
Tatsächlich ist die Nitrogruppe nur eine von mehreren funktionellen Gruppen, die am Alkan normalerweise nicht als Abgangsgruppen fungieren, jedoch bei Substitutionsprozessen, die über Radikalanionen verlaufen, leicht verdrängt werden.

Die Verbindungen (10), (13) und (14) bieten weitere Beispiele. Die Leichtigkeit dieser Umwandlungen ist in der Tat bemerkenswert^[17].

Zwei weitere Punkte seien betont. Für die in den Abbildungen 1 und 2 beschriebenen Reaktionen ist die Anwesenheit der *p*-Nitrogruppe erforderlich; weder Cumylchlorid noch α -Nitrocumol gehen Substitutionen ein. Ferner führt die Reaktion von *p*-Nitrocumylchlorid (9) und α,p -Dinitrocumol (12) mit ambidenten Anionen, z.B. NO_2^- , $(\text{CH}_3)_2\text{CNO}_2^-$ und $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2^-$, zur Bildung einer kovalenten Bindung an der sterisch stärker gehinderten der beiden möglichen Positionen, und dies, obwohl die Substitution an einem räumlich stark abgeschirmten Kohlenstoffatom stattfindet.

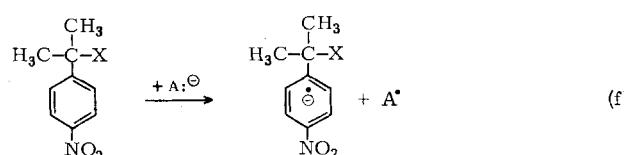
Diese Unempfindlichkeit gegenüber sterischer Hinderung macht die über Radikalanionen verlaufenden Substitutionsreaktionen so brauchbar für die Synthese stark verzweigter Verbindungen. Diese charakteristischen Merkmale stehen mit der Auffassung^[14] in Einklang, daß die in den Abbildungen 1 und 2 wiedergegebenen Reaktionen sowie die Umsetzungen

der Verbindungen (10), (13) und (14) nach dem Mechanismus der Gleichungen (f) bis (i) ablaufen. Eine *p*-Nitrogruppe bewirkt eine beträchtliche zusätzliche Delokalisierung des ungeraden Elektrons und erleichtert somit die Bildung des Radikalanions. Die Unempfindlichkeit gegenüber sterischer

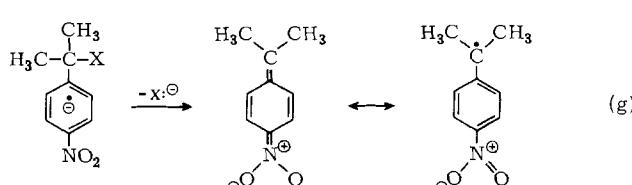


94%

Hinderung röhrt daher, daß die einzelnen Reaktionsschritte praktisch ohne sterische Hinderung ablaufen können.



X = Cl, NO₂, N₃, C₆H₅SO₂, OArlyl



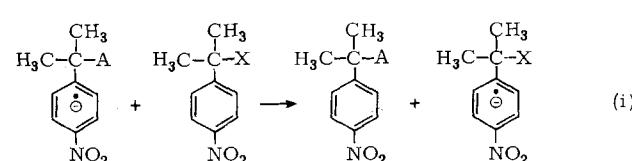
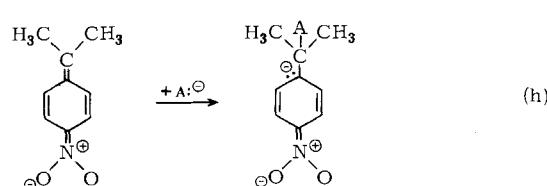
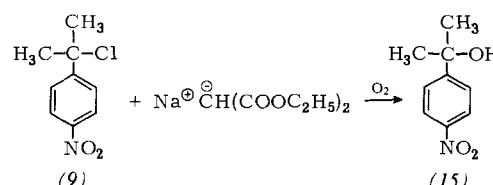
[Gl. (g)], eine innere Eliminierung, ist demgemäß nicht sterisch gehindert. Die dritte Etappe [Gl. (h)] umfaßt die Addition an das planare System eines Radikals; die Kombination von minimaler sterischer Hinderung und hoher Reaktivität des Radikals ermöglicht den glatten Reaktionsablauf. Die letzte Stufe [Gl. (i)] ist eine Einelektronenübertragung vom nitroaromatischen Radikal anion auf ein Nitroaren – ein Vorgang, der bekanntlich sehr rasch^[7] und vermutlich mit geringer sterischer Wechselwirkung verläuft. Das Fazit ist, daß die Substitution an einem stark gehinderten Kohlenstoffatom mehrstufig verläuft, wobei die sterischen Effekte in jedem Stadium so weit wie möglich verringert sind.

4. Zum Mechanismus

Der in den Gleichungen (f) bis (i) wiedergegebene Mechanismus wurde mehrfach geprüft; einige der Experimente werden in diesem Abschnitt beschrieben. Sie bestätigen den vorgeschlagenen Radikal-anion-Radikal-Kettenmechanismus in eindrucksvoller Weise.

4.1. Der Einfluß von Sauerstoff

Schon früh wurde erkannt^[6], daß molekularer Sauerstoff die Reaktion von *p*-Nitrobenzylchlorid mit dem Lithiumsalz von 2-Nitropropan stört. Die Ursachen konnten jedoch erst bei den Studien am *p*-Nitrocumylsystem erkannt werden^[18, 19]. So ergibt die Umsetzung von *p*-Nitrocumylchlorid mit dem Natriumsalz des Malonsäureesters in 90 % Ausbeute das *C*-alkylierte Produkt (Abb. 1) – vorausgesetzt, die Reaktion wird unter Stickstoff durchgeführt. In Gegenwart von Sauerstoff wird die Alkylierung vollständig unterdrückt; es entsteht *p*-Nitrocumylalkohol (15) in 88 % Ausbeute. In Abwesenheit des Carbanions vermag Sauerstoff *p*-Nitrocumylchlorid nicht in den Alkohol umzuwandeln.

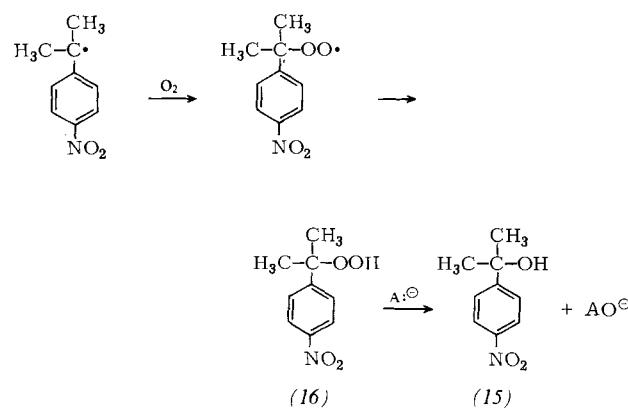


Die erste Stufe [Gl. (f)] erfolgt am ungehinderten, nitroaromatischen Teil des *p*-Nitrocumylsystems. Die zweite Stufe

In gleicher Weise ergibt die Reaktion von α,p -Nitrocumol (12) mit dem Natriumsalz des *n*-Butyl-substituierten Malonsäureesters (unter Stickstoff) in 89 % Ausbeute das *C*-alkylierte Produkt (Abb. 2). In Gegenwart von Sauerstoff jedoch ist das Hauptprodukt (80 %) *p*-Nitrocumylalkohol (15); man erhält nur 6 % *C*-alkyliertes Produkt. In Abwesenheit des Carbanions ist α,p -Dinitrocumol gegenüber molekularem Sauerstoff völlig stabil.

Die Fähigkeit des Sauerstoffs, Substitutionen am tertiären Kohlenstoffatom von *p*-Nitrocumylchlorid oder α,p -Dinitrocumol zu verhindern, ist nicht auf Reaktionen mit Salzen von Malonsäureestern beschränkt. Sauerstoff drängt nicht nur Substitutionen durch die anderen Anionen zurück, sondern unterbindet auch die Alkylierung von Aminen durch *p*-Nitrocumylchlorid^[15]. Gewöhnlich entsteht dabei *p*-Nitrocumylalkohol (15) statt des Alkylierungsproduktes. Bei den Umsetzun-

gen mit Natriumazid und mit Piperidin wird jedoch auch das Hydroperoxid (16) isoliert; beispielsweise bildet es sich bei der Reaktion von Natriumazid mit α,p -Dinitrocumol in Gegenwart von Sauerstoff in 76% Ausbeute^[20].

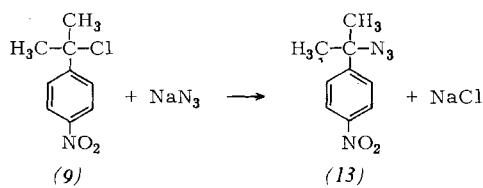


Diese Tatsachen sind leicht auf der Basis des vorgeschlagenen Mechanismus zu verstehen. Sauerstoff fängt die p -Nitrocumyl-Radikale ab, und die resultierenden Peroxy-Radikale werden vermutlich durch Wasserstoffabstraktion aus dem Lösungsmittel in p -Nitrocumylhydroperoxid (16) überführt. Die Anionen – mit Ausnahme des Azid-Ions – reduzieren sodann das Hydroperoxid schnell zum Alkohol (15). Die Isolierung von p -Nitrocumylalkohol in ausgezeichneten Ausbeuten oder von p -Nitrocumylhydroperoxid bei Einsatz von Natriumazid und Piperidin lässt sich mit der Auffassung vereinbaren, daß p -Nitrocumyl-Radikale als Zwischenstufen bei den Substitutionsreaktionen von p -Nitrocumylchlorid (9) und α,p -Dinitrocumol (12) auftreten.

Ferner ergab sich bei Zusatz von geringen Mengen Sauerstoff ein Hinweis auf den Kettencharakter dieser Umsetzungen^[15, 19]. So reagiert, wie in Abb. 1 gezeigt, p -Nitrocumylchlorid mit Natrium-benzolsulfinat in 95% Ausbeute zum Sulfon (10). Unter Stickstoff bei 25°C ist diese Reaktion in 2 Stunden beendet; in Anwesenheit von 1 Mol-% Sauerstoff wird in der gleichen Zeit jedoch nur 1% umgesetzt. Solche Verzögerungen werden auch bei Reaktionen mit Chinuclidin, Natrium-malonsäureester, dem Lithiumsalz von 2-Nitropropan sowie Natriumazid beobachtet.

4.2. Der Einfluß von m - und p -Dinitrobenzol

Im p -Nitrobenzylsystem verhindert p -Dinitrobenzol (p -DNB) die C-Alkylierung des 2-Nitropropyl-Anions, stört aber nicht den zur O-Alkylierung führenden S_N2 -Prozeß (Tabelle



2). Bei tertären Halogeniden wie p -Nitrocumylchlorid können S_N2 -Verdrängungen dagegen praktisch nicht konkurrieren. Fängt man nun die Radikal-anionen in der Reaktionskette [Gl. (f) bis (i)] durch einen wirksamen Elektronenacceptor ab, z. B. p -DNB, so müßte der Radikal-anionenprozeß verhin-

dert werden, d. h. es dürfte gar keine Reaktion eintreten. Dies erwies sich als zutreffend^[21]. So läuft die Reaktion (9) → (13) innerhalb von 75 Sekunden zu 65% ab, während die Komponenten bei Zusatz von 10 Mol-% p -DNB in dieser Zeit nicht reagieren.

Die Umsetzung von Natriumnitrit mit p -Nitrocumylchlorid (9) (Abb. 1) wird ebenfalls durch p -DNB verhindert. Falls kein p -DNB anwesend ist, setzen sich in 20 min 93% um; mit 10 Mol-% p -DNB jedoch findet in dieser Zeit gar keine Reaktion statt.

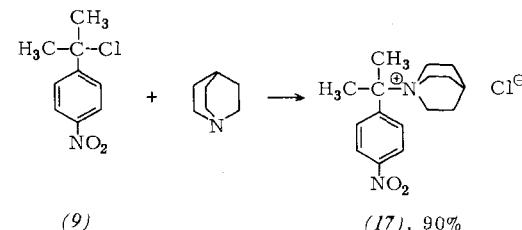
Während p -Nitrocumylchlorid und Natrium-benzolsulfinat (Abb. 1) in 5 min zu 83% reagiert haben, sind es in Gegenwart von 10 Mol-% m -DNB nur 19%. Hier wie anderswo^[6, 9] hemmt m -DNB weniger stark als p -DNB. Dies ist mit der Tatsache im Einklang, daß m -DNB weniger leicht als p -DNB eine Ein-Elektronenreduktion eingeht^[8].

Diese sowie einige andere Experimente mit p -DNB und m -DNB stützen die Ansicht, daß Radikal-anionen bei Substitutionsreaktionen am p -Nitrocumylsystem als Zwischenstufen auftreten. Überdies bestätigen die Befunde den Kettencharakter dieser Prozesse.

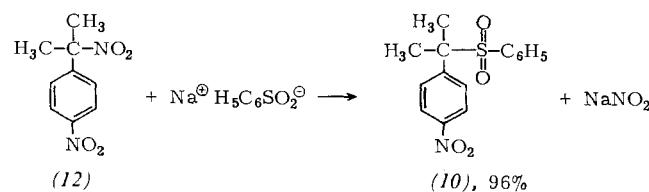
4.3. Der Einfluß von Di-tert.-butylnitroxid (Di-tert.-butylaminylnitroxid)

In dem in den Gleichungen (f) bis (i) wiedergegebenen Mechanismus ist das p -Nitrocumyl-Radikal an einem Kettenfortpflanzungsschritt beteiligt. Da Di-tert.-butylnitroxid [$(C_4H_9)_2NO$] bekanntlich ein Radikalfänger ist^[22], sollte es die Reaktion von p -Nitrocumylchlorid oder α,p -Dinitrocumol verhindern. Genau dies wird beobachtet. So setzt sich p -Nitrocumylchlorid mit dem Lithiumsalz von 2-Nitropropan (Abb. 1) in 30 min zu 90% um, in Anwesenheit von 5 Mol-% Di-tert.-butylnitroxid nur zu 3%.

Ein anderes Beispiel ist die Reaktion von Chinuclidin mit p -Nitrocumylchlorid (9) zum Salz (17), die nach 5 Stunden zu 61% abgelaufen ist. Sind jedoch 5 Mol-% Di-tert.-butylnitroxid anwesend, setzen sich in der gleichen Zeit nur 4% um.



Während die Reaktion von (12) mit Natrium-benzolsulfinat in 20 min zu 48% erfolgt ist, findet man in Gegenwart von 5 Mol-% des Nitroxids in der gleichen Zeit keinen Umsatz.

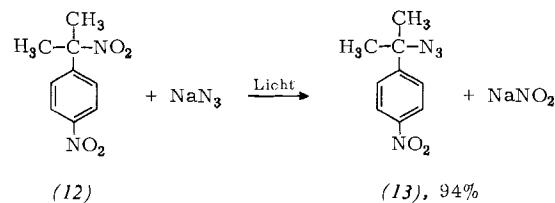


Insgesamt wurden acht Reaktionen untersucht. In jedem Fall verhindert eine kleine Menge Di-tert.-butylnitroxid die

Reaktion^[23]. Dies ist leicht verständlich, wenn man voraussetzt, daß das *p*-Nitrocumyl-Radikal als Zwischenstufe auftritt und daß es sich um Kettenreaktionen handelt^[24].

4.4. Der Einfluß des Lichts

Während einer Studie über die Reaktionen von *p*-Nitrobenzylchlorid wurde erstmals erkannt, daß Licht einen Radikalanion-Substitutionsprozeß zu beschleunigen vermag^[10]. Später wurden viele Beispiele derartiger Lichteffekte gefunden; einige von ihnen waren sehr ausgeprägt^[14–16, 19, 20, 22]. Als Lichtquelle genügt schon diffuses Tageslicht oder einfaches Lampenlicht^[*].



Eines der dramatischsten Beispiele eines Lichteinflusses beobachtete man bei α,p -Dinitrocumol (12) und Natriumazid, die nach 48 Stunden im Dunkeln überhaupt nicht miteinander reagiert hatten. Werden sie jedoch 30 min lang dem Tageslicht ausgesetzt, kommt es zu 63 % Umwandlung in das Azid (13). Wenn man den Reaktionskolben ungefähr 15 cm von zwei gewöhnlichen 20-Watt-Leuchtstofflampen entfernt hält, ist die Reaktion in weniger als 10 min beendet^[20]. Diese recht primitiven Beobachtungen wurden inzwischen durch eine verfeinerte photochemische Untersuchung ergänzt^[25]. Es stellte sich heraus, daß die Reaktion (12) → (13) eine Quantenausbeute von 570 hat. Noch bemerkenswerter ist der Befund, daß die Reaktion von *p*-Nitrocumylchlorid (9) mit Natriumazid zu (13) eine Quantenausbeute von 6000 aufweist. Solche Quantenausbeuten lassen keinen Zweifel daran, daß es sich um Kettenreaktionen handelt^[**].

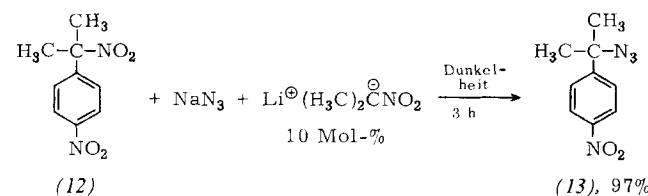
4.5. Induzierte Reaktionen

Da die Substitutionsreaktionen von *p*-Nitrocumylchlorid (9) und α,p -Dinitrocumol (12) Kettenreaktionen sind, liegt es nahe, daß rasch reagierende Anionen leicht ein Elektron auf das *p*-Nitrocumylsystem übertragen und dadurch die in den Gleichungen (f) bis (i) wiedergegebenen Kettenreaktionen initiieren können. Umgekehrt können langsam reagierende Anionen nur schwer in den Initiierungsschritt [Gl. (f)] der Reaktion eintreten.

Der Mechanismus der Gleichungen (f) bis (i) ordnet dem Anion nicht eine, sondern zwei Rollen zu. Im kettenfortpflanzenden Schritt [Gl. (h)] addiert sich das Anion an das *p*-Nitrocumyl-Radikal in einer Art, die an die erste Stufe der Michael-Reaktion erinnert; als Teil einer kettenfortpflanzenden Sequenz dürfte dieser Schritt rasch ablaufen. So würde man voraussagen, daß *p*-Nitrocumyl-Radikale nicht nur durch die Anionen abgefangen werden können, die zu ihrer Herstellung dienen, sondern auch durch andere Anionen. Mit anderen Worten: Sogar solche Anionen, die langsam mit *p*-Ni-

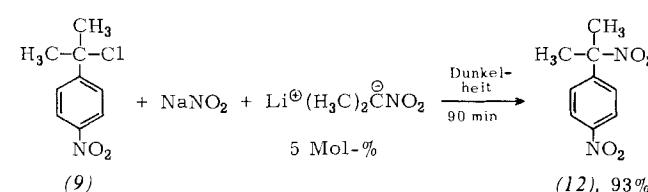
trocumylchlorid reagieren, dürften imstande sein, um die *p*-Nitrocumyl-Radikale [Gl. (h)] zu konkurrieren. – Trifft dies zu, so müßte eine katalytische Menge eines reaktiven Nucleophils genügen, um die Reaktion eines weniger reaktiven (oder nicht reaktiven) Nucleophils mit *p*-Nitrocumylchlorid oder α,p -Dinitrocumol zu induzieren. Diese Voraussage hat sich bestätigt^[26].

Ein eindrucksvolles Beispiel für die Aktivierung bezieht sich auf α,p -Dinitrocumol (12) und Natriumazid, die im Dunkeln nach 48 Stunden überhaupt nicht miteinander reagiert hatten (Abschnitt 4.4). Im Gegensatz dazu setzt sich das Lithiumsalz von 2-Nitropropan mit α,p -Dinitrocumol schon im Dunkeln innerhalb von 3 Stunden zu 87 % um (Abb. 2). Wenn α,p -Dinitrocumol (1 mol) in Gegenwart des Lithiumsalzes von 2-Nitropropan (0.1 mol) mit Natriumazid (2 mol) behandelt wird, ist das gesamte α,p -Dinitrocumol innerhalb von 3 Stunden verbraucht; man erhält reines *p*-Nitrocumylazid (13) in 97 % Ausbeute. Das 2-Nitropropyl-Anion vermag also das in der Dunkelheit reaktionsträge Natriumazid in einen vollständig reagierenden Partner „umzuwandeln“.



Die Reaktion von α,p -Dinitrocumol mit Natriumbenzolsulfat ist ein weiteres eindeutiges Beispiel für die Aktivierung. Im Dunkeln setzen sich in 96 Stunden lediglich 8 % um. In Anwesenheit von 5 Mol-% des Lithiumsalzes von 2-Nitropropan läuft die Reaktion jedoch in 4 Stunden vollständig ab unter Bildung von *p*-Nitrocumyl-phenylsulfon (10) in 95 % Ausbeute.

Die Aktivierung ist nicht auf Reaktionen mit α,p -Dinitrocumol (12) beschränkt. Während z. B. *p*-Nitrocumylchlorid (9) mit Natriumnitrit im Dunkeln innerhalb von 90 min nicht reagiert, beobachtet man bei Zusatz von 5 Mol-% des Lithiumsalzes von 2-Nitropropan in der gleichen Zeit vollständigen Umsatz, wobei sich α,p -Dinitrocumol (12) in 93 % Ausbeute isolieren läßt.



Der in den Gleichungen (f) bis (i) angegebene Radikalanion-Kettenmechanismus gestattet eine einfache Erklärung für ein sonst unerklärliches Phänomen: das „aktivierende“ Anion initiiert Reaktionsketten, und das reaktionsträge Anion setzt sie fort^[26].

4.6. Durch Einelektron-Transferagentien induzierte Reaktionen

Wenn die in Abschnitt 4.5 beschriebene Aktivierung tatsächlich von einer leichten Einelektronübertragung durch das initierende Anion herrührt, dann sollten auch andere Einelektron-Transferagentien diese Substitutionsreaktion induzieren können. Dies trifft in der Tat zu^[27].

[*] Es sei betont, daß das Licht für die Reaktionen recht oft nicht notwendig ist, sie aber in vielen Fällen beschleunigt.

[**] Wades Studie [25] über den Einfluß der Wellenlänge auf die Quantenausbeuten legt nahe, daß die photochemische Aktivierung über Charge-transfer-Komplexe verläuft, die aus dem Nucleophil und *p*-Nitrocumylchlorid (oder α,p -Dinitrocumol) entstehen.

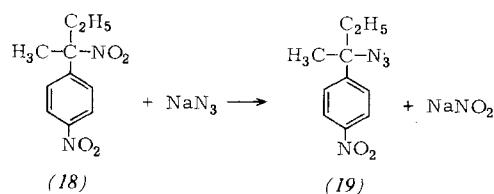
So reagiert α,p -Dinitrocumol mit Natriumazid im Dunkeln innerhalb von 48 Stunden überhaupt nicht (siehe Abschnitt 4.4). Bei Zugabe von 5 Mol-% Naphthalinnatrium, einem Einelektron-Transferagens^[28], läuft die Reaktion in weniger als einer Stunde vollständig ab unter Bildung von *p*-Nitrocumylazid (13) in 97% Ausbeute. Auch Natriumhyperoxid, $\text{Na}^{\oplus}\text{O}_2^{\ominus}$, induziert diese Reaktion. Sogar eine so kleine Menge wie 3 Mol-% des Einelektron-Transferagens Natrium-trimesitylboran^[29] führt innerhalb einer halben Stunde zu *p*-Nitrocumylazid in 92% Ausbeute. Schließlich lässt eine Lösung von Natriummetall in Hexamethylphosphortriamid (HMPA), die vermutlich solvatisierte Elektronen enthält^[30, 29], innerhalb einer halben Stunde *p*-Nitrocumylazid in 87% Ausbeute entstehen, wenn 4 Mol-% dieser Lösung zugesetzt werden.

Ähnliche Resultate erhält man bei *p*-Nitrocumylchlorid. Beispielsweise setzt es sich mit Natriumnitrit im Dunkeln nur sehr langsam um; in HMPA beträgt der Umsatz nach 90 Minuten nur 6%. Sind jedoch 12 Mol-% Naphthalinnatrium anwesend, so wird das Chlorid innerhalb einer Stunde unter Bildung von reinem α,p -Dinitrocumol (12) in 89% Ausbeute aufgebraucht. Eine Lösung von Natrium in HMPA (20 Mol-%) führt in 90 min die vollständige Reaktion von *p*-Nitrocumylchlorid mit Natriumnitrit herbei; in 85% Ausbeute entsteht α,p -Dinitrocumol.

Die Tatsache, daß eine Vielzahl von Einelektron-Transferagentien sowie solvatisierte Elektronen in HMPA Substitutionsprozesse am *p*-Nitrocumylsystem auslösen, ist mit der Ansicht in Einklang, daß diese Reaktionen durch eine Einelektronübertragung initiiert werden. Dies ist zugleich eine weitere Stütze für den Radikalanion-Radikal-Kettenmechanismus [Gl. (f) bis (i)].

4.7. Stereochemie der Substitution

Sind an diesen Reaktionen Radikale als Zwischenstufen beteiligt, dann sollten Substitutionsprozesse, bei denen die aliphatische Nitrogruppe des optisch aktiven Benzol-Derivats (18) verdrängt wird, vollständig racemische Produkte ergeben. Genau dies wird beobachtet^[25]: Bei der Reaktion von optisch aktivem (18) mit Natriumazid in HMPA erfolgt rasche und glatte Umwandlung in das *racemische Azid* (19). In gleicher Weise ergibt optisch aktives (18) mit Natrium-benzolsulfinat in ausgezeichneter Ausbeute das entsprechende racemische



Sulfon. Die Substitution der aliphatischen Nitrogruppe von (18) durch das Benzolthiolat-Ion oder das 2-Nitropropyl-Anion führt ebenfalls glatt zu racemischen Produkten. Schließlich ist die Beobachtung interessant, daß optisch aktives (18) durch Natriumnitrit racemisiert wird.

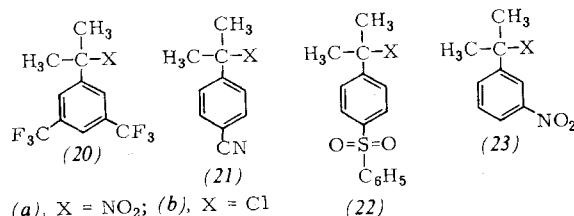
5. Andere Systeme

Zur Prüfung der Frage, welche anderen Verbindungsklassen Substitutionsreaktionen über den Einelektron-Übertragungsweg eingehen können, wurden Untersuchungen an zahlreichen

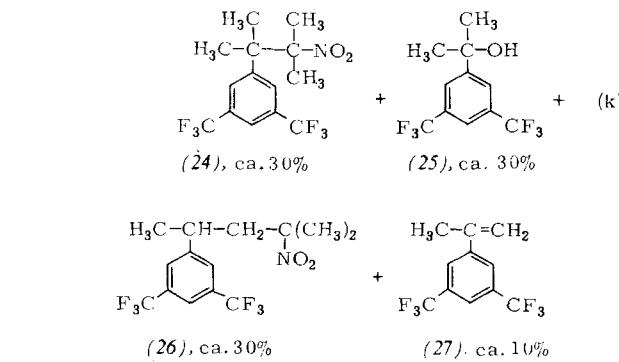
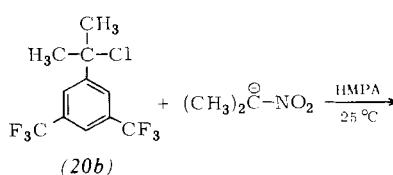
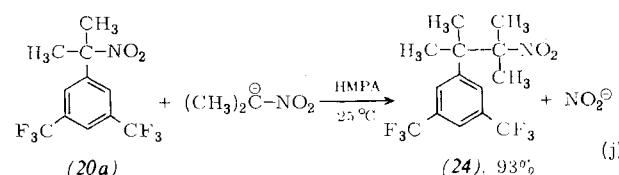
aromatischen, aliphatischen und heterocyclischen Verbindungen begonnen.

5.1. Aromatische Systeme

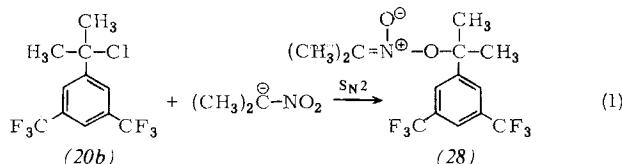
Zu den untersuchten Systemen gehören die Verbindungen (20) bis (23). Obwohl die Arbeiten noch nicht abgeschlossen sind und das Verständnis der Chemie solcher Systeme nicht zufriedenstellt, steht einiges fest. Einige synthetisch wertvolle Reaktionen verlaufen schon bei Raumtemperatur. Hier können jedoch Komplikationen eintreten, die beim *p*-Nitrocumylsystem nicht vorkommen, so daß die dort erzielten hohen Ausbeuten an reinen Produkten bei den Systemen (20) bis (23) nicht routinemäßig erhalten werden.



Zur Illustration: Während Reaktion (j) zum reinen *C*-Alkylierungsprodukt (24) in 93% Ausbeute führt, ergibt Reaktion (k) nur ca. 30% davon^[31].



Dieser Unterschied beruht im Falle des Chlorids (20b) vermutlich auf der Konkurrenz mit zwei weiteren Prozessen: 1. einer S_N2 -Verdrängung^[13] durch das 2-Nitropropyl-Anion [Gl. (l)]; diese würde zum *O*-alkylierten Produkt (28) führen, welches beim Aufarbeiten möglicherweise zum Alkohol (25) hydrolysiert würde; 2. einer Dehydrohalogenierung des Chlorids (20b) durch das Nitroalkyl-Anion unter Bildung des

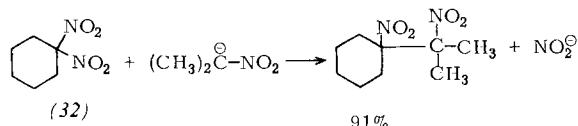
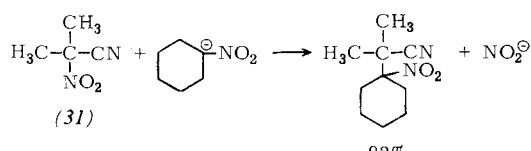
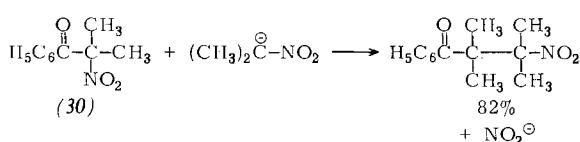
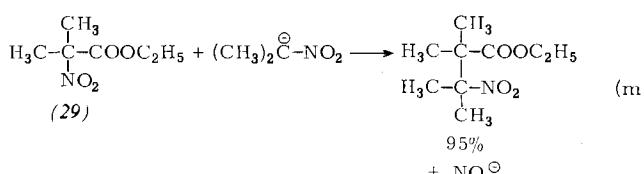


Olefins (27), gefolgt von einer Michael-Addition des 2-Nitro-propyl-Anions. Diese Michael-Addition tritt bekanntlich rasch unter Bildung von (26) ein^[31].

Die Anwendung einiger in Abschnitt 4 beschriebener mechanistischer Methoden stützt die Auffassung, daß das bei den Reaktionen (j) und (k) erhaltene C-Alkylierungsprodukt (24) über einen Radikal anion weg gebildet wird, daß jedoch die Nebenprodukte (25) bis (27) nicht auf diese Weise entstehen. Die anderen aromatischen Systeme [(21), (22), (23)] scheinen ebenfalls zu Substitutionen über Radikal anionen befähigt zu sein. Die Möglichkeiten und Grenzen dieser Prozesse sind bislang noch nicht geklärt.

5.2. Aliphatische Systeme

1970 wurde eine neue Reaktion, die Verdrängung einer Nitrogruppe von α -Nitroestern, α -Nitroketonen, α -Nitronitriolen und α,α -Dinitroverbindungen durch Nitroalkyl-Anionen, beschrieben^[32]. Diese Umwandlungen sind besonders interessant, weil es sich dabei um rein aliphatische Systeme handelt. Typische Beispiele sind die Reaktionen der Verbindungen (29) bis (32). Diese Reaktionen finden bei Raumtemperatur innerhalb von Minuten oder Stunden statt; hochverzweigte, sonst schwer herstellende Verbindungen werden dadurch leicht zugänglich.



Der Mechanismus dieser Substitutionen wurde untersucht^[3,3]. Bei Reaktionen der α -Nitroester wie (29) beobachtet man einen ausgeprägten Lichteffekt. Eine neuere Studie über Reaktion (m) ergab bei Anwendung von Licht der Wellenlänge 400 nm eine Quantenausbeute von ca. 220^[25]. Die durchschnittliche Länge der Reaktionskette beträgt daher mindestens 220. Dieser Befund führt in Verbindung mit den unten beschriebenen Ergebnissen zu dem in den Gleichungen (n) bis (q) formulierten Mechanismus.

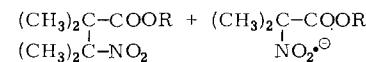
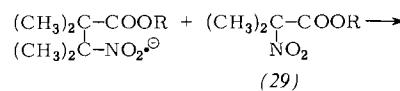
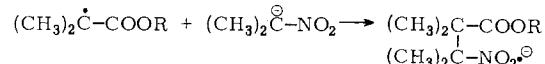
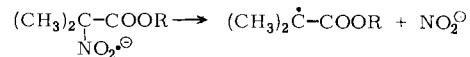
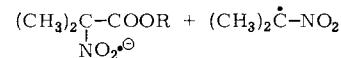
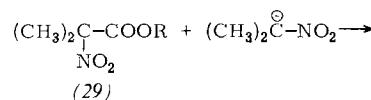


Tabelle 3 faßt zusammen, was geschieht, wenn Reaktion (m) in Gegenwart kleiner Mengen von Inhibitoren durchgeführt wird. Es zeigt sich, daß Radikalfänger die Reaktion verhindern können. Beispielsweise springt die Reaktion bei Zusatz von 5 Mol-% Galvinoxyl^[24] erst nach 2½ Stunden an; ohne Galvinoxyl ist die Reaktion in dieser Zeit zu 83% abgelaufen. *p*-Dinitrobenzol, ein Nachweisreagens für Radikal-anionen^[22], ist ebenfalls ein wirkungsvoller Inhibitor. Am interessantesten jedoch ist die Beobachtung, daß sogar Nitrobenzol die Reaktion zu verhindern vermag. Dies stützt die Ansicht, daß nitroaliphatische Radikal-anionen als Zwischenstufen auftreten^[33].

Tabelle 3. Der Einfluß von Inhibitoren (jeweils 5 Mol-%) auf die Reaktion von Äthyl- α -nitroisobutyrat mit dem Lithiumsalz von 2-Nitropropan.

Inhibitor	Zeit bis zum Anspringen der Reaktion [h]	Reaktion [%] [a]
Galvinoxyl [b]	2.5	83
p-Benzochinon	3	88
Di-tert.-butylnitroxid	11	100
p-Dinitrobenzol	4	96
Nitrobenzol	1	40
Nitrobenzol [c]	4	95

[a] Bezogen auf die Reaktion in der angegebenen Zeit ohne Inhibitor

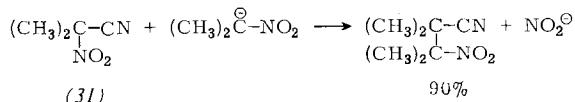
[a] Bezogen auf die Reaktion in der angegebenen Zeit 6

[b] 2,6-Di-tert.-butyl-4-(3,5-di-tert.-butyl-4-oxo-2,5-cyclo-

hexadienyliden

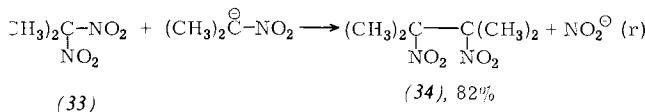
In gleicher Weise wird die Reaktion von α -Nitro-isobutyrophenon (30) mit dem 2-Nitropropyl-Anion durch Zusatz von 5 Mol-% *p*-Dinitrobenzol oder Galvinoxyl 30 min lang vollständig inhibiert. Ohne diese Inhibitoren setzen sich in der gleichen Zeit 35 % um. Di-tert.-butylnitroxid (5 Mol-%) verhindert die Reaktion 10 Stunden lang; ohne Nitroxid ist sie in dieser Zeit vollständig abgelaufen. Daraus läßt sich schließen, daß die Verdrängung der Nitrogruppe vom α -Nitroketon über eine Kettenreaktion wie in den Gleichungen (n) bis (q) vorstatten geht.

Die Reaktionen von 2-Nitro-isobutyronitril (31) mit dem 2-Nitropropyl-Anion wird durch Zugabe von 5-Mol-% *p*-Dinitrobenzol, Galvinoxyl, *p*-Benzochinon oder Di-*tert*.-butyl-nitroxid verhindert. Auch dies ist mit Sicherheit ein Kettenprozeß. Ein Mechanismus in Analogie zu dem der Gleichungen (n)



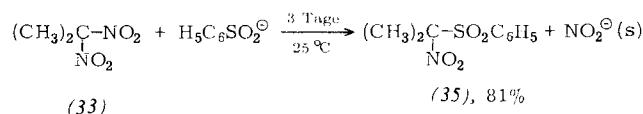
bis (q), unter Beteiligung des Radikal-anions $(\text{CH}_3)_2\overset{\cdot}{\text{C}}\text{—CN}$ und des Radikals $(\text{CH}_3)_2\overset{\cdot}{\text{C}}\text{—CN}$ läßt sich leicht vorstellen.

Die Verdrängung einer Nitrogruppe aus einer α,α -Dinitroverbindung wie (33) durch ein Nitroalkyl-Anion ist ein sehr rascher Vorgang. In DMSO ist Reaktion (r) in 2 min vollständig abgelaufen, in Gegenwart von 5 Mol-% *p*-Dinitrobenzol jedoch nur zu 10 %. In DMF ist die Reaktion etwas langsamer – sie benötigt zum vollständigen Ablauf 90 min. Enthält aber die Lösung 5 Mol-% Galvinoxyl, so ist sie mindestens 90 min lang vollständig blockiert. Offenbar handelt es sich hier um eine Kettenreaktion. Wieder ist es vernünftig, Radikal-anionen und Radikale als Zwischenstufen, also einen den Gleichungen (n) bis (q) entsprechenden Mechanismus anzunehmen^[33].



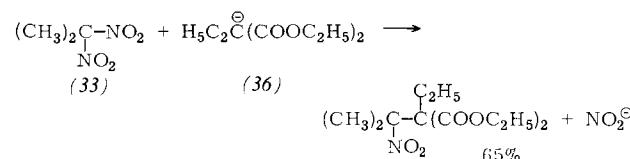
Der Vorschlag, daß eine aliphatische Nitrogruppe ein Elektron aufzunehmen vermag und das resultierende Radikal-anion bei Freisetzung eines Nitrit-Ions ein Radikal ergibt [Gl. (n) und (o)], entstammt den Pionierarbeiten von *A. K. Hoffmann* et al.^[34]. Während *Hoffmann* Natrium oder elektrischen Strom als Elektronenquelle verwendete, werden bei den beschriebenen Umwandlungen der Verbindungen (29) bis (33) Nitroalkyl-Anionen eingesetzt. Es ist bemerkenswert, daß eine so „milde“ Elektronenquelle wie ein Nitroalkyl-Anion ein Elektron auf eine aliphatische Nitrogruppe zu übertragen und dadurch eine Kettenreaktion [Gl. (n) bis (q)] zu initiieren vermag.

Nitroalkyl-Anionen sind nicht die einzigen Nucleophile, die eine Nitrogruppe von einer α,α -Dinitroverbindung verdrängen können. So erfolgt Reaktion (s) bei 25 °C zwar relativ langsam, ergibt jedoch das α -Nitrosulfon (35) in 81 % Ausbeute^[35]. Diese Verdrängung durch ein Sulfonat-Ion wird durch Licht beschleunigt und durch 10 Mol-% Di-tert.-butylnitroxid gehemmt.

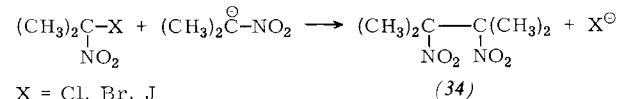


Das Anion (36) reagiert ebenfalls mit 2,2-Dinitropropan (33) bei 25 °C. Auch diese Reaktion wird durch Licht erheblich beschleunigt; ferner wird sie durch wenig Nitrobenzol-kalium (Radikal-anion von Nitrobenzol) katalysiert^[36]. Zweifellos sind auch diese beiden letzten Reaktionen Radikal-anion-Radikal-Kettenprozesse.

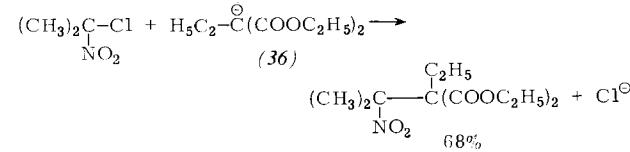
Alle bisher in diesem Abschnitt beschriebenen Reaktionen betreffen die Verdrängung einer Nitrogruppe eines aliphatischen Moleküls. Es ist jedoch seit einiger Zeit bekannt, daß α -Halogen-nitroverbindungen bei der Umsetzung mit Nucleophilen eine alternative Art der Substitution eingehen, bei der



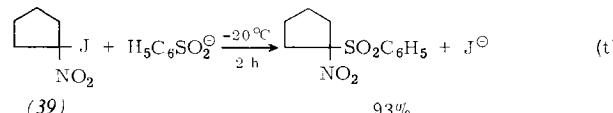
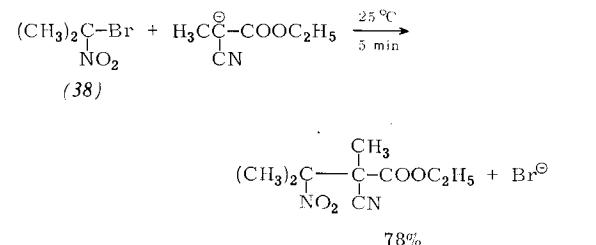
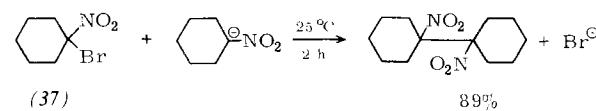
anstelle der Nitrogruppe das Halogen ersetzt wird. So reagieren 2-Chlor-, 2-Brom- und 2-Jod-2-nitropropän mit dem Ni-



tropropyl-Anion zu 2,3-Dimethyl-2,3-dinitrobutan (34)^[37]. Ein weiteres, schon länger bekanntes Beispiel ist die Reaktion von 2-Chlor-2-nitropropan mit dem Anion (36)^[38].

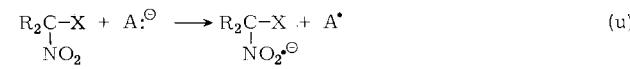


In den letzten Jahren wurden einige Fälle mitgeteilt, bei denen das Halogenatom von α -Chlor-, α -Brom- und α -Jodnitroalkanen ausgetauscht wird. Hierzu gehören die Umwandlungen der Verbindungen (37) bis (39)^[35, 36, 39].

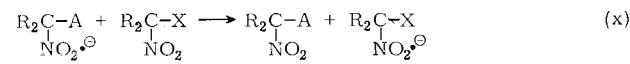


Derartige Reaktionen von α -Halogennitroverbindungen werden in vielen Fällen durch Licht katalysiert; einige dieser Prozesse lassen sich durch kleine Mengen Di-tert.-butylnitroxid, *p*-Dinitrobenzol und Triphenylmethyl-Radikale hemmen. Man nimmt daher an, daß sie über den in den Gleichungen (u) bis (x) wiedergegebenen Mechanismus ablaufen.

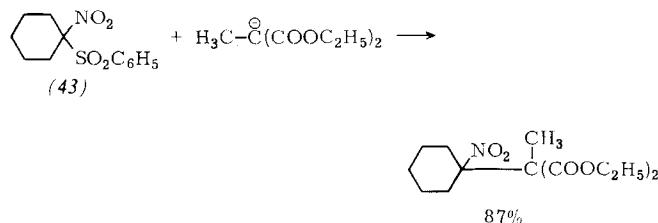
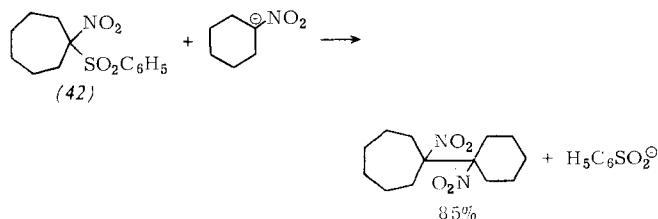
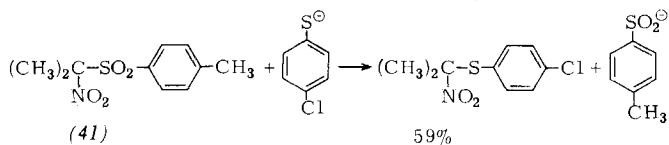
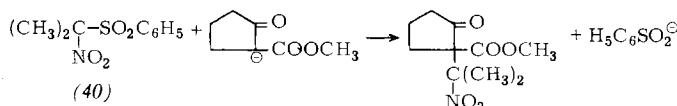
α -Nitrosulfone, bei denen das Kohlenstoffatom mit der Nitro- und der Sulfongruppe keine Wasserstoffatome trägt,



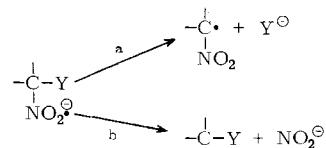
X = Cl, Br, J



sind dank Reaktion (t) zugänglich geworden^[35]. α -Nitrosulfone wie (40) bis (43) reagieren glatt mit einer Vielzahl von Nucleophilen bei Raumtemperatur, wobei die Sulfongruppe ersetzt wird^[40, 41].



Diese neuen Umwandlungen zeigen allesamt die Charakteristika des Radikalanion-Radikal-Kettenprozesses: Viele werden durch Licht stark beschleunigt und durch wenig Di-tert.-butylnitroxid, *p*-Dinitrobenzol und *m*-Dinitrobenzol gehemmt. Der Mechanismus der Gleichungen (u) bis (x) ($X = \text{Ar}-\text{SO}_2^-$) bietet eine einfache Grundlage zum Verständnis dieser Beobachtungen.

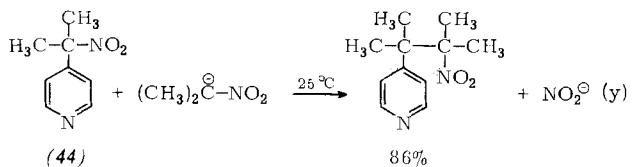


Man erkennt, daß ein von einem α -substituierten Nitroalkan abgeleitetes Radikalanion auf zwei Arten fragmentieren kann: wenn $Y = \text{Cl}, \text{Br}, \text{J}, \text{Ar}-\text{SO}_2$, wird das Halogenid- oder Sulfat-Ion gebildet (Weg a), und bei $Y = \text{COOR}, \text{C}(\text{O})-\text{R}, \text{CN}, \text{NO}_2$ wird ein Nitrit-Ion freigesetzt (Weg b).

Insgesamt kennt man eine Fülle von Radikalanionprozessen bei rein aliphatischen Systemen. Zwar ist in jedem Fall eine Nitroverbindung beteiligt, doch erscheint die Annahme plausibel, daß andere Funktionen, die ein Elektron delokalisieren können, z. B. die Cyangruppe, analoge Substitutionsprozesse ermöglichen können.

5.3. Heterocyclische Systeme

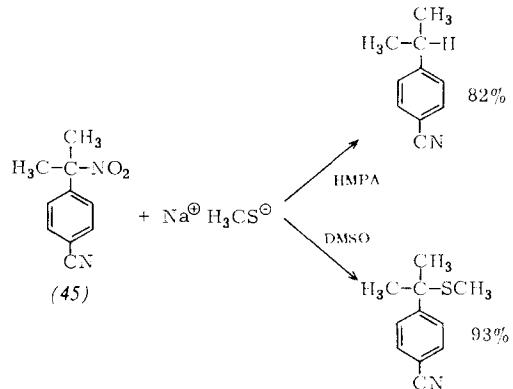
Sehr wenig ist über die Fähigkeit von heterocyclischen Systemen bekannt, Radikalanionsubstitutionen an einem gesättigten Kohlenstoffatom, das an den Heterocyclus gebunden ist, einzugehen. Bislang wurden nur einige substituierte Pyridine untersucht; die Studie ist noch sehr unvollkommen^[42].



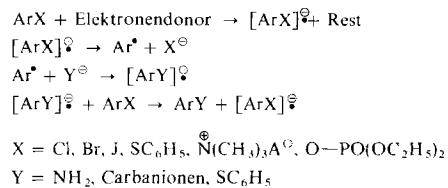
Das Nitropyridin (44) reagiert glatt mit dem 2-Nitropropyl-Anion gemäß Gl. (y). Licht erhöht die Reaktionsgeschwindigkeit erheblich, während 5 Mol-% *m*-Dinitrobenzol oder Di-tert.-butylnitroxid als wirksame Inhibitoren fungieren. Zweifellos ist dies ein Radikalanionprozess. Es ist jedoch keineswegs erwiesen, daß Reaktion (y) die Fähigkeit des Pyridinrings widerspiegelt, ein Elektron schnell genug aufzunehmen, um einen Radikalanion-Radikal-Kettenprozeß aufrecht zu erhalten. Die vorläufigen Ergebnisse lassen vermuten, daß die Fähigkeit von (44), mit dem 2-Nitropropyl-Anion über den Elektrontransferweg zu reagieren, hauptsächlich oder ausschließlich von der Nitrogruppe in (44) und nicht vom Pyridinring abhängt^[42].

6. Verwandte Prozesse

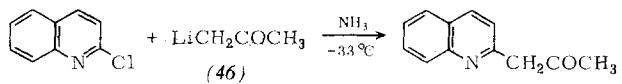
Kürzlich wurde gefunden^[43], daß tertiäre Nitroverbindungen wie (45) mit Natrium-methanthiolat glatt unter Verdrängung der Nitrogruppe durch Wasserstoff oder die Methylthiogruppe (je nach Lösungsmittel) reagieren können. Zwar bleiben einige Fragen unbeantwortet, doch scheinen diese Umwandlungen über Radikalanionen als Zwischenstufen abzulaufen.



Während sich dieser Aufsatz in erster Linie mit der Substitution am gesättigten Kohlenstoffatom über einen Elektronenübertragungsmechanismus beschäftigt, haben *Bunnell* et al. seit 1970 Beispiele für Substitutionsreaktionen am aromatischen Kohlenstoffatom beschrieben, welche anscheinend über einen Kettenmechanismus mit Radikalanionen und Arylradikalen ablaufen^[44].



Vor kurzem fanden *Wolfe* et al.^[45], daß in flüssigem Ammoniak bei -33°C das Chlor des 2-Chlorchinolins durch Dialkaliimetallsalze von Benzoylaceton glatt ersetzt wird, ebenso durch das Lithiumenolat von Aceton (46). *Wolffes* Befunde stützen eindeutig seine Annahme eines Radikalanion-Radikal-



Kettenmechanismus. Ferner berichteten Zoltewicz und Oestreich^[46] 1973 über die Verdrängung von Brom am 4-Bromisochinolin durch Natrium-benzolthiolat, bei der ein ionischer Mechanismus einfach durch Zugabe von Natrium-methanolat in einen Radikal-anion-Radikal-Kettenmechanismus umgewandelt wird.

7. Zusammenfassung

Die nucleophile Substitution am gesättigten Kohlenstoffatom kann über einen mehrstufigen Reaktionsweg ablaufen, bei dem Radikal-anionen und Radikale als Zwischenstufen auftreten. Diese Reaktionen finden rasch unter milden Bedingungen statt und ergeben reine Produkte in ausgezeichneten Ausbeuten. Im Gegensatz zu S_N2-Verdrängungen sind Elektronentransfer-Substitutionsreaktionen recht unempfindlich gegenüber sterischer Hinderung und folglich zur Synthese hochverzweigter Verbindungen besonders geeignet.

Es wäre falsch, S_N2-Reaktionen als Elektronenübertragungsprozesse aufzufassen. Sie unterscheiden sich eindeutig von den in dieser Übersicht beschriebenen Umwandlungen; oft konkurrieren die beiden Vorgänge miteinander. Dies wird besonders klar, wenn das Nucleophil ein ambidentes Anion ist^[*].

Meinen Studenten und Mitarbeitern möchte ich meinen aufrichtigen Dank aussprechen, nicht nur für die experimentelle Arbeit, auf der dieser Aufsatz beruht, sondern auch für die wertvollen Beiträge zu den hier beschriebenen Untersuchungen.

— Über die Jahre hinweg wurde diese Arbeit großzügig von folgenden Institutionen unterstützt: National Science Foundation, Eli Lilly Co., Petroleum Research Fund of the American Chemical Society, Hoffmann-La Roche Foundation und DuPont Co. — Dieser Fortschrittsbericht wurde während meines Aufenthalts als Gastprofessor am Organisch-Chemischen Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich (Schweiz) verfaßt. Den Mitarbeitern des Organisch-Chemischen Instituts danke ich herzlich für die freundliche und anregende Atmosphäre.

Eingegangen am 12. März 1975 [A 85]
Übersetzt von Dr. M. T. Reetz, Marburg

- [1] N. Kornblum, R. A. Smiley, R. K. Blackwood u. D. C. Iffland, J. Am. Chem. Soc. 77, 6269 (1955).
- [2] Detaillierte Beschreibung der historischen Aspekte siehe N. Kornblum, Proc. Int. Congr. Pure Appl. Chem., 23rd, 4, 81 (1971).
- [3] L. Weisler u. R. W. Helmkamp, J. Am. Chem. Soc. 67, 1167 (1945).
- [4] H. B. Hass u. M. L. Bender, J. Am. Chem. Soc. 71, 1767, 3482 (1949).
- [5] N. Kornblum, P. Pink u. K. V. Yorka, J. Am. Chem. Soc. 83, 2779 (1961).
- [6] R. C. Kerber, G. W. Urry u. N. Kornblum, J. Am. Chem. Soc. 86, 3904 (1964); 87, 4520 (1965).
- [7] S. I. Weissman, Z. Elektrochem. 64, 47 (1960); R. L. Ward, J. Chem. Phys. 32, 410 (1960); M. T. Jones u. S. I. Weissman, J. Am. Chem. Soc. 84, 4269 (1962).
- [8] A. H. Maki u. D. H. Geske, J. Am. Chem. Soc. 83, 1852 (1961).
- [9] N. Kornblum, R. E. Michel u. R. C. Kerber, J. Am. Chem. Soc. 88, 5660, 5662 (1966).
- [10] G. A. Russell u. W. C. Danen, J. Am. Chem. Soc. 88, 5663 (1966).

[*] Damit diese Bemerkung nicht unbegründet erscheint, sei auf eine kürzlich erschienene Publikation mit dem Titel „Hinweise für eine Elektronentransfer-Komponente bei einer typischen nucleophilen Verdrängungsreaktion“ [S. Bank u. D. A. Noyd, J. Am. Chem. Soc. 95, 8203 (1973)] hingewiesen, in der die völlig ungerechtfertigte Behauptung aufgestellt wird, daß S_N2-Reaktionen als Prozesse aufgefaßt werden sollten, die eine Elektronentransfer-Komponente beinhalten.

- [11] N. Kornblum, zitiert von H. Feuer, Tetrahedron Suppl. 1, 107 (1964).
- [12] Die Behauptung [9], daß CuCl₂ in sehr geringen Konzentrationen ebenfalls die C-Alkylierung unterdrückt, wurde von G. S. Greene (Dissertation, Purdue University 1968) bestritten; diese Diskrepanz verlangt Klärung.
- [13] Zu Beginn dieser Untersuchungen waren, wenn überhaupt, nur wenige gesicherte Beispiele für S_N2-Umwandlungen am tertiären Kohlenstoffatom bekannt. Seither wurde über einige weitere Fälle berichtet: A. Miotti u. A. Fava, J. Am. Chem. Soc. 88, 4274 (1966); F. G. Bordwell u. T. G. Mecca, ibid. 94, 2119 (1972); siehe auch R. A. Sneen u. P. S. Kay, ibid. 94, 6983 (1972); C. A. Grob, K. Seckinger, S. W. Tam u. R. Traber, Tetrahedron Lett. 1973, 3051. Wir haben gefunden, daß unter Bedingungen, bei denen der Radikal-anion-Prozeß zurückgedrängt wird, z. B. durch Zugabe von Inhibitoren, am tertiären Kohlenstoffatom von p-Nitrocumylchlorid eine S_N2-Substitution durch Azid-Ionen beobachtet werden kann (unveröffentlichte Ergebnisse von Dr. P. A. Wade). Normalerweise konkurriert bei der Umsetzung von p-Nitrocumylchlorid mit einem Nucleophil die S_N2-Substitution allerdings nicht mit dem Radikal-anion-Prozeß. Bei Cumylchloriden jedoch, deren Radikal-anionreaktionen langsamer ablaufen als diejenigen von p-Nitrocumylchlorid, kann die S_N2-Substitution am tertiären Kohlenstoffatom konkurrieren (siehe unten). Wir danken Dr. J. W. Manthey und Prof. F. G. Bordwell für den Hinweis, daß S_N2-Reaktionen am Cumylsystem möglich sind.
- [14] N. Kornblum, T. M. Davies, G. W. Earl, N. L. Holy, R. C. Kerber, M. T. Musser u. D. H. Snow, J. Am. Chem. Soc. 89, 725 (1967); N. Kornblum u. M. M. Kestner, unveröffentlichte Arbeiten.
- [15] N. Kornblum, F. W. Stuchal, J. Am. Chem. Soc. 92, 1804 (1970).
- [16] N. Kornblum, T. M. Davies, G. W. Earl, G. S. Greene, N. L. Holy, R. C. Kerber, J. W. Manthey, M. T. Musser u. D. H. Snow, J. Am. Chem. Soc. 89, 5714 (1967).
- [17] P. A. Wade u. R. T. Swiger, unveröffentlichte Arbeiten.
- [18] N. Kornblum, G. W. Earl, N. L. Holy, J. W. Manthey, M. T. Musser, D. H. Snow u. R. T. Swiger, J. Am. Chem. Soc. 90, 6221 (1968).
- [19] R. T. Swiger, Ph. D. Thesis, Purdue University, Juni 1970.
- [20] J. W. Manthey, Ph. D. Thesis, Purdue University, Aug. 1969.
- [21] Leung Cheng, unveröffentlichte Arbeiten.
- [22] N. Kornblum, S. D. Boyd u. N. Ono, J. Am. Chem. Soc. 96, 2580 (1974), und dort zit. Lit.
- [23] H. W. Pinnick, Ph. D. Thesis, Purdue University, Jan. 1972.
- [24] Das stabile Radikal Galvinoxyl, ein wirksamer Radikalfänger [P. D. Bartlett u. T. Funahashi, J. Am. Chem. Soc. 84, 2600 (1962)], inhibiert ebenfalls die Reaktion (12) → (10). Bei Zugabe von 5 Mol-% erfolgt innerhalb von 30 min keine Reaktion. Ohne Galvinoxyl haben sich in dieser Zeit 57% umgesetzt (Dr. M. M. Kestner, unveröffentlicht).
- [25] P. A. Wade, Ph. D. Thesis, Purdue University, Mai 1973. Wir danken Prof. H. A. Morrison für wertvolle Hilfe bei dieser photochemischen Studie.
- [26] N. Kornblum, R. T. Swiger, G. W. Earl, H. W. Pinnick u. F. W. Stuchal, J. Am. Chem. Soc. 92, 5513 (1970).
- [27] M. M. Kestner, Ph. D. Thesis, Purdue University, Mai 1973.
- [28] J. F. Garst, Accounts Chem. Res. 4, 400 (1971).
- [29] S. D. Darling, O. N. Devgan u. R. E. Cosgrove, J. Am. Chem. Soc. 92, 696 (1970).
- [30] G. Fraenkel, S. H. Ellis u. D. T. Dix, J. Am. Chem. Soc. 87, 1406 (1965); H. Normant, Angew. Chem. 79, 1029 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 1046 (1967).
- [31] B. N. Newton, Ph. D. Thesis, Purdue University, Jan. 1972.
- [32] N. Kornblum, S. D. Boyd u. F. W. Stuchal, J. Am. Chem. Soc. 92, 5783 (1970).
- [33] N. Kornblum u. S. D. Boyd, J. Am. Chem. Soc. 92, 5784 (1970).
- [34] A. K. Hoffmann, W. G. Hodgson, D. L. Maricle u. W. H. Jura, J. Am. Chem. Soc. 86, 631 (1964); siehe auch H. Sayo, Y. Tsukitani u. M. Masui, Tetrahedron 24, 1717 (1968).
- [35] N. Kornblum, M. M. Kestner, S. D. Boyd u. L. C. Catran, J. Am. Chem. Soc. 95, 3356 (1973).
- [36] G. A. Russell, R. K. Norris u. E. J. Panek, J. Am. Chem. Soc. 93, 5839 (1971).
- [37] L. W. Seigle u. H. B. Hass, J. Org. Chem. 5, 100 (1940).
- [38] E. E. van Tamelen u. G. Van Zyl, J. Am. Chem. Soc. 71, 835 (1949).
- [39] N. Kornblum, S. D. Boyd, H. W. Pinnick u. R. G. Smith, J. Am. Chem. Soc. 93, 4316 (1971).
- [40] N. Kornblum, S. D. Boyd u. N. Ono, J. Am. Chem. Soc. 96, 2580 (1974).
- [41] J. J. Zeilstra u. J. B. F. N. Engberts, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 92, 954 (1973).
- [42] J. K. Doty, H. Feuer u. N. Kornblum, unveröffentlichte Arbeiten.
- [43] N. Kornblum, S. C. Carlson u. R. G. Smith, unveröffentlichte Arbeiten.
- [44] J. K. Kim u. J. F. Bennett, J. Am. Chem. Soc. 92, 7643 (1970); J. F. Bennett u. B. F. Gloor, J. Org. Chem. 39, 382 (1974); J. F. Bennett, J. Chem. Educ. 51, 312 (1974).
- [45] J. F. Wolfe, J. C. Greene u. T. Hudlicky, J. Org. Chem. 37, 3199 (1972); J. V. Hay, T. Hudlicky u. J. F. Wolfe, J. Am. Chem. Soc. 97, 374 (1975).
- [46] J. A. Zoltewicz u. T. M. Oestreich, J. Am. Chem. Soc. 95, 6863 (1973).