

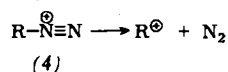
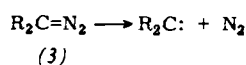
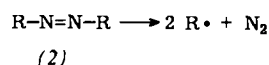
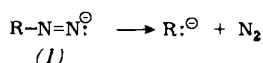
Stickstoff als Abgangsgruppe: Aliphatische Diazonium-Ionen

Von Wolfgang Kirmse^[*]

Stickstoff gehört zu den besten heute bekannten Abgangsgruppen. Der Zerfall aliphatischer Diazonium-Ionen macht Carbokationen (Kohlenstoff-Kationen) auch in solchen Fällen zugänglich, bei denen die Solvolyse von Halogeniden oder Sulfonsäureestern andere Wege einschlägt. Die Grenzen des unbeeinflussten Zerfalls liegen bei primären Diazonium-Ionen; dort wird die Beteiligung von externen Nucleophilen und von Nachbargruppen an der Stickstoffabspaltung spürbar. Cyclopropandiazonium-Ionen nehmen eine Stellung zwischen aliphatischen und aromatischen Diazonium-Ionen ein. Neue, variationsfähige Methoden zur Erzeugung aliphatischer Diazonium-Ionen erleichtern deren präparative Anwendung.

1. Einleitung

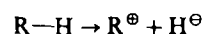
Die hohe Stabilität und Bildungstendenz des molekularen Stickstoffs machen zahlreiche reaktive Zwischenstufen der organischen Chemie auf dem Wege der Stickstoffabspaltung zugänglich. Diazeniate (1) liefern Carbanionen in einem Teilschritt der Wolff-Kishner-Reduktion und verwandter Umsetzungen^[1]. Aus Azoverbindungen (2) erhält man Radikale; z. B. ist das leicht zugängliche Azoisobutyronitril ein beliebter Initiator für Radikalkettenreaktionen^[2]. Die thermische oder photochemische Zersetzung von Diazoverbindungen (3) ist zur Erzeugung von Carbenen unersetzlich^[3], und der Zerfall von Diazonium-Ionen (4) führt häufig zu Carbokationen (Kohlenstoff-Kationen)^[4–7]. Welche Reaktionswege aliphatische Diazonium-Ionen beschreiten, und wie sich Stickstoff von anderen Abgangsgruppen unterscheidet, soll im folgenden diskutiert werden.



Die Stabilitätsunterschiede zwischen aromatischen und aliphatischen Diazonium-Ionen sind eindrucksvoll. Seit ihrer Entdeckung durch Griess^[8] haben aromatische Diazonium-Ionen verbreitete Anwendung bei der Synthese von Zwischenprodukten und Farbstoffen gefunden^[9]. Auch einige Vinyl-diazonium-Salze sind isolierbar^[10]. Über aliphatische Diazonium-Ionen steht in vielen Lehrbüchern nur, daß sie „spontan“ zerfallen. Daß der Diazonium-Stickstoff von einem sp³-Kohlenstoff wesentlich leichter als von einem sp²-(Aryl)-Kohlenstoff abgelöst wird, läßt sich durch mehrere Faktoren erklären:

a) Aromatische Diazonium-Ionen werden durch Wechselwirkung zwischen den π -Systemen des Rings und der Diazonium-Gruppe stabilisiert. Quantitativ ist dieser Effekt schwer abzuschätzen. Die thermodynamischen Daten der isoelektronischen, jedoch ungeladenen Nitrile ergeben eine Stabilisierung von Ar—CN gegenüber R—CN um ca. 15 kcal/mol.

b) Die hohe Energie der Aryl-Kationen erschwert die Stickstoffabspaltung aus aromatischen Diazonium-Ionen. Wählt man die Ionisierungspotentiale der entsprechenden Radikale als Maß für die Stabilität von Kationen, so ordnet sich das Phenyl-Kation zwischen Methyl- und Ethyl-Kation ein^[11]. Zu einem ähnlichen Resultat führt die Reaktionswärme der hypothetischen Heterolyse

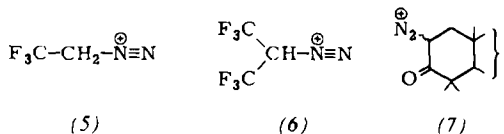


die für Methan 314, für Benzol 303 und für Ethan 280 kcal/mol beträgt^[12]. (Alle diese Daten gelten für die Gasphase.)

Die wenigen spektroskopisch nachweisbaren aliphatischen Diazonium-Ionen, wie das 2,2,2-Trifluorethandiazonium-Ion

[*] Prof. Dr. W. Kirmse
Abteilung für Chemie der Universität
Universitätsstraße 150, 4630 Bochum

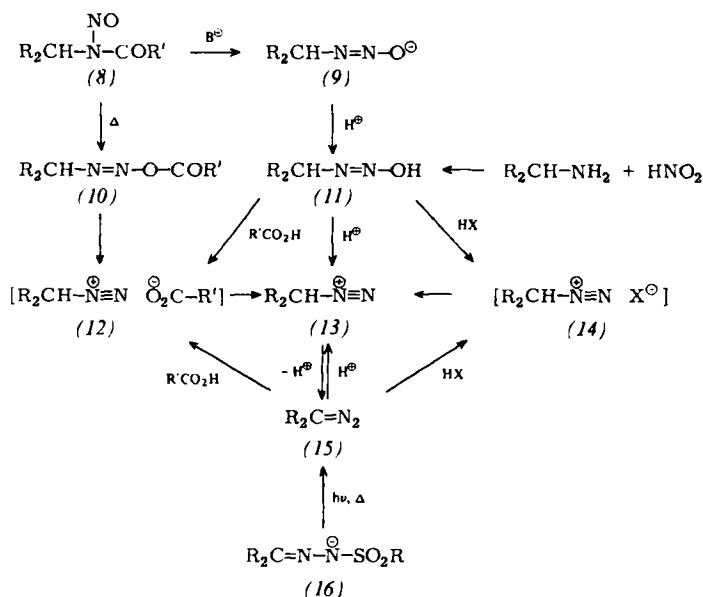
(5)^[13], das Hexafluorpropan-2-diazonium-Ion (6)^[14] und 2-Oxocyclohexandiazonium-Ionen (7)^[15] tragen stark elektronenziehende Substituenten, die das entsprechende Carbokation destabilisieren und einen unimolekularen Zerfall verhindern.



c) Die schwierige bimolekulare Substitution an Arenen stabilisiert Arendiazonium-Ionen gegenüber ihren aliphatischen Analogen. Die sorgfältige Anwendung aller üblichen mechanistischen Kriterien hat bestätigt, daß der Zerfall von Benzoldiazonium-Ionen zu Phenyl-Kationen führt^[16]. Methandiazonium-Ionen sind in der Gasphase ebenfalls stabil (ihr Zerfall in Methyl-Kationen und Stickstoff ist mit 38 kcal/mol endotherm^[17]), aber nicht in Lösung. Die Vermutung liegt nahe, daß einige aliphatische Diazonium-Ionen unter nucleophiler Beteiligung des Lösungsmittels reagieren (vgl. Abschnitt 4.1), besonders dann, wenn unimolekularer Zerfall zu einem energiereichen Carbokation führen würde. Dieser konkurrierende Reaktionsweg steht aromatischen Diazonium-Ionen nicht offen.

2. Bildung aliphatischer Diazonium-Ionen

Die wichtigsten Wege zu aliphatischen Diazonium-Ionen (13) sind in vereinfachter Form in Schema 1 zusammengefaßt.



Schema 1

2.1. Nitrosierung (Diazotierung) primärer Amine^[18]

In der Regel setzt man Amine mit salpetriger Säure (Natriumnitrit) in saurer, wäßriger Lösung oder Eisessig um. Nur ein relativ schmaler pH-Bereich (bei Alkylaminen pH=3–5) kommt in Frage, da sowohl freies Amin als auch freie salpetrige Säure vorliegen muß. Die Kinetik der Nitrosierung ist meist

komplex; in Grenzfällen hat man Geschwindigkeitsgesetze des Typs

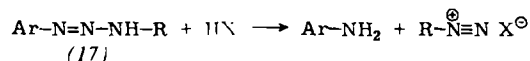
$$v = k[\text{RNH}_2][\text{HNO}_2]^2 \text{ und } v = k[\text{RNH}_2][\text{HNO}_2][\text{H}^+]$$

beobachtet. Im ersten Fall wird N_2O_3 , im zweiten H_2NO_2^+ oder NO^+ als nitrosierendes Agens angesehen^[18]. Bei langkettigen Aminen nimmt die Nitrosierungsgeschwindigkeit im Bereich der Micellbildung zu^[19].

Zur Diazotierung in schwach alkalischer, wäßriger Lösung eignet sich Dinatriumpentacyanonitrosylferrat („Nitroprussidnatrium“), das seine Nitrosogruppe bei pH=9–11 auf Amine überträgt, bei höherem pH-Wert allerdings zerstört wird^[20]. Die Nitrosierung in aprotischen Lösungsmitteln gelingt durch Umsetzen desamins mit einem Alkylnitrit in Gegenwart eines Äquivalents Säure^[21]. Obwohl man eher von protonenarmen als von aprotischen Lösungen sprechen sollte, wird die Produktbildung durch diese Variante der Diazotierung stark beeinflusst. Ähnliches gilt für die Umsetzung von Aminen mit Nitrosylchlorid^[22, 23] oder mit N_2O_4 ^[24] in unpolaren Lösungsmitteln. Diese Methoden erzeugen aliphatische Diazonium-Ionen vorwiegend in Form von Ionenpaaren.

2.2. Säurespaltung von Triazenen

3-Alkyl-1-aryltriazenen (17), die durch Azokupplung von aromatischen Diazonium-Ionen mit aliphatischen Aminen gebildet werden, zerfallen unter Säurekatalyse in aliphatische Diazonium-Ionen und aromatische Amine^[25]. Die so erzeugten Diazonium-Ionen reagieren sowohl mit dem Säureanion als auch mit dem freigesetzten Amin^[26]. Bei Verwendung von Silicagel als „Säure“ wird das Amin einziger Reaktionspartner^[27].



2.3. Thermolyse von N-Nitrosoamiden^[28]

Der erste und langsame Schritt der Thermolyse eines N-Nitrosoamids (8) (Schema 1) ist die Umlagerung in einen Diazoester (10). Aliphatische Diazoester zerfallen nach einem polaren Mechanismus über Diazonium-Carboxylat-Ionenpaare (12), deren weiteres Schicksal stark vom Lösungsmittel abhängig ist. Während in polaren Lösungsmitteln die Thermolyse von N-Nitrosoamiden, die Nitrosierung primärer Amine und die Protonierung von Diazoalkanen (vgl. Abschnitt 2.5) zu übereinstimmenden Ergebnissen führen, entstehen in unpolaren Medien aus Diazoestern vorwiegend Produkte der Ionenpaar-Rekombination; Folgereaktionen (z. B. Umlagerungen) werden unterdrückt^[28, 29].

2.4. Alkalisplaltung von N-Nitrosoamiden

Einleitender Schritt der Alkalisplaltung von N-Nitrosoamiden (8) (Schema 1) ist die Ablösung des Acylrests durch eine Base unter Bildung von Alkandiazotaten (9). Bei N-Nitrosoamiden (8), $\text{R}' = \text{Alkyl}$ oder Aryl und N-Nitrosocarbamaten (8), $\text{R}' = \text{OR}$ erfolgt der Basenangriff an der Carbonylgruppe^[30–32], bei N-Nitrosoharnstoffen dagegen an einer N–H-Bindung unter Eliminierung von Cyanat^[33, 34]. Aus aprotischen Lösungsmitteln können die Alkandiazotate (9) in Form ihrer Alkalimetallsalze isoliert werden^[35–38]; sie besitzen Z-Konfiguration^[36]. In protonischen Lösungsmitteln er-

folgt in der Regel rasche Protonierung zum Diazohydroxid (11) und Diazonium-Ion (13), jedoch läßt sich die Diazotat-Stufe auch in protonischer Lösung durch Oxiran-^[39], Allen-^[40] und Alkin-Funktionen^[41] innerhalb des gleichen Moleküls abfangen.

Zerfall des Diazohydroxids (11) kann in einem Ionenpaar-Prozeß Alkohole liefern. Hinweise hierauf ergaben sich bei der Hydrolyse von 2-Octandiazotat mit ¹⁸O-markiertem Wasser^[42] und bei der Alkoholyse von 1-Phenylethandiazotat^[43, 44]. Quantitativ spielt dieser Reaktionsweg keine bedeutende Rolle. Wichtigster Ort der Reaktionsverzweigung ist das Alkandiazonium-Ion (13), das neben seinen Zerfalls- und Substitutionsreaktionen auch zur Diazoverbindung (15) deprotoniert werden kann. Sofern dieser Prozeß reversibel ist^[33], mündet hier die Alkalispaltung von *N*-Nitrosoamiden ein in die Protonierung von Diazoalkanen (Abschnitt 2.5).

2.5. Protonierung von Diazoalkanen^[45]

Die Säureempfindlichkeit von Diazoverbindungen (15) (Schema 1) ist stark substituentenabhängig. Während Diazoalkane selbst in alkalischer Lösung protoniert werden, lassen sich Diazoketone, Diazoester und Diazosulfone nur bei niedrigen pH-Werten umsetzen. Man kennt Fälle geschwindigkeitsbestimmender Protonen-Übertragung (die langsam verläuft gegenüber den Folgereaktionen des Diazonium-Ions) und Beispiele, in denen ein reversibles Diazo-Diazonium-Gleichgewicht dem Diazonium-Zerfall vorgelagert ist. Zur Unterscheidung sind H-D-Austauschversuche und Lösungsmittel-Isotopeneffekte geeignet. Welcher Mechanismus vorherrscht, hängt von der Struktur, aber auch vom pH-Wert ab. Primäre Diazoketone ($\text{RCO}-\text{CHN}_2$)^[46], Diazoester ($\text{N}_2\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}$)^[47] und Diazosulfone ($\text{RSO}_2-\text{CHN}_2$)^[48] zeigen vorgelagerte Gleichgewichte, während sekundäre Diazoketone ($\text{RCO}-\text{CR}'\text{N}_2$)^[49] und Diazoester ($\text{N}_2\text{CR}-\text{CO}_2\text{R}'$)^[50] ebenso wie Diphenyldiazomethan^[51, 52] geschwindigkeitsbestimmend protoniert werden. 1-Diazobutan zeigt in saurer Lösung irreversible, in alkalischer Lösung dagegen reversible Protonierung^[53].

Eine bequeme Methode zur Erzeugung von Diazonium-Ionen in alkalischer Lösung ist die Photolyse von Sulfonylhydrazonen oder deren Anionen (16) (Schema 1). Bei dieser photochemischen Variante der Bamford-Stevens-Reaktion^[54] entsteht durch Eliminierung von Sulfinat zunächst die Diazoverbindung (15)^[55], die durch das Lösungsmittel protoniert wird. Besonders bei sekundären Diazoverbindungen (R_2CN_2 , $\text{R} = \text{Alkyl}$) erfolgt bei Raumtemperatur die Protonierung rasch im Vergleich zur photochemischen oder thermischen Zersetzung, so daß Folgeprodukte von Carbenen nicht oder nur in geringer Menge auftreten.

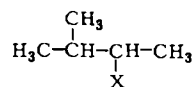
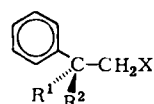
Die Umsetzung von Diazoalkanen mit Säuren in unpolaren Lösungsmitteln führt zur Bildung von Ionenpaaren^[29, 52, 56, 57], ähnlich wie die Thermolyse von *N*-Nitrosoamiden (Abschnitt 2.3).

3. Carbokationen als Zwischenstufen des Diazonium-Zerfalls

3.1. „Heiße“ Kationen?

Gleiche Zwischenstufen ergeben gleiche Produkte. Nach diesem Kriterium sind auf verschiedenen Wegen erzeugte Car-

bokationen nicht gleich, denn meist hängt die Produktverteilung von der Entstehungsgeschichte ab. Zwar gibt es Beispiele, bei denen $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktionen von Halogeniden oder Sulfonsäureestern und der Zerfall von Diazonium-Ionen zu übereinstimmenden Resultaten führen und eine gemeinsame Zwischenstufe gesichert erscheint^[58, 59]; in der Regel sind jedoch die Zwischenstufen des Diazonium-Zerfalls umlagerungsfreudiger und weniger selektiv als die der $\text{S}_{\text{N}}1$ -Solvolysen. Beispielsweise verläuft die Desaminierung von 2-Arylalkylaminen (18) mit konkurrierender 1,2-Verschiebung *aller* Gruppen (Aryl, Alkyl, Wasserstoff) am β -C-Atom^[60-62]. Bei der Solvolyse entsprechender Sulfonsäureester (19) wandert nur der Arylrest^[62, 63].



(18), $\text{X} = \text{NH}_2$

(20), $\text{X} = \text{NH}_2$

(19), $\text{X} = \text{OSO}_2\text{R}$

(21), $\text{X} = \text{OSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ (*p*)

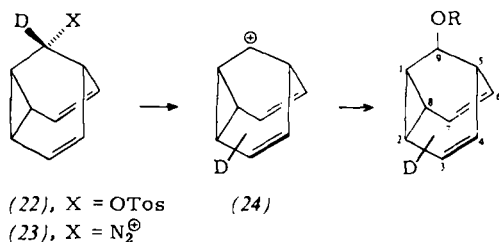
$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alkyl}, \text{H}$

Analog findet man bei der Desaminierung des 3-Methyl-2-butanamins (20) neben Wasserstoffverschiebung auch Methylwanderung (obwohl diese als „degenerierte“ Umlagerung keinen Energiegewinn bringt und nur durch Isotopenmarkierung nachweisbar ist)^[64]. Die Solvolyse des *p*-Toluolsulfonats (21) verläuft praktisch ausschließlich unter H-Verschiebung^[65].

Ursache dieser und ähnlicher Befunde^[4, 5] ist zweifellos die Tatsache, daß der (exotherme) Diazonium-Zerfall eine geringere Aktivierungsenergie erfordert als der Zerfall von Verbindungen mit schlechteren Abgangsgruppen. Wie sich diese Unterschiede im Ionisierungsschritt auf die Produktbildung auswirken, ist jedoch umstritten. Nach Young^[66] soll die Stickstoffabspaltung aus aliphatischen Diazonium-Ionen zu energiereichen, „heißen“ Carbokationen führen. In verschiedenen Abwandlungen hat sich diese Hypothese bis in die neueste Literatur erhalten, obwohl ihre ursprüngliche Grundlage – die Produktverhältnisse bei der Substitution von Allyldiazonium-Ionen – inzwischen entfallen ist (vgl. Abschnitt 4.1).

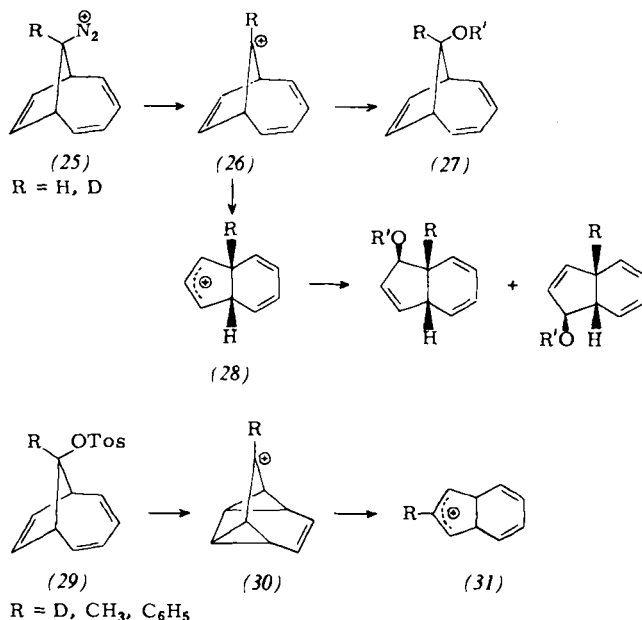
Unter einem „heißen“ Carbokation kann man eine Zwischenstufe verstehen, die von ihrer exothermen Bildungsreaktion her überschüssige Energie besitzt und sich nicht im thermischen Gleichgewicht mit ihrer Umgebung befindet. Die Umwandlung von Reaktionswärme in Anregungsenergie eines Produkts („chemische Aktivierung“) ist bei Gasphasen-Reaktionen wohlbekannt^[67], jedoch gibt es noch keine eindeutigen Beispiele in Lösung^[68]. Folgender Test auf Überschußenergie bei Zwischenstufen des Diazonium-Zerfalls wurde kürzlich beschrieben^[69]: Bei der Solvolyse des Tricyclo[3.3.1.0^{2,8}]nona-3,6-dien-9-yl-(„Barbaralyl“)-toluolsulfonats (22) wird eine D-Markierung an C-9 zunächst über die Positionen 3, 7 und 9 verteilt. In weniger nucleophilen Medien und bei wiederholter Bildung des Barbaralyl-Kations werden alle Positionen des Moleküls gleichmäßig markiert^[70]. Das Barbaralyl-Kation erfährt demnach zwei verschiedene degenerierte Umlagerungen, die sich in ihrer Aktivierungsenergie nur wenig unterscheiden (zum Mechanismus vgl. ^[70]). Falls der Zerfall des Barbaralandiazonium-Ions (23) ein Kation (24) mit überschüssiger Energie liefert, sollte eine weitergehende Verteilung des Deuteriums erfolgen als bei der Solvolyse. Man fand je-

doch, daß die D-Verteilung nur von der Nucleophilie des Lösungsmittels und nicht von der Bildungsweise des Kations (24) abhängt^[69]. Solvolyse und Diazonium-Zerfall erzeugen das gleiche („kalte“) Barbaralyl-Kation.



Aufgrund solcher Befunde sollte man den mißverständlichen Begriff „heiß“ für die Zwischenstufen des Diazonium-Zerfalls besser nicht mehr verwenden. Bedeutsamer als Unterschiede in der Energie sind Unterschiede in der Struktur von Übergangszuständen und Zwischenstufen der verschiedenen kationbildenden Reaktionen. Der leicht verlaufende Diazonium-Zerfall bedarf der Unterstützung durch Nachbargruppen oder externe Nucleophile weit weniger als die Dissoziation von Halogeniden oder Sulfonsäureestern. Die oben erwähnten Unterschiede im Verhalten von (18)/(19) und (20)/(21) lassen sich in diesem Sinn verstehen. Skell^[4] bezeichnet daher die Zwischenstufen des Diazonium-Zerfalls als „freie“ Kationen, während mit schlechteren Abgangsgruppen „behinderte“ (encumbered) Kationen auftreten sollen. Diese Ausdrucksweise betont zu sehr den Einfluß äußerer Faktoren (Gegenion, Reaktionspartner). Gerade intramolekulare Effekte (Nachbargruppenbeteiligung) sind oft für die Unterschiede zwischen Desaminierung und Solvolyse entscheidend, wie das in Schema 2 gezeigte Beispiel illustrieren soll.

Der Zerfall von Bicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trien-9-diazonium-Ionen (25) führt zum Kation (26), das teils durch Substitution zu (27) abgefangen wird, teils durch Alkylverschiebung in das 3a,7a-Dihydroindenyl-Kation (28) übergeht. Ein Substituent in 9-Stellung von (25) findet sich erwartungsgemäß am Brückenkopf des Dihydroinden-Gerüsts wieder^[69]. Bei der Solvolyse der Toluolsulfonate (29) entsteht kein (27); man erhält ausschließlich Dihydroinden-Derivate, die den Substituenten R in 2-Stellung tragen und sich vom Kation



Schema 2

(31) ableiten^[71, 72]. Die Bildung dieses zu (28) isomeren Kations ist über die Zwischenstufe (30) zu erklären, d.h. durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion. Ob diese Dien-Reaktion der Ionisierung vorangeht oder sie begleitet, ist noch umstritten – jedenfalls führt sie zu einem stabilisierten Dicyclopentylcarbenium-Ion (30). Nur die ausgezeichnete Abgangsgruppe Stickstoff macht (26) zugänglich.

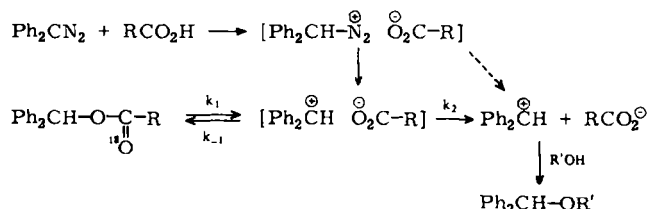
Das Verbindungspaar (25)/(29) bietet ein eindrucksvolles Beispiel für die Bildung „freier“ Carbokationen durch Diazonium-Zerfall. Völlig unbeeinflusst von ihrer Umgebung reagieren jedoch nur wenige Diazonium-Ionen. Die folgenden Abschnitte werden die „Grenzen der Freiheit“ kritisch untersuchen.

3.2. Ionenpaare

In wenig polaren Medien werden die Reaktionen aliphatischer Diazonium-Ionen durch die räumliche Nähe des Gegenions beeinflusst. Die folgenden Beobachtungen werden durch das Auftreten von Ionenpaaren verständlich.

3.2.1. Produktverhältnisse

Die Umsetzung von Diphenyldiazomethan mit Carbonsäuren in Ethanol liefert einen höheren Anteil an Benzhydrylestern (60–70%) als aufgrund der geringen Nucleophilie des Carboxylat-Ions zu erwarten ist^[45]. Das Produktverhältnis ist von der Art der Säure nur wenig abhängig^[52] und wird durch Zusatz ihrer Salze nicht verändert. Es liegt nahe, daß die Benzhydrylester aus Diazonium-Carboxylat-Ionenpaaren hervorgehen, während Benzhydrylether aus den dissoziierten Diazonium-Ionen oder den Carbenium-Ionen entstehen (Schema 3). Ein Vergleich mit der Solvolyse von Benzhydrylestern stützt diese Vorstellung (hier wird die innere Rückkehr aus dem Ionenpaar durch ¹⁸O-Verteilung gemessen): man findet in beiden Reaktionen ähnliche Werte für k_{-1}/k_2 ^[73].



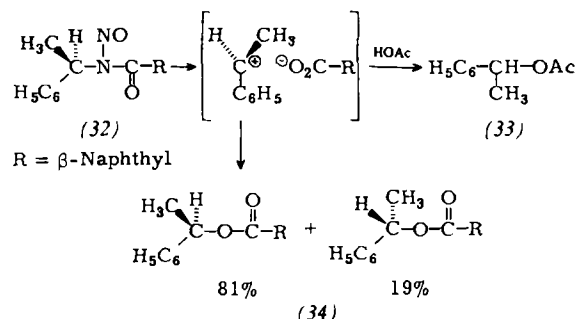
Schema 3

1-Diazo-2-buten und 3-Diazo-1-buten geben mit 3,5-Dinitrobenzoesäure in Ether die entsprechenden Ester ohne Allylumlagerung, während in wäßriger Perchlorsäure gleiche Gemische der isomeren Butenole erhalten werden^[56]. Die Bildung von *sec*- und *tert*-Butyl-Derivaten bei der thermischen Zersetzung von *N*-Isobutyl-*N*-nitroso-3,5-dinitrobenzamid nimmt mit wachsender Polarität des Lösungsmittels zu^[74]; ähnliches gilt für *n*-Propyl→Isopropyl-Umlagerungen^[29]. Bei der Thermolyse von *N*-Nitrosoamiden kann die Orientierung der Ionenpaare so weit gehen, daß nicht einmal vollständige Äquilibration der Carboxylat-Sauerstoffatome erreicht wird^[75].

3.2.2. Stereochemie

Die Substitution des Diazonium-Stickstoffs verläuft in polaren Medien unter Racemisierung und Inversion (vgl. Abschnitte 3.3 und 4.1). Bei Ionenpaar-Prozessen bleibt dagegen die Konfiguration überwiegend erhalten. Wird die Zersetzung des

optisch aktiven *N*-Nitrosoamids (32) in Gegenwart von Essigsäure ausgeführt, so entsteht das „Ionenpaar-Produkt“ (34) mit 81 % Retention (19 % Inversion); das gleichzeitig gebildete Acetat (33) dagegen ist weitgehend racemisch^[29, 75]. Hohe Konfigurationserhaltung läßt sich auch erreichen, indem man die Hydrochloride optisch aktiver Amine mit Pentylnitrit in Benzol oder Petrolether umsetzt^[76]. Selbst bei der Nitrosierung aliphatischer Amine in wäßriger Essigsäure ist mit zunehmender Essigsäure-Konzentration ein Übergang von Inversion zu Retention zu beobachten, der auf die Bildung von Diazonium-Acetat-Ionenpaaren hinweist^[29, 77–80].



Ob Ionenpaar-Effekte nur bei direkter Substitution oder auch am Ausgangspunkt von Umlagerungen wirksam werden, ist noch unklar. Insbesondere bleibt umstritten, ob die stereochemischen Präferenzen bicyclischer Kationen („Gedächtnis-Effekte“) durch konformative Barrieren, Mehrzentren-Bindungen oder Ionenpaare verursacht werden^[81, 82].

3.3. Micell-Effekte

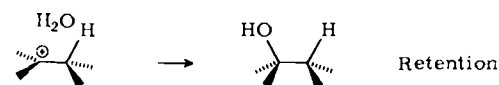
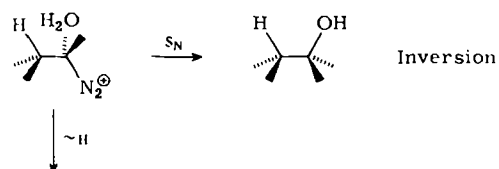
Alkylamine liegen unter den Bedingungen der Diazotierung mit salpetriger Säure (pH = 3–5) überwiegend als Alkylammonium-Ionen vor. Bei Überschreiten einer „kritischen Micellkonzentration“ (cmc) beginnt eine Aggregation der Alkylammonium-Ionen zu Micellen. Die hydrophoben Alkylreste ragen ins Innere der Micellen, während die polaren Ammonium-Gruppen an der Oberfläche orientiert sind^[183]. Die Einstellung des Säure-Base-Gleichgewichts zwischen freiem Amin und Ammonium-Ionen verläuft rasch gegenüber dem Stoffaustausch zwischen Micelle und Lösung. Daher erfolgen oberhalb der cmc auch Diazotierung und Diazonium-Zerfall teilweise innerhalb der Micellen. Dies hat Konsequenzen für Produktverteilung und Stereochemie^[19, 84]: In Lösung verläuft die Substitution des Diazonium-Stickstoffs unter teilweiser Inversion (und Racemisierung). Durch Micellbildung wird der Rückseiten-Angriff des Lösungsmittels erschwert; mit steigender Konzentration nimmt daher die Inversion ab und geht schließlich in Retention über^[19]. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Micell-Gehalt der Lösung

$$F_m = (c_i - \text{cmc})/c_i$$

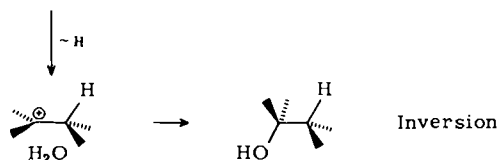
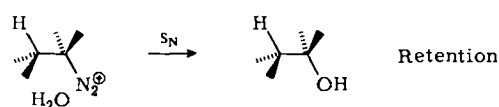
(c_i = Anfangskonzentration des Amins) und der Stereochemie der Produkte; dies zeigt, daß sich die Gesamtreaktion aus einem Lösungs-Anteil und einem Micell-Anteil zusammensetzt^[19]. Auch die Stereochemie der Produkte von 1,2-Wasserstoffverschiebungen hängt von der Micellbildung ab^[84]. Da der wandernde Wasserstoff eine antiplanare Stellung zur

Abgangsgruppe einnimmt^[64, 85], wird er in verdünnter Lösung unter Retention, in der Micelle unter Inversion substituiert (Schema 4).

Reaktion in Lösung:



Micell-Reaktion:



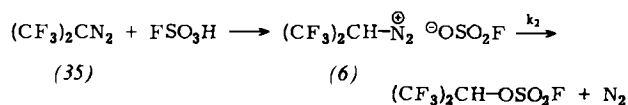
Schema 4

Die geringere effektive Wasserkonzentration in der Micelle bedingt außerdem die Zunahme von Eliminierungs- und Umlagerungsreaktionen auf Kosten der direkten Substitution^[84]. Die Struktur der Micellen und damit der Verlauf micellarer Reaktionen hängt vom Gegenion ab; besonders ausgeprägt sind die geschilderten Effekte mit wenig hydratisierten Ionen wie ClO_4^- und BF_4^- , die eine dichte Packung der Micellen begünstigen^[19].

4. Beteiligung von Nucleophilen am Diazonium-Zerfall

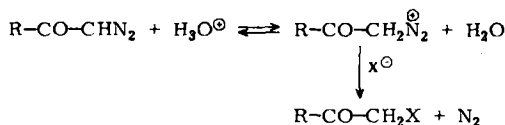
4.1. Intermolekulare Reaktionen

Mit kinetischen Methoden läßt sich der produktbestimmende Schritt nur bei stabilen Diazonium-Ionen und bei Diazo-Diazonium-Gleichgewichten untersuchen. Bis(trifluormethyl)-diazomethan (35) wird in Fluorschwefelsäure bei -70°C vollständig protoniert. Der Zerfall des Diazonium-Ions (6) bei -5 bis $+5^\circ\text{C}$ folgt einem Zeitgesetz 2. Ordnung [1. Ordnung in (6) und 1. Ordnung in Fluorosulfat]^[14]. Da (6) durch unimolekularen Zerfall ein extrem instabiles Kation liefern würde, reagiert es selbst mit dem schwach nucleophilen Fluorosulfat im Sinne einer $\text{S}_\text{N}2$ -Substitution.



Die Zersetzungsgeschwindigkeit von Diazoessigester^[47, 86] und von Diazoacetone^[87] in saurer Lösung hängt nicht nur von der Säurestärke (Hammetts Aciditätsfunktion H_0), sondern auch vom Säureanion ab. Für Chlorid, Bromid und Iodid ergibt sich eine lineare Beziehung zwischen $\log k$ und den Nucleophilitätsparametern n nach Swain und Scott^[88]

($\log k_x/k_{H_2O} = n \cdot s$; $s = 0.43$ für Diazoessigester und $s = 0.36$ für Diazoacetone). Die kinetischen Daten sind ein überzeugendes Argument für die Beteiligung nucleophiler Anionen – und sogar von Wasser – am Zerfall primärer Oxodiazonium-Ionen (Schema 5).

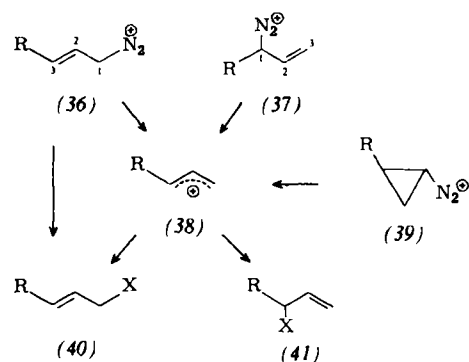


Schema 5

Sekundäre Diazoketone lassen sich nach dieser Methode nicht untersuchen, da hier die Protonierung geschwindigkeitsbestimmend ist (Abschnitt 2.5). Jedoch kann man aus den Produktverhältnissen bei Konkurrenzversuchen ebenfalls Reaktionsparameter nach *Swain-Scott* ableiten ($s = 0.37$ für 3-Diazo-2-butanon; $s = 0.33$ für 1-Diazo-1-phenylacetone)^[89]. Die gute Übereinstimmung dieser Parameter mit den oben erhaltenen spricht für eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution selbst bei sekundären Oxodiazonium-Ionen.

Die Produktanalyse vermag auch das Reaktionsverhalten von Allyldiazonium-Ionen aufzuhellen. Es handelt sich hier um ein klassisches Problem des Diazonium-Zerfalls, das zur Hypothese „heißer“ Kationen Anlaß gab (Abschnitt 3.1). Falls 1- und 3-substituierte Allyldiazonium-Ionen über ein Allyl-Kation als gemeinsame Zwischenstufe reagieren, müssen sie gleiche Produktgemische liefern. Meist erhält man jedoch unterschiedliche Produktgemische, in denen die Struktur des jeweiligen Ausgangsmaterials überwiegt^[60]. Um hieraus die richtigen Schlußfolgerungen zu ziehen, muß man wissen, in welchem Verhältnis das delokalisierte Allyl-Kation (38) die beiden isomeren Allyl-Derivate (40) und (41) ergibt. Diesen wichtigen Bezugspunkt liefert die Ringöffnung des Cyclopropandiazonium-Ions (39). Eine Verfälschung der Produktverhältnisse durch direkte Substitution ist hier nicht möglich. Als weiteres Kriterium wurde die Abhängigkeit der Produktverhältnisse von der Basenkonzentration (z. B. Methanolat in Methanol) herangezogen. Aus (38) sollten (40) und (41) in einem konstanten Verhältnis hervorgehen, während eine direkte Substitution an (36) oder (37) durch das stark nucleophile Methanolat begünstigt wird. Versuchsreihen mit $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ ^[90], CH_3 ^[91], $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ^[92] und D ^[93] ergaben, daß (37) und (39) die Produkte (40) und (41) in einem basenunabhängigen und annähernd übereinstimmenden Verhältnis liefern. Damit ist gezeigt, daß sekundäre Allyldiazonium-Ionen des Typs (37) weitgehend über (38) als Zwischenstufe reagieren. Ausgehend von (36) war das Verhältnis (40)/(41) dagegen viel höher und nahm mit wachsender Basenkonzentration zu. Bei primären Allyldiazonium-Ionen wie (36) ist demnach die Beteiligung des Nucleophils an der Stickstoffabspaltung wahrscheinlich; ihre Bedeutung wächst mit abnehmender Stabilisierung des Allyl-Kations (38) ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5 < \text{CH}_3 < \text{C}(\text{CH}_3)_3 < \text{D}$)^[93].

Zu ähnlichen Schlußfolgerungen führt die Stereochemie der Substitution an chiralen Benzylidiazonium-Ionen (42) (Tabelle 1). Bei 1-Phenylethandiazonium-Ionen ($\text{R} = \text{CH}_3$) ist das Ausmaß der Inversion von der Basenkonzentration unabhängig^[44] (reiner $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus), während bei deuterierten α -Toluoldiazonium-Ionen ein leichter Anstieg der Inversion die einsetzende Beteiligung des Nucleophils andeutet^[94]. Leider läßt sich die Stereochemie von Alkandiazonium-Ionen nicht in



alkalischer Lösung untersuchen, da dort das Diazo-Diazonium-Gleichgewicht (siehe Abschnitte 2.4 und 2.6 sowie Schema 1) Racemisierung bewirkt. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß die Desaminierung von optisch aktivem [1-D₁]-Butylamin mit salpetriger Säure von 68% Inversion begleitet ist^[95], während sekundäre Amine nur 20–25% Inversion zeigen^[19].

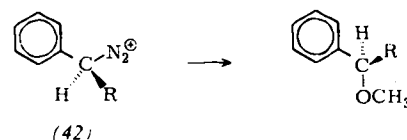
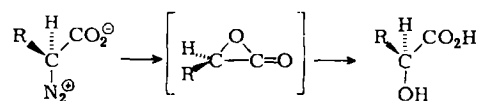


Tabelle 1. Methanolyse des 1-Phenylethandiazonium-Ions (42), $\text{R} = \text{CH}_3$, und des [α -D]-Toluoldiazonium-Ions (42), $\text{R} = \text{D}$.

Base	$\text{R} = \text{CH}_3$	$\text{R} = \text{D}$
	Inversion [%]	
$\text{CH}_3\text{OH}/\text{NaHCO}_3$	20.6	26
$\text{CH}_3\text{OH}/\text{Na}_2\text{CO}_3$	20.4	32
$\text{CH}_3\text{OH}/0.1 \text{ N NaOCH}_3$	19.6	40
$\text{CH}_3\text{OH}/1 \text{ N NaOCH}_3$	18.6	42
$\text{CH}_3\text{OH}/3 \text{ N NaOCH}_3$	20.6	

4.2. Nachbargruppen-Effekte

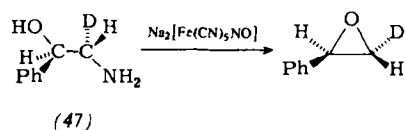
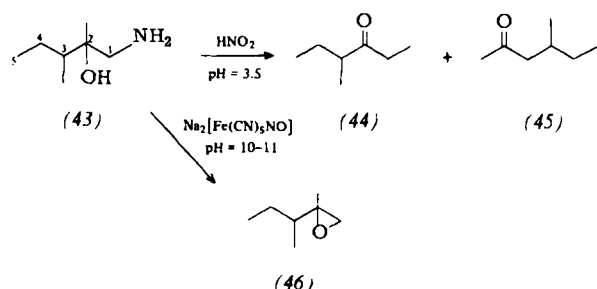
Häufig ist die Wirkung eines Nucleophils verstärkt, wenn es sich im gleichen Molekül in räumlicher Nähe der Abgangsgruppe befindet. Zumindest ein Nachbargruppen-Effekt bei Diazonium-Ionen ist lange bekannt: die Diazotierung von α -Aminosäuren liefert α -Hydroxysäuren mit Konfigurationserhaltung (Schema 6)^[96, 97]. Die Stereospezifität (ca. 95%) läßt sich durch die Bildung diastereomerer Produkte aus Isoleucin besonders gut ermitteln^[98]. Man erklärt die stereochemischen Befunde durch doppelte Inversion: intramolekulare Substitution der Diazoniumgruppe durch Carboxylat führt zu einem α -Lacton, das durch Wasser unter Rückseiten-Angriff geöffnet wird. Steht die Diazoniumgruppe an einem tertiären C-Atom, so kann benachbartes Carboxylat die Bildung eines Carbokations nicht mehr verhindern; die Stereospezifität sinkt auf ca. 30% Retention^[99].



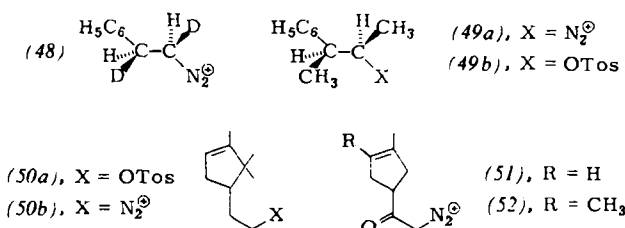
Schema 6

Auch die Alkoholat-Funktion vermag als Nachbargruppe zu wirken, allerdings nur bei primären Diazonium-Ionen. Die Desaminierung des 1-Amino-2,3-dimethylpentanols (43) verläuft in saurer Lösung im Sinne einer Pinakol-Umlagerung zu den Ketonen (44) (Methylwanderung) und (45) (*sec*-Bu-

tylwanderung). Diazotiert man jedoch in alkalischer Lösung, so entsteht ausschließlich das Oxiran (46)^[100]. Wie das Beispiel des Aminoalkohols (47) zeigt, wird bei der Oxiranbildung der Diazonium-Stickstoff unter Inversion verdrängt^[101]. Steht die Abgangsgruppe dagegen an einem sekundären C-Atom, so läßt sich die Pinakol-Umlagerung auch durch ein alkalisches Medium nicht verhindern^[98, 101]. Ausnahmen von dieser Regel gibt es bei konformativ starren Systemen, in denen die relative Stellung von Abgangs- und Nachbargruppen fixiert ist^[102].

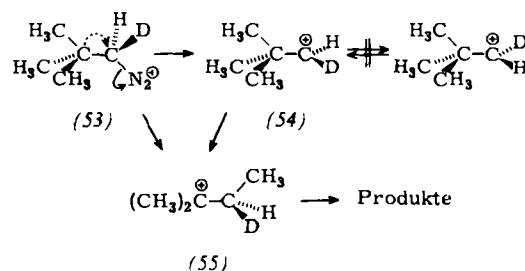


Die Reaktionen des 2-Phenylethandiazonium-Ions (48) lassen sich durch ¹⁴C- und D-Markierung analysieren^[103, 104]. Die Wanderung des Phenylrests in (48) verläuft mit vollständiger Inversion^[104]. Wesentlich geringere Stereospezifität zeigt das 3-Phenylbutan-2-diazonium-Ion (49a)^[105a] (Abgangsgruppe an einem sekundären C-Atom), im Gegensatz zum hochstereospezifisch reagierenden Toluolsulfonat (49b)^[105b]. Ähnliche Unterschiede findet man zwischen dem Toluolsulfonat (50a), das in Analogie zu vielen 2-(3-Cyclopentenyl)ethyltoluolsulfonaten^[106] vollständig unter Doppelbindungsbeteiligung zu Norbornan-Derivaten reagiert, während das Diazonium-Ion (50b) nur 15–20 % bicyclische Produkte liefert^[107]. Ersetzt man die Alkandiazonium-Gruppe in (50b) durch die langsamer zerfallende Oxodiazonium-Funktion (vgl. Abschnitt 4.1), so steigt die Ausbeute an Norbornan-Derivaten auf 90 % mit (51) und 100 % mit (52)^[108].

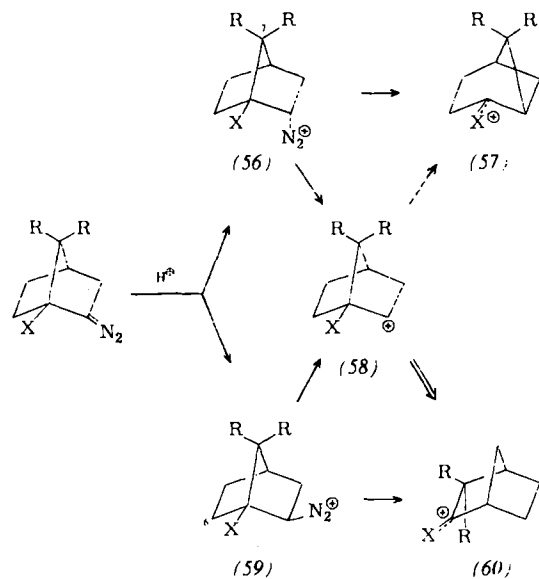


Stereochemische Studien und Produktanalysen können nur Hinweise auf Nachbargruppen-Effekte geben. Da kinetische Daten für den Diazonium-Zerfall in der Regel nicht zu erhalten sind, können alternative Deutungen grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden – z. B. sehr kurzlebige, nicht (oder nur unvollständig) um C–C-Bindungen rotierende Kationen als Zwischenstufen. Der Zerfall des optisch aktiven [1-D₁]-Neopentandiazonium-Ions (53) liefert vom Kation (55) abgeleitete Produkte mit >85 % Inversion^[109]. Dieses Ergebnis ist sowohl mit einer Synchronreaktion von (53) als auch mit

einer sehr kurzen Lebensdauer des primären Kations (54) zu vereinbaren.



Das Verhalten von Norbornandiazonium-Ionen erlaubt eine deutlichere Unterscheidung zwischen diesen Alternativen. Im *exo*-Diazonium-Ion (59) ist C-6 für eine Beteiligung an der Stickstoffabspaltung passend angeordnet; eine Synchronreaktion führt zum Norbornan-Derivat (60). X ist ein kationstabilisierender Substituent (OR, NHR etc.), der weitere Umlagerungen verhindert. Im *endo*-Diazonium-Ion (56) kann sich aus sterischen Gründen nur das C-Atom 7 an der Stickstoffabspaltung beteiligen; die Umlagerung führt in die Bicyclo[3.1.1]heptan-Reihe (57). Dem Norbornyl-Kation (58) als möglicher Zwischenstufe stehen im Prinzip beide Umlagerungen offen; es wird aber bevorzugt das weniger gespannte Norbornan-Derivat (60) liefern. In günstigen Fällen (X = NH₂,



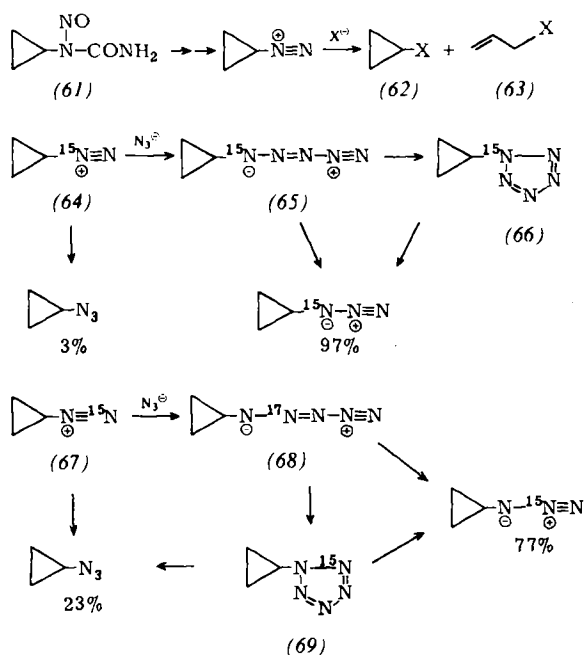
R = CH₃) beobachtet man nahezu vollständige Umlagerung zu (57); das Verhältnis (57)/(60) wächst mit zunehmendem Donor-Charakter von X und R^[110]. Diese Resultate machen eine Synchron-Reaktion des *endo*-Diazonium-Ions (56) sehr wahrscheinlich. Acceptor-Substituenten in 3-Stellung haben ähnliche, aber weniger stark ausgeprägte Wirkung^[111, 112].

5. Cyclopropandiazonium-Ionen

5.1. Azokupplung

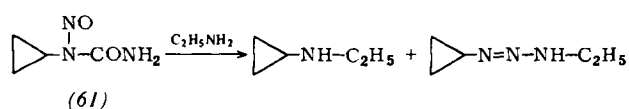
Cyclopropandiazonium-Ionen ergeben in schwach nucleophilen Medien überwiegend Allyl-Derivate wie (63). In Gegenwart stark nucleophiler Reaktionspartner erhält man auch Cyclopropan-Derivate wie (62); die alkalische Spaltung von *N*-Cyclopropyl-*N*-nitrososaharnstoff (61) bietet hierzu geeignete

te Bedingungen^[113]. Während Iodid-Ionen (62) und (63) ($X=I$) im Verhältnis 0.2:1 erzeugen, beträgt in Gegenwart von Azid-Ionen das Verhältnis der gebildeten Azide (62)/(63) ($X=N_3$) etwa 15:1. Diese drastischen Unterschiede lassen vermuten, daß Azid nach einem Mechanismus reagiert, der Iodid nicht offensteht. Ausgehend vom $[1-^{15}N]$ -markierten Cyclopropandiazonium-Ion (64) findet man 97 % der Markierung im Cyclopropylazid wieder; es entsteht nahezu vollständig durch Azokupplung und anschließenden Zerfall des Pentazen-Derivats (65) und/oder des Pentazols (66)^[114]. Aus dem $[2-^{15}N]$ -markierten Diazonium-Ion (67) gebildetes Cyclopropylazid enthält dagegen nur 77 % des ^{15}N ^[114, 115]. Der Vergleich mit (64) legt eine Reaktionsverzweigung auf der Stufe des Pentazen-Derivats (68) nahe, das teils (60 %) direkt zerfällt



und teils (40 %) zum Pentazol (69) cyclisiert. (69) ergibt in gleichen Anteilen markiertes und unmarkiertes Cyclopropylazid. Ganz ähnliche Verhältnisse beobachtet man bei der Reaktion aromatischer Diazonium-Ionen mit Azid^[116].

Die Umsetzung von (61) mit Ethylamin ergibt neben dem Substitutionsprodukt *N*-Ethylcyclopropylamin auch das Kupplungsprodukt 3-Ethyl-1-cyclopropyltriazen (30 %)^[115, 117]. Eine Kupplung von Cyclopropandiazonium-Ionen mit Phenolen gelang bisher nicht.

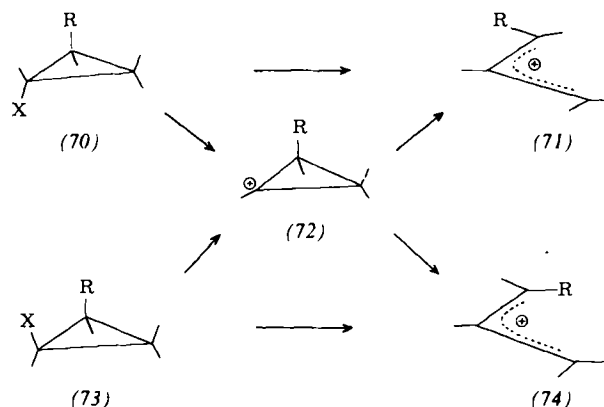


Derartige Kupplungsreaktionen weisen den Cyclopropandiazonium-Ionen eine Stellung zwischen rein aliphatischen und aromatischen Diazonium-Ionen zu. Als einziges weiteres Beispiel ist die Kupplung eines Brückenkopf-Diazonium-Ions bekannt^[118]; auch hier dürfte die Hybridisierung des C-Atoms eine leichte Stickstoffabspaltung verhindern.

5.2. Ringöffnung

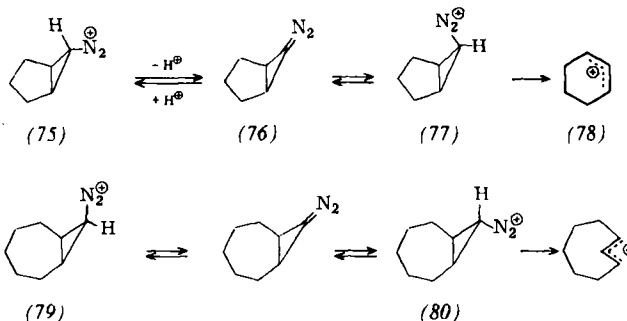
Für die Umwandlung von Cyclopropandiazonium-Ionen in Allyl-Derivate sind einstufige und mehrstufige Mechanismen denkbar. Erfolgt die Ringöffnung auf der Stufe eines

Cyclopropyl-Kations oder synchron mit der Stickstoffabspaltung aus dem Diazonium-Ion? Bei allen bisher untersuchten Cyclopropylhalogeniden und -toluolsulfonaten sprechen kinetische und stereochemische Kriterien eindeutig für einen Synchronprozeß^[119]. Dabei rotieren Substituenten in *trans*-Stellung zur Abgangsgruppe nach außen [Bildung eines *trans*-Allyl-Kations (71)] und Substituenten in *cis*-Stellung zur



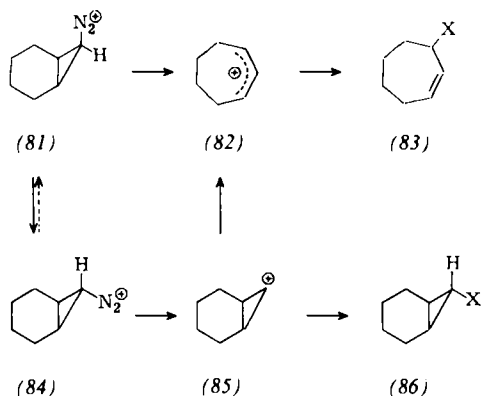
Abgangsgruppe nach innen [Bildung eines *cis*-Allyl-Kations (74)]^[120]. Cyclopropandiazonium-Ionen zeigen ein komplizierteres Verhalten. *cis*- und *trans*-2-Phenylcyclopropan-1-diazonium-Ionen (73) bzw. (70), $R=C_6H_5$, $X=N_2^+$ geben gleiche Produktgemische, die sich überwiegend von (71), $R=C_6H_5$ ableiten^[113]. Dies spricht für ein Cyclopropyl-Kation (72), $R=C_6H_5$ als gemeinsame Zwischenstufe.

Bei Bicyclo[n.1.0]alkandiazonium-Ionen gibt es dagegen Hinweise auf eine synchrone Ringöffnung. *exo*- und *endo*-Bicyclo[3.1.0]hexan-6-diazonium-Ionen (75) bzw. (77) reagieren zu Cyclohexen-Derivaten, die sich vom *cis*-Allyl-Kation (78) ableiten^[121]. Nur scheinbar verletzt (75) die Woodward-Hoffmann-Regeln. Versuche in deuterierten Lösungsmitteln zeigen, daß die Umwandlung (75) \rightarrow (78) von einem vollständigen Austausch des H-6 gegen Deuterium begleitet ist, d. h. (75) isomerisiert zunächst über die Diazoverbindung (76) zum *endo*-Isomer (77), das synchron in (78) übergehen kann. Umgekehrt ist die Situation in der Bicyclo[5.1.0]octan-Reihe: dort reagiert das *endo*-Diazonium-Ion (79) unter vollständigem H/D-Austausch, während das *exo*-Isomer (80) deuteriumfreie Produkte liefert. In beiden Fällen erhält man ausschließlich *trans*-Cycloocten-Derivate^[121].

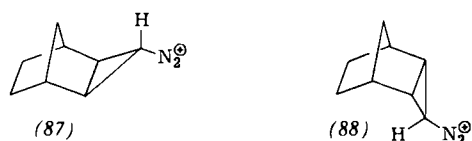


Bemerkenswert ist das Verhalten der Norcaran-7-diazonium-Ionen (81) und (84)^[122]. Nur in saurer Lösung findet man die „erlaubte“ Öffnung des *endo*-Diazonium-Ions (81) zum Cycloheptenyl-Kation (82). Schon im schwach alkalischen Bereich wird die Isomerisierung (81) \rightarrow (84) rascher als der Zerfall von (81); nun entstehen Norcaran- und Cyclo-

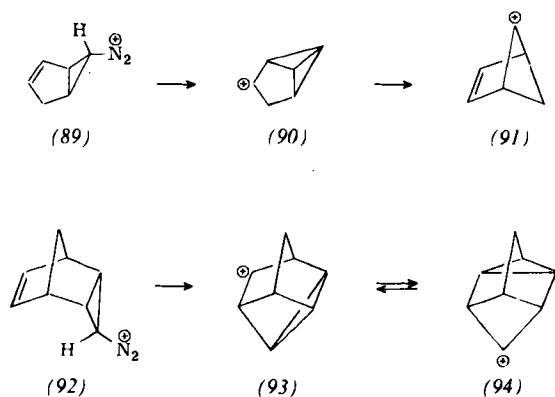
hepten-Derivate unter vollständigem Austausch des H-7 gegen Deuterium. Die Produkte (83) und (86) erhält man im gleichen Verhältnis, wenn man direkt von (84) ausgeht, nun aber (teilweise) D-frei! Demnach verläuft die Umwandlung (84) → (83) nicht über (81), sondern wahrscheinlich über (85). Hinweise auf die Bildung eines *trans*-Cycloheptenyl-Kations – wie sie bei der Solvolyse von *endo*-7-Norcaryl-toluolsulfonats –



erhalten wurden^[119] – gibt der Zerfall von (84) nicht. Die Beobachtungen an Norcaran-7-diazonium-Ionen sprechen für eine konformative Destabilisierung des *endo*-Isomers (81). Die Bedeutung konformativer Effekte wird unterstrichen durch den Vergleich von (87), das wie (75) reagiert, und (88), das sich (84) analog verhält^[123].



Der relativ langsame Zerfall einiger *exo*-Bicycloalkandiazonium-Ionen ermöglicht die Beteiligung von Doppelbindungen. So geben *exo*-Bicyclo[3.1.0]hex-2-en-6-diazonium-Ionen (89) Produkte, die sich je nach Nucleophilie des Reaktionspartners vom Tricyclo[3.1.0.0^{2,6}]hex-3-yl-Kation (92) oder vom Bicyclo[2.1.1]hex-2-en-5-yl-Kation (91) ableiten^[124]. (92) liefert Derivate der äquilibrierenden (oder mesomeren) Kationen (93) und (94)^[125, 126]. Wesentlich für den Erfolg dieser Reaktionen, die einen einfachen Zugang zu stark gespannten Ringssystemen eröffnen, ist ein pH-Wert von 7–8. In stärker alkalischer Lösung erfolgt Isomerisierung zu den *endo*-Diazonium-Ionen, gefolgt von deren (synchroner) Ringöffnung. In stärker saurer Lösung droht Umlagerung der empfindlichen Reaktionsprodukte. Wie in diesem Beispiel ist die präparative Anwen-

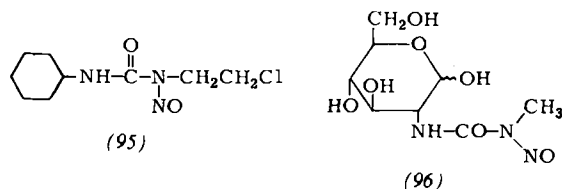


dung aliphatischer Diazonium-Ionen häufig eine Frage der optimalen Reaktionsbedingungen.

6. Ausblick

Vor 20 Jahren hat Huisgen in einer ausgezeichneten Übersicht^[127] neue Erkenntnisse zur Chemie aliphatischer Diazonium-Ionen vermittelt und der weiteren Entwicklung starke Impulse gegeben. Damals standen Ionenpaare im Mittelpunkt des Interesses; die Entwicklung des Ionenpaar-Konzepts in den folgenden Jahren ermöglichte die Deutung vieler zunächst unverständlicher Phänomene. Die Entdeckung und Anwendung von Micell-Effekten erlaubte es, die „Umwelt“ der Diazonium-Ionen in grundsätzlich anderer Weise zu beeinflussen. Parallel hierzu wurde zunehmend deutlich, daß viele aliphatische Diazonium-Ionen mit Unterstützung durch einen externen oder intramolekularen Reaktionspartner zerfallen. Primäre Alkandiazonium-Ionen verhalten sich in ähnlicher Weise als Grenzfälle zwischen S_N1 und S_N2 wie sekundäre Alkyl-toluolsulfonate. Der Wechsel im Mechanismus verschiebt sich erwartungsgemäß bei der besseren Abgangsgruppe zu weniger stabilen Kationen.

Die Details des Diazonium-Zerfalls sind nicht nur von theoretischem und präparativem Interesse, sondern haben auch biologische Folgen. Einerseits beruht die cancerogene und mutagene Wirkung von Nitrosaminen auf der Alkylierung von Zellbausteinen durch Alkandiazonium-Ionen, die aus den Nitrosaminen durch α -Oxidation und Aldehyd-Abspaltung freigesetzt werden^[128–130], andererseits gehören Cytostatica wie *N*-(2-Chlorethyl)-*N'*-cyclohexyl-*N*-nitrosoharnstoff (95)^[131] und Antibiotica wie Streptozotocin (96)^[132] zur Gruppe der Nitrosamide und wirken vermutlich nach ähnlichen Mechanismen.



In-vivo- und in-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, daß Schwermetall-Ionen in dieses Geschehen einzugreifen vermögen^[133]. Modellversuche zur Erzeugung und Zersetzung von aliphatischen Diazonium-Ionen in der Ligandensphäre von Metallen stehen noch am Anfang. Vielleicht ergeben sich hier neue Möglichkeiten, die Austrittstendenz des Stickstoffs zu beeinflussen. Jede Erweiterung unserer Kenntnis der aliphatischen Diazonium-Ionen wird sie als Quelle für Carbokationen attraktiver machen und ihre Anwendung in der organischen Synthese fördern.

Für ihre Unterstützung bei hier referierten eigenen Untersuchungen danke ich meinen Mitarbeitern, die in der Literaturzusammenstellung genannt sind. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft und der Fonds der Chemischen Industrie haben besonders die Anfangsphase unserer Arbeiten großzügig gefördert. Aus der Fülle der Literatur mußte im Rahmen dieses Berichts eine subjektive Auswahl getroffen werden. Ich bitte daher um die

Eingegangen am 18. Dezember 1975 [A 108]

- [1] D. J. Cram: Fundamentals of Carbanion Chemistry. Academic Press, New York 1965, S. 159.
- [2] W. A. Pryor: Free Radicals. McGraw Hill, New York 1966, S. 127; J. K. Kochi: Free Radicals. Wiley, New York 1973, Vol. 1, S. 113; D. C. Nonhebel u. J. C. Walton: Free-radical Chemistry. Cambridge University Press 1974, S. 11.
- [3] M. Jones, Jr. u. R. A. Moss: Carbenes. Wiley, New York 1973, Vol. 1, S. 1; W. Kirmse: Carbene Chemistry. Academic Press, New York 1971, S. 18.
- [4] J. T. Keating u. P. S. Skell in G. A. Olah u. P. v. R. Schleyer: Carbonium Ions. Wiley, New York 1970, Vol. 2, S. 573.
- [5] L. Friedman in G. A. Olah u. P. v. R. Schleyer: Carbonium Ions. Wiley, New York 1970, Vol. 2, S. 655.
- [6] R. A. Moss, Chem. Eng. News 49, Nr. 48, S. 28 (1971).
- [7] C. J. Collins, Acc. Chem. Res. 4, 315 (1971).
- [8] P. Griess, Justus Liebig's Ann. Chem. 120, 125 (1861).
- [9] H. Zollinger: Chemie der Azofarbstoffe. Birkhäuser, Basel 1958; Diazo and Azo Chemistry. Wiley, New York 1961.
- [10] K. Bort, Chem. Ber. 108, 402 (1975); Synthesis 1973, 161; Angew. Chem. 83, 895 (1971); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 10, 821 (1971); Tetrahedron Lett. 1971, 2227; Angew. Chem. 82, 953 (1970); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 9, 954 (1970).
- [11] I. P. Fisher, T. F. Palmer u. F. P. Lossing, J. Am. Chem. Soc. 86, 2741 (1964); B. Brehm, Z. Naturforsch. 21a, 196 (1966).
- [12] J. L. Franklin in G. A. Olah u. P. v. R. Schleyer: Carbonium Ions. Academic Press, New York 1968, Vol. 1, S. 90;
- $\Delta H_f^\circ = \Delta H_f^\circ(R^\oplus) + \Delta H_f^\circ(H^\ominus) - \Delta H_f^\circ(R-H)$.
- [13] J. R. Mohrig u. K. Keegstra, J. Am. Chem. Soc. 89, 5492 (1967).
- [14] J. R. Mohrig, K. Keegstra, A. Maverick, R. Roberts u. S. Wells, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1974, 780.
- [15] M. Avaro, J. Levisalles u. J. M. Sommer, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1968, 410.
- [16] C. G. Swain, J. E. Sheats u. K. G. Harbison, J. Am. Chem. Soc. 97, 783, 796 (1975); C. G. Swain, J. E. Sheats, D. G. Gorenstein u. K. G. Harbison, ibid. 97, 791 (1975).
- [17] M. S. Foster u. J. L. Beauchamp, J. Am. Chem. Soc. 94, 2425 (1972), bestimmten die Bildungswärme des Methandiazonium-Ions zu 223 kcal/mol; die Bildungswärme des Methyl-Kations beträgt 261 kcal/mol; F. P. Lossing u. G. P. Semeluk, Can. J. Chem. 48, 955 (1970).
- [18] J. H. Ridd, Quart. Rev. Chem. Soc. 15, 418 (1961).
- [19] R. A. Moss u. C. J. Talkowski, Tetrahedron Lett. 1971, 703; R. A. Moss, C. J. Talkowski, D. W. Reger u. C. E. Powell, J. Am. Chem. Soc. 95, 5215 (1973).
- [20] H. Maltz, M. A. Grant u. C. Navaroli, J. Org. Chem. 36, 363 (1971).
- [21] J. H. Bayless, F. D. Mendicino u. L. Friedman, J. Am. Chem. Soc. 87, 5790 (1965); L. Friedman u. J. H. Bayless, ibid. 91, 1790 (1969).
- [22] H. Felkin, C. R. Acad. Sci. 236, 298 (1958).
- [23] P. A. S. Smith, D. R. Baer u. S. N. Ege, J. Am. Chem. Soc. 76, 4564 (1954).
- [24] F. Wudl u. T. B. K. Lee, J. Am. Chem. Soc. 93, 271 (1971).
- [25] E. H. White u. H. Scherrer, Tetrahedron Lett. 1961, 758.
- [26] E. H. White, H. Maskill, D. J. Woodcock u. M. A. Schroeder, Tetrahedron Lett. 1969, 1713.
- [27] M. Kawanisi, I. Otani u. H. Nozaki, Tetrahedron Lett. 1968, 5575.
- [28] E. H. White u. D. J. Woodcock in S. Patai: The Chemistry of the Amino Group. Wiley, London 1968, S. 440.
- [29] R. Huisgen u. C. Rüchardt, Justus Liebig's Ann. Chem. 601, 1, 21 (1956).
- [30] F. W. Bollinger, F. N. Hayes u. S. Siegel, J. Am. Chem. Soc. 72, 5592 (1950).
- [31] R. Huisgen, Justus Liebig's Ann. Chem. 573, 163 (1951); R. Huisgen u. J. Reinertshofer, ibid. 575, 174 (1952).
- [32] C. G. Gutsche u. H. E. Johnson, J. Am. Chem. Soc. 77, 109 (1955).
- [33] W. Kirmse u. G. Wächtershäuser, Justus Liebig's Ann. Chem. 707, 44 (1967).
- [34] S. M. Hecht u. J. W. Kozarich, J. Org. Chem. 38, 1821 (1973).
- [35] A. Hantzsch u. M. Lehmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 35, 897 (1902).
- [36] E. Müller, W. Hoppe, H. Hagenmaier, H. Haiss, R. Huber, W. Rundel u. H. Suhr, Chem. Ber. 96, 1712 (1963).
- [37] T. K. Tandy u. W. M. Jones, J. Org. Chem. 30, 4257 (1965).
- [38] R. A. Moss, J. Org. Chem. 31, 1082 (1966).
- [39] A. Padwa, N. C. Das u. D. Eastman, J. Am. Chem. Soc. 91, 5178 (1969); A. Padwa, P. Cimiluca u. D. Eastman, J. Org. Chem. 37, 805 (1972).
- [40] D. J. Northington u. W. M. Jones, Tetrahedron Lett. 1971, 317; J. Org. Chem. 37, 693 (1972).
- [41] W. Kirmse, A. Engelmann u. J. Heese, J. Am. Chem. Soc. 95, 625 (1973); Chem. Ber. 106, 3073 (1973).
- [42] R. A. Moss u. S. M. Lane, J. Am. Chem. Soc. 89, 5655 (1967); R. A. Moss, D. W. Reger u. E. M. Emery, ibid. 92, 1366 (1970).
- [43] R. A. Moss u. M. J. Landon, J. Am. Chem. Soc. 92, 5755 (1970).
- [44] W. Kirmse u. H. Arold, Chem. Ber. 103, 3722 (1970).
- [45] R. A. More O'Ferrall, Adv. Phys. Org. Chem. 5, 331 (1967).
- [46] H. Dahn u. H. Gold, Helv. Chim. Acta 46, 983 (1963).
- [47] W. J. Albery u. R. P. Bell, Trans. Faraday Soc. 57, 1942 (1961).
- [48] J. B. F. N. Engberts u. B. Zwanenburg, Tetrahedron 24, 1737 (1968); J. B. F. N. Engberts, G. Zuidema, B. Zwanenburg u. J. Strating, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 88, 641 (1969).
- [49] H. Dahn, H. Gold, M. Ballenegger, J. Lenoir, G. Diderich u. R. Malherbe, Helv. Chim. Acta 51, 2065 (1968); H. Dahn u. M. Ballenegger, ibid. 52, 2417 (1969).
- [50] W. J. Albery, A. N. Campbell-Crawford u. K. S. Hobbs, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1972, 2180.
- [51] J. D. Roberts u. C. M. Regan, J. Am. Chem. Soc. 74, 3695 (1952).
- [52] R. A. More O'Ferrall, Wo Kong Kwok u. S. I. Miller, J. Am. Chem. Soc. 86, 5553 (1964).
- [53] W. Kirmse u. H. A. Rinkler, Justus Liebig's Ann. Chem. 707, 57 (1967).
- [54] W. Kirmse: Carbene Chemistry. 2. Aufl. Academic Press, New York 1971, S. 29.
- [55] W. G. Dauben u. F. G. Willey, J. Am. Chem. Soc. 84, 1497 (1962).
- [56] D. Y. Curtin u. S. M. Gerber, J. Am. Chem. Soc. 74, 4052 (1952).
- [57] A. F. Diaz u. S. Winstein, J. Am. Chem. Soc. 88, 1318 (1966).
- [58] W. G. Young u. L. J. Andrews, J. Am. Chem. Soc. 66, 421 (1944).
- [59] R. D. Roberts u. R. H. Mazur, J. Am. Chem. Soc. 73, 2512 (1951).
- [60] D. J. Cram u. J. E. McCarthy, J. Am. Chem. Soc. 79, 2866 (1957).
- [61] J. L. Coke, J. Am. Chem. Soc. 89, 135 (1967).
- [62] W. Kirmse u. P. Feyen, Chem. Ber. 108, 71 (1975).
- [63] C. J. Lancelot, D. J. Cram u. P. v. R. Schleyer in G. A. Olah u. P. v. R. Schleyer: Carbonium Ions. Wiley, New York 1972, Vol. 3, S. 1347.
- [64] W. Kirmse u. D. Krause, Chem. Ber. 108, 1855 (1975).
- [65] A. J. Finlayson u. C. C. Lee, Can. J. Chem. 37, 940 (1959).
- [66] D. Semenov, C. H. Shih u. W. G. Young, J. Am. Chem. Soc. 80, 5472 (1958).
- [67] B. S. Rabinovitch u. M. C. Flowers, Quart. Rev. Chem. Soc. 18, 122 (1964).
- [68] E. A. Hill, J. Am. Chem. Soc. 94, 7462 (1972); J. I. Brauman, W. E. Farneth u. M. B. D'Amore, ibid. 95, 5043 (1973); G. D. Andrews, M. Davall u. J. E. Baldwin, ibid. 95, 5044 (1973).
- [69] W. Kirmse u. G. Voigt, J. Am. Chem. Soc. 96, 7598 (1974).
- [70] J. C. Barborak, J. Daub, D. M. Folbweiler u. P. v. R. Schleyer, J. Am. Chem. Soc. 91, 7760 (1969).
- [71] T. A. Antkowiak, D. C. Sanders, G. B. Trinitis, J. B. Press u. H. Shechter, J. Am. Chem. Soc. 94, 5366 (1972); D. C. Sanders u. H. Shechter, ibid. 95, 6858 (1973).
- [72] A. F. Diaz, J. Fulcher, M. Sakai u. S. Winstein, J. Am. Chem. Soc. 96, 1264 (1974); A. Diaz u. J. Fulcher, ibid. 96, 7954 (1974).
- [73] A. F. Diaz u. S. Winstein, J. Am. Chem. Soc. 88, 1318 (1966).
- [74] E. H. White, J. Am. Chem. Soc. 77, 6014 (1955).
- [75] E. H. White u. C. A. Aufdermarsch, J. Am. Chem. Soc. 83, 1179 (1961).
- [76] A. Laurent, E. Laurent-Dieuzeide u. P. Mison, Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 1995.
- [77] E. Ott, E. Zinnius, R. Wegler, D. Beischer u. K. Packendorff, Justus Liebig's Ann. Chem. 488, 186 (1931).
- [78] E. H. White u. J. Stuber, J. Am. Chem. Soc. 85, 2168 (1963).
- [79] T. Cohen u. E. Jankowski, J. Am. Chem. Soc. 86, 4217 (1964).
- [80] C. J. Collins u. B. M. Benjamin, J. Am. Chem. Soc. 92, 3182, 3183 (1970); J. Org. Chem. 37, 4358 (1972).
- [81] J. A. Berson, Angew. Chem. 80, 765 (1968); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 7, 779 (1968).
- [82] C. J. Collins, Chem. Soc. Rev. 4, 251 (1975).
- [83] E. H. Cordes: Reaction Kinetics in Micelles. Plenum Press, New York 1973.
- [84] W. Kirmse, G. Rauleder u. H. J. Ratajczak, J. Am. Chem. Soc. 97, 4141 (1975).
- [85] W. Kirmse, H. Arold u. B. Kornwumpf, Chem. Ber. 104, 1783 (1971).
- [86] W. J. Albery, J. E. C. Hutchins, R. M. Hyde u. R. H. Johnson, J. Chem. Soc. B 1968, 219.
- [87] C. E. McCauley u. C. V. King, J. Am. Chem. Soc. 74, 6221 (1952).
- [88] C. G. Swain u. C. B. Scott, J. Am. Chem. Soc. 75, 141 (1953).
- [89] G. Fierz, J. F. McGarrity u. H. Dahn, Helv. Chim. Acta 58, 1058 (1975).
- [90] W. Kirmse u. H. Schütte, Chem. Ber. 105, 824 (1972).
- [91] W. Kirmse u. H. Urbach, Chem. Ber. 105, 832 (1972).
- [92] W. Kirmse u. H. Urbach, Chem. Ber. 105, 840 (1972).
- [93] W. Kirmse, D. Hasselmann u. U. Seipp, Chem. Ber. 105, 850 (1972).
- [94] W. J. Baron u. W. Kirmse, unveröffentlicht.
- [95] A. Streitwieser u. W. D. Schaeffer, J. Am. Chem. Soc. 79, 2888 (1957).
- [96] A. Neuburger, Adv. Protein Chem. 4, 327 (1948).

- [97] P. Brewster, F. Hiron, E. D. Hughes, C. K. Ingold u. P. A. D. S. Rao, *Nature* 166, 179 (1950).
- [98] R. Rauleder, Dissertation, Universität Bochum 1975.
- [99] M. Kobayashi, K. Koga u. S.-I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)* 20, 1898 (1972).
- [100] W. Kirmse u. W. Gruber, *Chem. Ber.* 106, 1365 (1973).
- [101] W. Kirmse u. D. Krause, unveröffentlicht.
- [102] M. Chérest, H. Felkin, J. Sicher, F. Šipoš u. M. Tichý, *J. Chem. Soc.* 1965, 2513.
- [103] J. L. Coke, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 135 (1967).
- [104] E. I. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5118 (1969).
- [105] a) D. J. Cram u. J. E. McCarty, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 2866 (1957);
b) D. J. Cram, *ibid.* 71, 3863 (1949); 74, 2129, 2137 (1952).
- [106] P. D. Bartlett u. S. J. Bank, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 1288 (1965);
P. D. Bartlett u. G. D. Sargent, *ibid.* 87, 1297 (1965).
- [107] B. Brinkmann, Dissertation, Universität Marburg 1969; G. E. Gream, D. Wege u. M. Mular, *Aust. J. Chem.* 27, 567 (1974).
- [108] R. Mulherbe u. H. Dahn, *Helv. Chim. Acta* 55, 245 (1972); 57, 2492 (1974).
- [109] R. D. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 6718 (1967).
- [110] W. Kirmse, G. Arend u. R. Siegfried, *Angew. Chem.* 82, 174 (1970); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9, 165 (1970); W. Kirmse u. G. Arend, *Chem. Ber.* 105, 2738, 2746 (1972); W. Kirmse u. R. Siegfried, *ibid.* 105, 2754 (1972).
- [111] P. Yates u. R. J. Crawford, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 1561 (1966); R. A. Blattel u. P. Yates, *Tetrahedron Lett.* 1972, 1069, 1073.
- [112] C. J. Collins, I. T. Glover, M. D. Eckart, V. F. Raen, B. M. Benjamin u. B. S. Benjamin, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 899 (1972).
- [113] W. Kirmse u. H. Schütte, *Chem. Ber.* 101, 1674 (1968).
- [114] W. Kirmse u. O. Schnurr, unveröffentlicht.
- [115] W. Kirmse, W. J. Baron u. U. Seipp, *Angew. Chem.* 85, 994 (1973); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12, 924 (1973).
- [116] I. Ugi, R. Huisgen, K. Clusius u. M. Vecchi, *Angew. Chem.* 68, 753 (1956).
- [117] W. Kirmse u. U. Seipp, *Chem. Ber.* 107, 745 (1974).
- [118] D. Y. Curtin, B. H. Klanderman u. D. F. Tavares, *J. Org. Chem.* 27, 2709 (1962).
- [119] P. v. R. Schleyer, W. F. Sliwinski, G. W. Van Dine, U. Schöllkopf, J. Paust u. K. Fellenberger, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 125 (1972).
- [120] R. B. Woodward u. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 81, 797 (1969); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8, 781 (1969).
- [121] W. Kirmse u. F. Scheidt, *Chem. Ber.* 103, 3711 (1970).
- [122] W. Kirmse u. H. Jendralla, unveröffentlicht; H. Jendralla, Diplomarbeit, Universität Bochum 1974.
- [123] W. Kirmse u. T. Olbricht, *Chem. Ber.* 108, 2606 (1975).
- [124] W. Kirmse u. F. Scheidt, *Angew. Chem.* 83, 251 (1971); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10, 263 (1971).
- [125] A. Kemp-Jones, N. Nakamura u. S. Masamune, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 109.
- [126] W. Kirmse u. T. Olbricht, *Chem. Ber.* 108, 2616 (1975).
- [127] R. Huisgen, *Angew. Chem.* 67, 439 (1955).
- [128] H. Druckrey, *Xenobiotica* 3, 271 (1973).
- [129] C. C. Irving, *Methods Cancer Res.* 7, 204 (1973).
- [130] P. P. Roller, D. R. Shimp u. L. K. Keefer, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2065.
- [131] L. N. Ferguson, *Chem. Soc. Rev.* 4, 289 (1975).
- [132] R. R. Herr, H. K. Jahnke u. A. D. Argoudelis, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 4808 (1967).
- [133] W. J. Zeller u. S. Ivankovic, *Naturwissenschaften* 59, 82 (1972); K. W. Stahl, F. E. Köster u. E. Schlimme, *Synthesis* 1974, 426.

Elektro-Deblockierung – Elektrochemische Abspaltung von Schutzgruppen^[**]

Von V. G. Mairanovsky^[*]

Viele Schutzgruppen lassen sich durch elektrochemische Reaktionen entfernen. In diesem Aufsatz werden theoretische und präparative Aspekte der Methode anhand von Beispielen diskutiert. Die Abspaltung erfordert oft hohe Potentiale. Durch Verwendung modifizierter Schutzgruppen („innere Aktivierung“) oder durch Zusatz von Katalysatoren (Elektronenüberträgern), die den Elektronenübergang entgegen dem Standardpotential-Gradienten ermöglichen („äußere Aktivierung“), kann der Anwendungsbereich der elektrochemischen Methode erweitert werden.

1. Einleitung

Bei vielen Synthesen, besonders in der Peptid- und Kohlenhydratchemie, werden reaktive Zentren eines Moleküls zeitweise blockiert, um sie vor unerwünschten Veränderungen während einer chemischen Reaktion zu bewahren^[2]. Die Abspaltung einer Schutzgruppe nach der Reaktion ist allerdings bisweilen problematisch. Man arbeitet gewöhnlich mit mehr oder weniger aggressiven Reagentien, oft bei höherer Temperatur und in Gegenwart von Säuren oder Basen, die Zersetzung oder Racemisierung bewirken können.

Wie Untersuchungen der letzten Jahre zeigten, lassen sich viele Schutzgruppen, die bei der Synthese organischer Verbindungen verwendet werden, durch elektrochemische Reaktionen entfernen. Diese Methode zeichnet sich durch milde Bedin-

gungen und die Möglichkeit aus, die Stärke des Reagens (Elektrode) durch einfache Potentialänderung stufenlos zu variieren. Für derartige Umsetzungen sind im Prinzip alle Reaktionen zur kathodischen Spaltung (Elektroreduktion) chemischer Bindungen geeignet.

2. Elektrolysebedingungen – Einfluß von Lösungsmittel und pH-Wert

Obwohl die ersten Beispiele für die kathodische Spaltung chemischer Bindungen (C—O in Hydroxyketonen^[3], C—N in Aminoketonen und Aminonitrilen^[4, 5], C—S in Thionen^[6]) in Lösungen mit hohem Gehalt an Protonendonoren beobachtet wurden, scheinen aprotische Lösungsmittel in vielen Fällen besser geeignet zu sein^[***]. Dank ihrer hohen Beständigkeit gegenüber der Elektroreduktion kann man bei so stark

[*] Dr. V. G. Mairanovsky
All-Unions-Institut für Vitaminforschung
117246, Moskau (UdSSR)

[**] Ergänzte Fassung eines Vortrags bei der 8. All-Unions-Konferenz über organische Elektrochemie (vgl. auch [1]).

[***] Offensichtlich beobachteten Given und Peover als erste die elektrochemische Spaltung einer C—O-Bindung in einem aprotischen Medium, und zwar bei der Elektroreduktion von 9,10-Anthracendiol in Dimethylformamid [7].