

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

STUDIORUM PROGRESSUS

Das Prinzip der Äthylogie in der organischen Chemie

Von C. A. GROB*

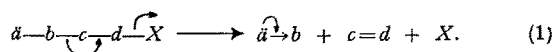
Die Verknüpfung von Kohlenstoffatomen durch Additions- und Kondensationsreaktionen ist für die synthetische organische Chemie von zentraler Bedeutung und hat deshalb immer grosse Beachtung gefunden. Der umgekehrte Prozess, also die Spaltung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Einfachbindungen, ist hingegen weniger untersucht worden. Nichtsdestoweniger tragen solche Reaktionen zum Gesamtbild der organischen Chemie bei und verdienen sowohl in theoretischer als auch in praktischer Hinsicht Interesse. Die Spaltung einer C-C-Einfachbindung wird im folgenden als Fragmentierung bezeichnet, weil dabei, abgesehen von Ringöffnungen, Bruchstücke des ursprünglichen Atomgerüsts entstehen.

Da in einer C-Kette nennenswerte Polaritätsunterschiede fehlen, stehen für eine einfache Fragmentierung keine energetisch günstigen Reaktionswege zur Verfügung. Solche Spaltungen sind daher auf thermolytische Prozesse (Vercrackung) beschränkt. Von diesen in der Regel homolytisch ablaufenden Reaktionen soll hier abgesehen werden.

Treten Fragmentierungen unter relativ milden Bedingungen ein, so sind sie jeweils mit Reaktionen, an denen Heteroatome beteiligt sind, gekoppelt. Da bei diesen Reaktionen ausser C-C-Bindungen auch solche zu Heteroatomen gelöst bzw. neu gebildet werden, kann man von komplexen Fragmentierungen sprechen.

Die Zahl der Reaktionen, welche in diese Kategorie eingeordnet werden können, hat derart zugenommen, dass es gegeben erscheint, das vorliegende Tatsachenmaterial nach einfachen Gesichtspunkten zu ordnen und auf Zusammenhänge und Gesetzmässigkeiten aufmerksam zu machen. Ansätze dazu sind bereits in der Literatur verzeichnet¹, doch lassen die neuere Entwicklung der theoretischen organischen Chemie und der Zuwachs an Versuchsergebnissen weitere Verallgemeinerungen zu².

Eine grosse Zahl komplexer Fragmentierungsreaktionen kann in folgender allgemeiner Form beschrieben werden:



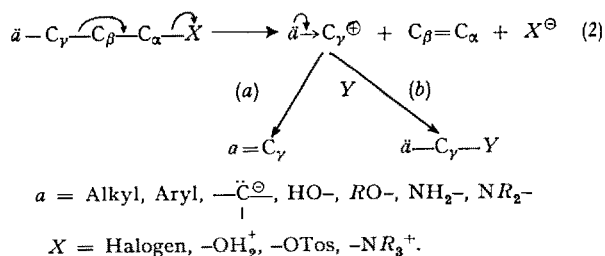
Die Symbole *a* bis *d* stellen eine Folge von Atomen dar, welche leicht Doppelbindungen ausbilden, vor allem aber Kohlenstoff, Stickstoff und Sauerstoff. Bei *X* handelt es sich um ein Atom oder eine Atomgruppe, welche leicht Anionen bilden bzw. die Elektronen der

d-*X*-Bindung ganz aufnehmen kann. *X* wird dabei den Zusammenhang mit *d* nicht verlieren, wenn es bereits doppelt oder dreifach mit *d* verbunden war. Atome oder Gruppen, welche die Funktion von *X* ausüben können, sind beispielsweise die Halogene, Ester starker Säuren wie Tosylate, $-\text{OH}_2^+$, $-\text{NR}_3^+$, $=\text{O}$, $=\text{NR}$, $\equiv\text{N}$, $-\text{CrO}_3\text{H}^3$, $-\text{Pb}(\text{OAc})_3^4$.

Der Vorgang ist in seiner allgemeinsten Form dadurch gekennzeichnet, dass die Bindungen zwischen *b* und *c* sowie zwischen *d* und *X* heterolytisch gespalten werden, wobei *X* um eine Ladungseinheit negativer, *b* entsprechend positiver wird. Zwischen *c* und *d* bildet sich, zumindest vorübergehend, eine Doppelbindung aus. Ferner ist wesentlich, dass der Prozess nur dann abläuft, wenn die auf *b* entstehende positive Ladung durch Elektronenabgabe von *a* stabilisiert werden kann, sei es durch Induktion oder Hyperkonjugation (horizontaler Pfeil), oder durch Koordination eines Elektronenpaares von *a* (gebogener Pfeil). Im letzteren Fall bildet sich zwischen *a* und *b* eine Doppelbindung aus. Gruppen, welche die Funktion von *a* übernehmen können, sind zum Beispiel Alkyl oder Aryl, $-\text{OH}$, $-\text{OR}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NR}_2$ sowie echte oder potentielle Carbanionen.

Durch Kombination von Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff sowie anderer Elemente nach dem Schema (1) lassen sich eine grosse Zahl bekannter Reaktionen formulieren⁵. Es können aber auch eine Reihe einstelligen hypothetischer Reaktionen abgeleitet werden.

In der vorliegenden Arbeit sollen nur solche Reaktionen besprochen werden, bei denen *b*, *c* und *d* von (1) Kohlenstoff darstellen, *a* aber Kohlenstoff, Sauerstoff oder Stickstoff sein kann. An Stelle von (1) tritt dann das weniger allgemeine Schema (2). Darunter ist eine Reihe von Gruppen angegeben, welche die Rolle von *a* bzw. *X* übernehmen können⁶.



Das durch die Fragmentierung entstehende kationoide Zentrum am C_γ kann nun auf zwei Arten weiter reagieren. Entweder erfolgt Koordinierung eines Elektronenpaares von *a* unter Ausbildung einer Doppelbindung

³ Fragmentierungen sind zum Beispiel bei der Chromsäureoxydation γ -verzweigter Alkohole beobachtet worden, W. A. MOSHER und F. C. WHITMORE, J. Amer. chem. Soc. 70, 2544 (1948). – W. A. MOSHER und E. O. LANGERAK, J. Amer. chem. Soc. 71, 286 (1949). – P. D. BARTLETT und J. D. COTMAN, J. Amer. chem. Soc. 72, 3095 (1950).

⁴ Eine Fragmentierung im erweiterten Sinne tritt auch bei der Bleitetra-Azetatspaltung von 1,2-Glykogen ein, siehe R. CRIEGEE, Liebigs Ann. Chem. 599, 81 (1956).

⁵ Eine Auswahl solcher Reaktionen findet sich bei C. A. GROB und W. BAUMANN, Helv. chim. Acta 38, 594 (1955).

⁶ Die Umkehrung solcher Prozesse, also eine Kondensation, ist auch denkbar und teils schon realisiert worden.

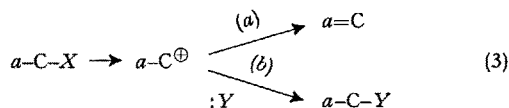
* Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

¹ R. CRIEGEE, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 665 (1935). – F. C. WHITMORE und E. E. STAHL, J. Amer. chem. Soc. 67, 2158 (1945).

² Eine etwas weniger allgemeine Deutung komplexer Fragmentierungen wurde kürzlich von uns gegeben: C. A. GROB und W. BAUMANN, Helv. chim. Acta 38, 594 (1955).

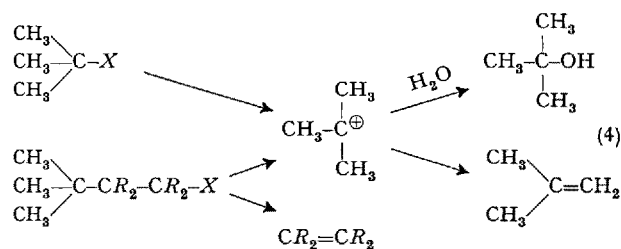
zwischen α und C_γ (Prozess (a)), oder Koordinierung eines nukleophilen Reaktionspartners Y (Prozess (b)). Der erste Prozess entspricht einer Eliminierung, der zweite einer Substitution.

Das kationische Fragment $\alpha-C^+$ führt somit zu den gleichen Endprodukten, die bei der Reaktion der um zwei gesättigte C-Atome ärmeren Verbindungen vom Typus $\alpha-C-X$ auftreten gemäss Schema (3), wobei die Symbole α und X ihre Bedeutung beibehalten.

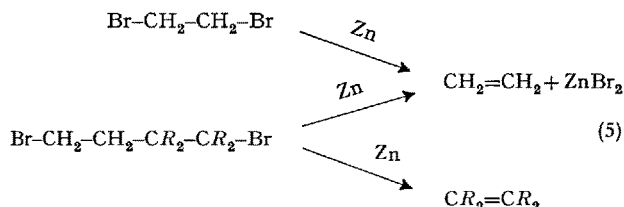


Man kann deshalb Verbindungen, welche unter Fragmentierung nach (2) reagieren, als Äthyloge der Verbindungen $\alpha-C-X$ auffassen und ihre Reaktionen, welche unter komplexer Fragmentierung verlaufen, als *äthyloge Eliminierung* bzw. *Substitution* bezeichnen. Äthyloge Verbindungen können also dieselben Reaktionsprodukte liefern, wobei die um zwei C-Atome reichere Verbindung *zusätzlich ein olefinisches Fragment abspaltet*. Im folgenden sind Substitutions- bzw. Eliminierungsreaktionen einiger einfacher Verbindungen den Reaktionen der entsprechenden äthylogen Verbindungen gegenübergestellt, wobei $X = \text{Halogen oder } -OH_2^+$.

Das Reaktionsschema (4) vereinigt die bekannten Reaktionen α -verzweigter Alkylhalogenide und Alkohole⁷ mit den ebenfalls bekannten Fragmentierungsreaktionen der entsprechenden Äthylogen⁸. Aus den bisherigen Arbeiten geht hervor, dass die Fragmentierung dann am deutlichsten hervortritt, wenn C_β in Schema (2) substituiert ist, vermutlich deshalb, weil dann die 1,2-Eliminierung von HX zurückgedrängt wird.



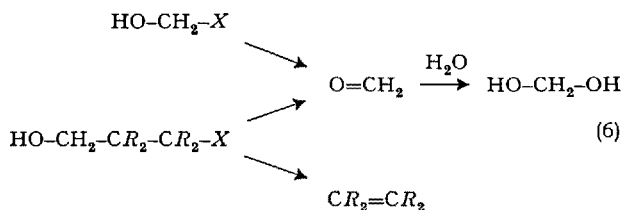
In (5) wird die bekannte 1,2-Eliminierung von Halogenen der neuerdings untersuchten 1,4-Eliminierung von Halogen unter Fragmentierung⁹ gegenübergestellt. Durch reduktive Spaltung der Kohlenstoff-Halogen-Bindung entsteht ein carbanionisches Zentrum am C_δ , welches die elektronenliefernde Rolle von α (Schema (2)) übernimmt.



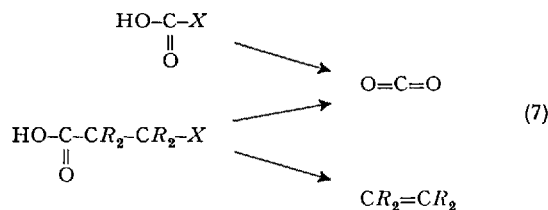
⁷ C. K. INGOLD, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry* (London 1953), S. 306, 419.

⁸ F. C. WHITMORE und E. E. STAHL, J. Amer. chem. Soc. 55, 4153 (1933); 67, 2158 (1945). – F. BROWN, T. D. DAVIES, I. DOSTROVSKY, O. J. EVANS und E. D. HUGHES, Nature 167, 987 (1951).

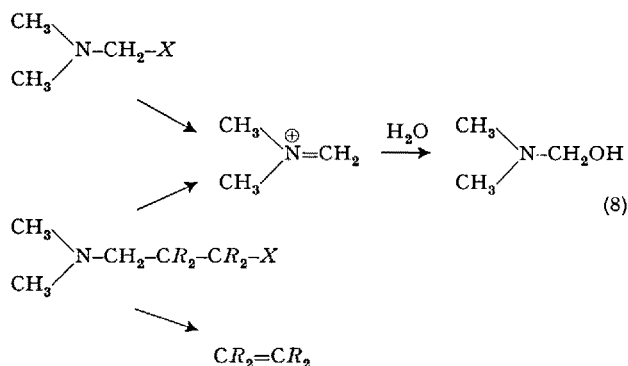
Der Zerfall der unbeständigen α -Halogenalkohole bzw. der protonierten Form von Aldehyd- und Ketonhydraten (6) ist mit der bekannten Fragmentierung der äthylogen γ -Halogenide⁹ bzw. 1,3-Glykole¹⁰ zu vergleichen.



Schema (7) zeigt die Decarboxylierung von Halogenkohlenensäuren und die entsprechende Reaktion äthyloger β -Halogensäuren¹¹, doch gilt dasselbe für die Kohlensäure selbst und für gewisse β -Oxysäuren.



In (8) wird der Zerfall der bekanntlich äusserst unbeständigen α -Halogen- bzw. α -Hydroxyamine den bei entsprechenden γ -Derivaten beobachteten Fragmentierungen¹² gegenübergestellt.



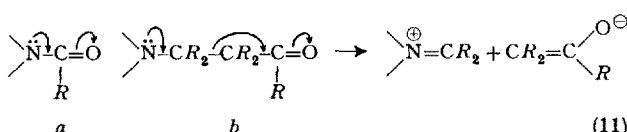
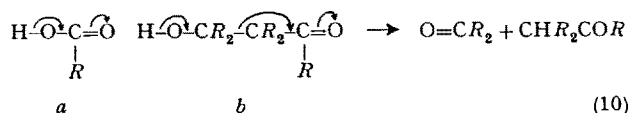
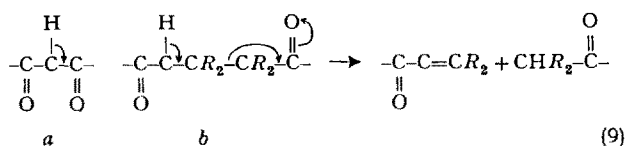
Eine formale äthyloge Beziehung besteht zwischen einem 1,3- und einem 1,5-Diketon (9a, 9b), einer Karbonsäure und einem β -Hydroxyketon (10a, 10b), einem Säureamid und einem β -Aminoketon (11a, 11b). Im Sinne der Äthylogie entsprechende Vorgänge wären dann die Enolisierung von (9a) und die Retro-Michael-Reaktion (9b); Ionisierung der Karbonsäure (10a) und die Retro-Aldol-Reaktion (10b); die extreme Polarisierung einer Amidgruppe (11a) und eine Retro-Mannich-Reaktion (11b).

⁹ Zum Beispiel: S. SEARLES und M. J. GORTATOWSKI, J. Amer. chem. Soc. 75, 3030 (1953). – R. LUKEŠ und J. PLEŠEK, Chem. Listy 49, 1826 (1955).

¹⁰ A. SLAWJANOW, Chem. Zentr. 1907, II, 134. – J. ENGLISH und F. V. BRUTCHER, J. Amer. chem. Soc. 74, 4279 (1952). – H. E. ZIMMERMANN und J. ENGLISH, J. Amer. chem. Soc. 76, 2285 (1954).

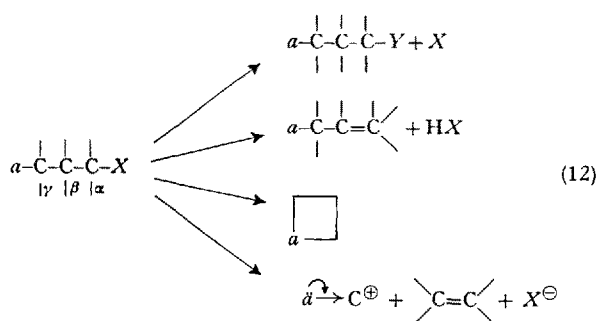
¹¹ Zum Beispiel: E. GROVENSTEIN und D. E. LEE, J. Amer. chem. Soc. 75, 2639 (1953). – S. J. CRISTOL und W. P. NORRIS, J. Amer. chem. Soc. 75, 2645 (1953).

¹² D. W. ADAMSON, Nature 164, 500 (1949). – E. M. GIBBS und T. A. HENRY, J. chem. Soc. 1939, 240, 1294.



Da aber in diesen Fällen die Gruppe $X (=O)$ trotz Übernahme eines bindenden Elektronenpaares das Molekül nicht verlässt, kann es nicht zu einer äthylogenen Substitution oder Eliminierung kommen.

Die Reaktionen der einfachen Systeme $a-C-X$ in (4) bis (8) verlaufen durchwegs leichter und einheitlicher als die der entsprechenden, unter komplexer Fragmentierung reagierenden Systeme $a-C-C-C-X$. Es ist nun ein wesentlicher Punkt dieser Betrachtungsweise, dass die äthylogenen Substitutions- und Eliminierungsreaktionen nur *Reaktionsmöglichkeiten* darstellen, welche infolge konkurrierender Reaktionen nicht immer zur Beobachtung gelangen. So sind sie häufig zum Teil oder ganz durch einfache Reaktionen überdeckt, wie die direkte nukleophile Substitution von X oder die 1,2-Eliminierung von HX , falls sich am β -Kohlenstoffatom noch Wasserstoff befindet, und in gewissen Fällen ($a = -OH$, $-NHR$) durch Vierringbildung (Schema XII).



Es lässt sich aber bereits feststellen, dass die relativen Anteile der möglichen Reaktionen von den Reaktionsbedingungen, dem Substitutionsgrad der Kette und von der räumlichen Anordnung letzterer abhängen. Für jeden der möglichen Reaktionswege gibt es optimale Bedingungen.

Zum grossen Teil unabgeklärt sind auch die Einzelheiten des Reaktionsablaufes im Falle der äthylogenen Substitution und Eliminierung, wobei es aber nahelegend wäre, die bei den niederen Äthylogenen aufgefundenen Gesetzmässigkeiten⁷ auf die unter Fragmentierung verlaufenden Prozesse zu übertragen.

So könnten die Ionisierung von X und die Fragmentierung der $C_\beta-C_\gamma$ -Bindung nacheinander erfolgen. In diesem Falle würde sich am C_α ein Carboniumion bilden, das im Sinne von (12) auf mehrere Arten weiter reagieren könnte. Die Einleitung dieses Prozesses würde dem

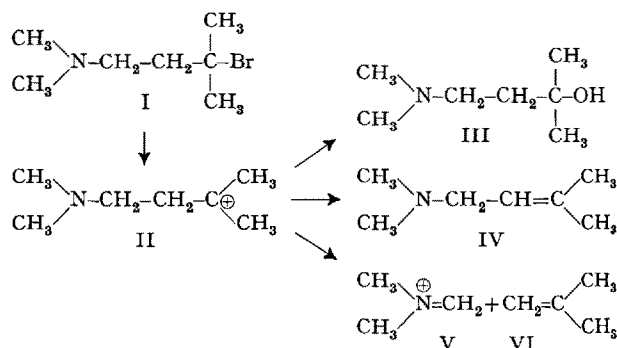
ersten Schritt einer unimolekularen Substitution (S_N1) bzw. Eliminierung ($E1$)⁷ entsprechen.

Es ist aber auch denkbar, dass die Ionisierung gleichzeitig mit der Fragmentierung der β,γ -Bindung erfolgt und durch den Nachschub von Elektronen aus der Gruppe a sogar unterstützt wird:



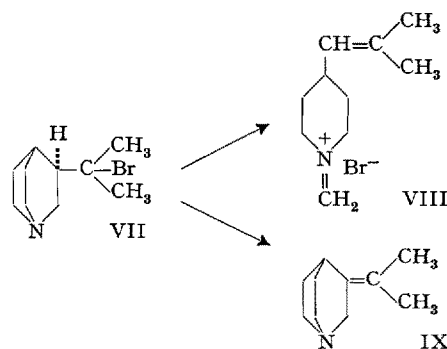
Dieser Fall würde zwei miteinander gekoppelten 1,2-Eliminierungen entsprechen. In Analogie dazu wäre ein synchroner (concerted) Mechanismus am ehesten zu erwarten, wenn die fünf beteiligten Atome und gegebenenfalls das sich beteiligende Elektronenpaar auf a in einer oder zwei Ebenen liegen würden. Auf diese Weise könnten zwei *trans*-Eliminierungen miteinander gekoppelt werden.

Obschon detaillierte Untersuchungen an äthylogenen Systemen erst in den Anfängen stehen, liegen bereits Anzeichen für das Auftreten sowohl des schrittweisen als auch des synchronen Prozesses vor¹³. Dies kann an Hand der Solvolyse folgender γ -Bromamine in wässrigem Alkohol bei 20° gezeigt werden:



So liefert das tertiäre Bromamin I etwa 50% des normalen Solvolysenproduktes III neben etwa 20% des durch 1,2-Eliminierung entstandenen Olefins IV. In diesem Falle tritt Fragmentierung zum Salz V und zu Isobuten (VI) zu etwa 30% ein. Die Produkte veranschaulichen drei Reaktionsmöglichkeiten des Carboniumions II.

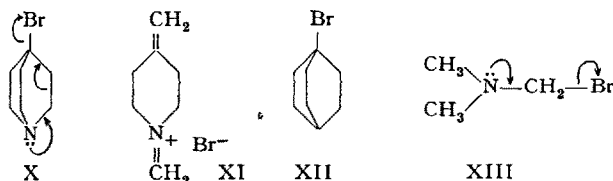
Beim Chinuclidinderivat VII tritt unter gleichen Bedingungen Fragmentierung zu VIII zu ungefähr 20% ein. Hauptreaktion ist hier eine 1,2-Eliminierung zu IX.



¹³ Unveröffentlichte Versuche von P. BRENNEN, F. OSTERMAYER und E. RENK in diesem Laboratorium.

Die Reaktionsprodukte sprechen in beiden Fällen für das Vorliegen eines schrittweisen Prozesses, was allerdings noch durch kinetische Messungen erhärtet werden muss.

Im 4-Bromchinuclidin (X) liegt nun ein System vor, in welchem Ionisierung zu einem Carboniumion sehr erschwert¹⁴ und 1,2-Eliminierung von HBr infolge Gültigkeit der Bredtschen Regel praktisch ausgeschlossen sind. Das Molekül ist also so gebaut, dass es nach einem Mehrschrittmechanismus nur schwer oder gar nicht reagieren kann. Andererseits liegen das Bromatom, das Stickstoffatom und die drei dazwischenliegenden Kohlenstoffatome derart in einer Ebene, dass zwei gekoppelte *trans*-Eliminierungen begünstigt sein sollten.

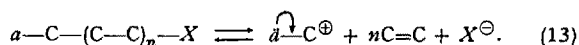


Es zeigt sich nun, dass die Verbindung X unter solvolytischen Bedingungen sehr rasch reagiert und zwar ausschliesslich unter Fragmentierung zum Piperidin-derivat XI. In 80prozentigem Äthanol ist die Spaltung nur etwa vierzigmal langsamer als die Solvolyse des sehr reaktionsfreudigen tertiären Butylbromides. In 70prozentigem Dioxan reagiert es etwa $5,5 \cdot 10^4$ mal rascher als 4-Brom-bicyclo-[2, 2, 2]-octan (XII)¹⁵, einer analog gebauten Verbindung, der aber die Voraussetzungen für eine leichte Fragmentierung fehlen. Die äthyloge Eliminierung von X ist somit zweifellos ein synchroner Prozess, bei welchem die Ionisierung des Bromatoms am Brückenkopf mit dem Abfluss der Elektronen vom Stickstoffatom gekoppelt ist. Bezeichnenderweise tritt bei Salzen von X keine Reaktion ein. Solvolysen des zu X äthylogen α -Bromamins XIII erfolgen naturgemäss noch rascher, weil dabei nur eine σ -Bindung gelöst werden muss.

Es stellt sich die Frage, ob die bei einem System, zum Beispiel den obigen γ -Halogenaminen, gefundenen Gesetzmässigkeiten auf andere äthyloge Systeme über-

tragen werden können. Sicherlich wird die Fähigkeit der Gruppe a in Schema (2), Elektronen für die Fragmentierung zur Verfügung zu stellen, eine grosse Rolle spielen. Im grossen ganzen dürften aber die gleichen Gesetzmässigkeiten gelten, da es für die Fortpflanzung von Elektronen durch molekulare Systeme nur wenige bevorzugte Mechanismen gibt.

Schliesslich wäre zu diskutieren, ob Fragmentierungen in polyäthylogenen Systemen gemäss Schema (13), wobei $n > 1$, im Bereich der Möglichkeiten liegen:



Hier sollten normale Austausch- und Eliminierungsreaktion von X im Vergleich zur komplexen Fragmentierung energetisch derart begünstigt sein, dass letztere experimentell selten nachweisbar sein dürfte. Dazu kommt, dass die stereochemischen Voraussetzungen einer solchen Reaktion, nämlich Einordnung der beteiligten Atome in bestimmte Ebenen, äusserst schwer zu erfüllen sind. Nichtsdestoweniger könnten solche Prozesse sowie ihre Umkehrung, nämlich die äthyloge Kondensation, beim enzymatischen Abbau bzw. Aufbau von Naturstoffen¹⁶ wohl eine grosse Rolle spielen.

Summary

The concept of ethylogy is introduced to correlate reactions of compounds of the type $a-C-X$ and those of their ethylogues $a-C-C-C-X$, a being a group capable of electron donation and X an electron-accepting leaving group.

Besides normal substitution and elimination of X in $a-C_{\gamma}-C_{\beta}-C_{\alpha}-X$, the latter type of compound may undergo cleavage of the $C_{\beta}-C_{\gamma}$ bond. This fragmentation produces an olefin in addition to the products also derivable from the simpler compound $a-C-X$. A number of such fragmentation reactions are reviewed.

In the case of γ -halo amines, there are indications that, depending on structure and stereochemistry, fragmentation can occur by a one-step or two-step process. It is considered likely that the duality and merging of mechanism encountered in simple systems $a-C-X$ will also prevail in the fragmentation of their ethylogues.

¹⁴ P. D. BARTLETT und L. H. KNOX, J. Amer. chem. Soc. **61**, 3184 (1939). – W. DOERING *et al.*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1008 (1953).

¹⁵ W. DOERING *et al.*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1008 (1953).

¹⁶ Zum Beispiel: Der Aufbau von Terpenen und Steroiden, L. RUZICKA, Exper. **9**, 357 (1953). – A. ESCHENMOSER, L. RUZICKA, O. JEGGER und D. ARIGONI, Helv. chim. Acta **38**, 1890 (1955). – T. T. TCHEN und K. BLOCH, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1516 (1956).