

Anwendung radioaktiver Isotope zum Studium von Reaktionsmechanismen in der organischen Chemie¹

Von H. SCHMID

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich

Zusammenfassung

Das Ziel einer Untersuchung von Reaktionsmechanismen besteht in der Schaffung eines detaillierten Bildes einer Reaktion, das die relative Lage aller beteiligten Atome als Funktion der Zeit und soweit es das Unbestimmtheitsprinzip erlaubt, das Verhalten der Elektronen wiedergibt. Erste und zurzeit häufig allein lösbare Aufgabe ist die Ermittlung des Schicksals von individuellen Atomen oder Atomgruppierungen während einer Reaktion. Die Eigenschaft von Isotopen, sich in physikalischen Merkmalen voneinander zu unterscheiden, in chemischer Hinsicht aber praktisch äquivalent zu sein, ermöglicht nun ihren Einsatz als «tracer» zur Lösung dieser Aufgabe. Der «tracer» dient also als Markierung, anhand deren gleiche Atome oder Atomgruppen verschiedenen Ursprungs differenziert werden können. Prinzipiell können als solche Indikatoren sowohl radioaktive als auch stabile Isotope eingesetzt werden. Die Fülle des Materials erfordert aber eine Beschränkung der Diskussion auf die Anwendung radioaktiver Nuclide (Tritium, Kohlenstoff-14, radioaktive Halogene). Anhand von Beispielen wird die Leistungsfähigkeit der Tracermethode bei der Untersuchung von in der organischen Chemie wichtigen Austausch- bzw. Substitutionsreaktionen, von Eliminierungsreaktionen und von für derartige Studien besonders geeigneten, mit einer Umlagerung des Kohlenstoffgerüsts einhergehenden Umsetzungen aufgezeigt. Gleichzeitig wird auf einige für die Darstel-

lung von markierten Verbindungen wichtige Punkte eingegangen und die Methode der radioaktiven Verdünnungsanalyse kurz gestreift.

Die chemische Äquivalenz der Isotope, die Grundlage der Tracermethode, ist nur qualitativ erfüllt. Der Ersatz eines bestimmten Atoms in einem Molekül durch ein Isotop kann einen beträchtlichen Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit oder der Lage eines Gleichgewichtes bewirken, wenn bei der betreffenden chemischen Reaktion die zum Isotop führende Bindung gebrochen oder neu geschaffen wird. Die Existenz eines solchen «Isotopieeffektes», dessen Größe vom Massenunterschied der Isotope abhängt und der in der Regel eine langsamere Reaktion des «schwereren» Moleküls bewirkt, kann ebenfalls, wie anhand einiger Reaktionen (Decarbonylierungen, aromatische Substitutionen) gezeigt wird, wichtige Aussagen über den Reaktionsablauf vermitteln.

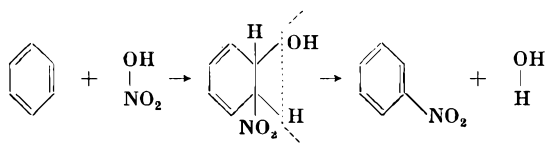
I. Einleitung

Die organische Chemie war, was ihren präparativen Zweig anbelangt, bereits um die Wende des vergangenen Jahrhunderts weit entwickelt. Die Organiker kannten einen großen Teil der heute gebräuchlichen Methoden; sie wußten, welche Ausgangsmaterialien unter welchen Bedingungen zur Gewinnung eines gewünschten Produktes umzusetzen waren. Obwohl damals der Bau der Atome und somit auch die Natur der Kräfte, welche die Atome in den Molekeln zusammenhalten, unbekannt waren, stellten die Organiker für ihre Verbindungen

¹ Zusammenfassende Artikel z. B.: F. WEYGAND und H. GRISEBACH, Die Anwendungen von Isotopen in der organischen Chemie, *Fortschr. chem. Forsch.* 3 (1954) 108; P. BEVILLARD, *Bull. Soc. Chim. France* 1954, D. 40, D. 55.-; J. G. BURR, *Tracer Applications for the Study of Organic Reactions*, Interscience Publishers, New York 1957.

Strukturformeln, d. h. Modelle von Molekelstrukturen, auf; sie stützten sich dabei im wesentlichen nur auf die durch Analysen zugänglichen empirischen Formeln, gewisse Valenzregeln und stereochemische Prinzipien. Wir wissen alle, daß sich diese Vorstellungen der alten Organiker nicht nur ausgezeichnet bewährt, sondern durch die mit neu entwickelten physikalischen Methoden vorgenommenen Strukturaufklärungen eine glänzende Bestätigung gefunden haben.

Die alte Strukturlehre war aber beim Fehlen einer physikalisch begründeten Theorie der chemischen Bindung nicht in der Lage, die physikalischen Eigenschaften der Molekeln und ihre Fähigkeit, sich zu zersetzen, umzulagern und sich mit andern Molekeln zu vereinigen, abzuleiten. Wohl wußte man, daß eine Äthylenbindung die Fähigkeit zu Additionsreaktionen, ein Halogenid zu Substitutionen zeigt, usw.; das Wie und Warum mußte unbeantwortet bleiben. In der Regel war man befriedigt, wenn sich für eine Reaktionsfolge eine Serie von Strukturformeln schreiben ließ, die einen stabilen Reaktanden mit einem stabilen Produkt unter Wahrung des Prinzips der möglichst geringen Strukturänderung verbinden. Die Kenntnis der Bedeutung von radikalischen oder geladenen organischen Molekeln fehlte noch, und so wurden hypothetische Zwischenprodukte meist als neutrale, den damaligen Valenzvorstellungen gehorchende Molekel formuliert. Die Existenz vermuteter Zwischenprodukte hat man manchmal durch Abfangreaktionen nach Zugabe eines Reagens «bewiesen». Die Reaktion wird aber oft durch das hinzugefügte Reagens in andere Bahnen geleitet, und die abgefangene Verbindung stellt nicht ein Reaktionszwischenprodukt, sondern ein Nebenprodukt dar. Die Existenz nicht nachweisbarer Zwischenprodukte wurde häufig auf Grund von Analogien zu Reaktionen verwandter angesehener Systeme, die mit dem betreffenden Reagens zu einem stabilen Produkt führen, postuliert und ihre Nichtisolierbarkeit durch sehr geringe Stabilität erklärt. So hat man um 1920 für die Nitrierung von Benzol als Beispiel einer aromatischen Substitutionsreaktion, basierend auf der Analogie zu Additionsreaktionen von Olefinen, den folgenden Mechanismus vorgeschlagen:



Irgendein Beweis für die Existenz des Zwischenproduktes ließ sich nie erbringen.

Im Laufe der letzten Dezennien haben nun die Grundlagen für Untersuchungen der Mechanismen organischer Reaktionen eine wesentliche Verbesserung erfahren. Einmal haben Quantentheorie und neue atomphysikalische Vorstellungen zu einer recht kompletten Beschreibung der Moleküle und der chemischen Bindung geführt. Obwohl sich wegen mathematischer Schwierigkeiten nur

die Eigenschaften einfachster Moleküle vollständig berechnen lassen, hat die halb quantitative und qualitative Anwendung der hierbei gewonnenen Erkenntnisse auch bei komplizierten organischen Molekeln zu einem recht befriedigenden Verständnis der Molekelstruktur geführt. Weniger gut ist es mit den für chemische Reaktionen wichtigen «Übergangszuständen» bestellt, jenen energiereichen Zuständen, die Reaktanden auf ihrem Weg zu Produkten passieren müssen; sie sind ihrer außerordentlich komplizierten Strukturverhältnisse wegen einer theoretischen Untersuchung noch schwieriger zugänglich.

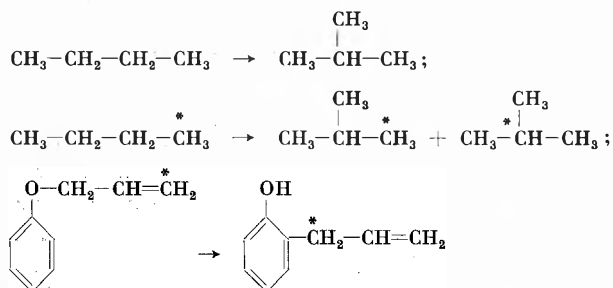
Auf der anderen Seite haben neue experimentelle Methoden dem Chemiker die Möglichkeit gegeben und ihn teilweise auch veranlaßt, sich in steigendem Maße der experimentellen Untersuchung von Reaktionsmechanismen zuzuwenden. Moderne physikalische Trenn- und Analysenverfahren führen zu einer in qualitativer und quantitativer Hinsicht viel genaueren Analyse der bei einer Reaktion auftretenden Produkte und damit zu einer weitgehenden, für die Formulierung von Mechanismen entscheidenden Klärung der strukturellen Beziehungen Reaktand-Produkt.

Die Kinetik auch komplizierterer organischer Reaktionen kann nun gemessen werden; sie ist für die Bestimmung des Mechanismus der Reaktion von größter Bedeutung und vermittelt, zusammen mit der detaillierten Stereochemie einer Reaktion, wichtige Aufschlüsse über die Übergangszustände. Die Isotope können die sich oft stellende Frage nach dem Schicksal von individuellen Atomen oder Atomgruppierungen während einer Reaktion lösen. Das Ziel all dieser Untersuchungen liegt endlich in der Schaffung eines detaillierten Bildes einer Reaktion, der die relative Lage aller beteiligten Atome der Reaktanden als Funktion der Zeit und, soweit es das Unbestimmtheitsprinzip erlaubt, das Verhalten der Elektronen wiedergibt. Dieses Ziel ist bisher wohl bei keiner organischen Reaktion ganz erreicht worden; man muß sich vorläufig mit einem mehr oder weniger groben Modell für einen Mechanismus begnügen, das in anschaulicher Weise die experimentell bestimmten Fakten zu «erklären» vermag. Mit der Zeit werden aber unsere Vorstellungen über Reaktionsabläufe verfeinert werden, ihr erkenntnistheoretischer Wert wird zunehmen, und sie werden in steigendem Maße mithelfen, die Ausbeuten bei bekannten Reaktionen zu verbessern, neue Umsetzungen aufzufinden und Synthesen «nach Maß» zu ermöglichen.

II. Die Tracer-Methode

Isotope haben bekanntlich die Eigenschaft, sich in physikalischen Merkmalen zu unterscheiden, in chemischer Beziehung aber praktisch äquivalent zu sein. Dies ermöglicht ihren qualitativen Gebrauch als «tracer» zum Studium von Mechanismen; der «tracer» dient also als Markierung, anhand deren gleiche Atome oder Atomgruppierungen verschiedenen Ursprungs differenziert

werden können, d. h. er vermittelt eine für die Aufstellung von Reaktionsmechanismen unbedingt notwendige, komplette strukturelle Beziehung zwischen Reaktand und Produkt. Folgende Beispiele mögen dies erläutern: *n*-Butan gibt bei der Isomerisierung Isobutan, Phenylallyläther bei der Claisen-Umlagerung 2-Allylphenol; *n*-Butan-1-¹⁴C wird aber zu einem Gemisch von zwei isotopisomeren Isobutanen isomerisiert, und bei der Umlagerung von markiertem Allyläther wird ersichtlich, daß die Allylgruppe vom Sauerstoff an das *o*-C-Atom unter Inversion wandert:



Bei vielen organischen Reaktionen sind die Beziehungen zwischen Ausgangsmaterial und Endprodukt klar, so daß auf eine Markierung überhaupt verzichtet werden kann. Bei andern kommt man mit Substituentenmarkierung aus, also Äthyl- statt Methyl-, Crotyl- statt Allyl-, Anisyl- oder Toly- statt Phenyl- usw. Allerdings besteht dabei die Gefahr, daß die Substituenten durch ihre elektronischen und sterischen Effekte die Reaktion beeinflussen oder gar selbst an der Reaktion teilnehmen.

Für Wasserstoff schließlich existiert überhaupt kein Ersatz mit ungefähr denselben Eigenschaften, und Chlor oder Jod sind sicher kein guter Ersatz für Brom. Isotopenmarkierung vermeidet praktisch all diese Schwierigkeiten, abgesehen davon, daß es immer gut ist, möglichst einfache Systeme zu untersuchen. Und schließlich gibt es eine Anzahl von Reaktionen, wo die strukturelle Beziehung zwischen Reaktand und Produkt überhaupt nur durch Isotopenmarkierung hergestellt werden kann, wie bei der säurekatalytischen Spaltung von Benzoylameisensäure in Kohlenmonoxyd und Benzoesäure:



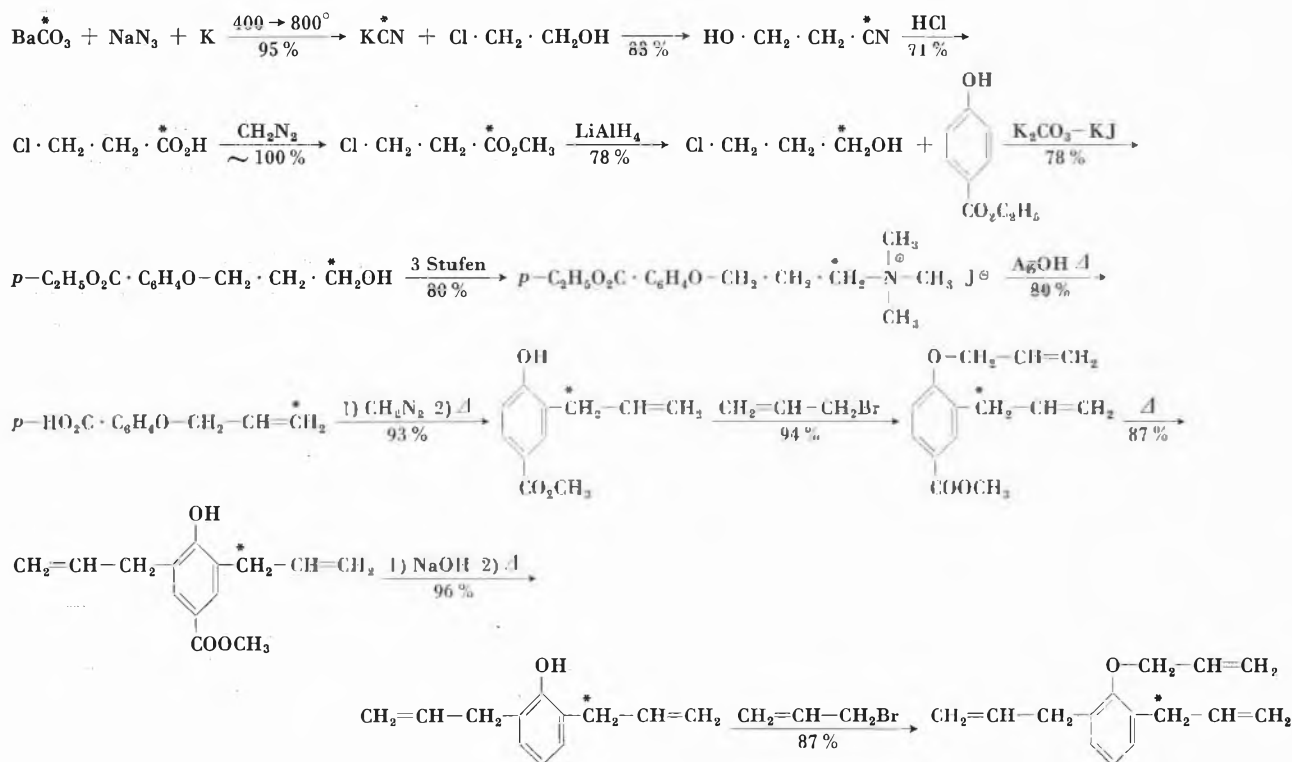
Sollen jedoch sterische und elektronische Beeinflussung der betreffenden Reaktionen studiert werden, so ist selbstverständlich die Methode der Substituentenmarkierung zu verwenden.

Tracer-Studien erfordern die *Synthese*² spezifisch markierter organischer Verbindungen.

Die Wahl des Tracers – sofern eine solche überhaupt möglich ist – hängt von Faktoren wie Zugänglichkeit, Halbwertszeit (im Falle von radioaktiven Isotopen), Stabilität der Markierung, notwendige Verdünnung, zur Verfügung stehende Meßmethode usw. ab. Die Synthese selbst, die sich in erster Linie nach dem Ort der Markierung zu richten hat, sollte so einfach und kurz

² Vgl. H. R. V. ARNSTEIN und R. BENTLEY, *Quart. Rev.* 4 (1950) 172; S. L. THOMAS und H. S. TURNER, *ibid.* 7 (1953) 407; A. MURRAY und D. L. WILLIAMS, *Organic Syntheses with Isotopes*, Parts I, II, Interscience Publishers, New York 1958; F. WEYGAND und H. SIMON in *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl), Band IV/2, S. 539, Verlag Thieme, Stuttgart 1955.

Synthese von 2-[a-¹⁴C]-6-Diallylphenyl-allyl-äther



wie möglich sein und nur eindeutige, womöglich schon isotopisch getestete und mit guten Ausbeuten verlaufende Stufen einschließen. Da die Synthesen meistens im mikropräparativen Maßstab (mM-Skala) ausgeführt werden, ist die experimentelle Technik zu verfeinern und sind häufig neue Reagenzien und unorthodoxe Methoden zu verwenden; gasförmige Stoffe werden in Hochvakuumapparaturen manipuliert. Isotoper Kohlenstoff liegt meistens als BaCO_3 vor. Seine Umwandlung in nützliche isotopensubstituierte Zwischenprodukte, wie KCN , CH_3J , CH_3OH , HCOOH , $\text{CH}\equiv\text{CH}$, CH_3COOH u. a. m., stellten für den Organiker reizvolle Probleme dar, die inzwischen gelöst worden sind. Methanol z. B. wird durch LiAlH_4 -Reduktion von $^*\text{CO}_2$ und Essigsäure durch Carboxylierung von Methylmagnesiumbromid hergestellt. Manchmal erfordert aber die Herstellung eines geeigneten isotopensubstituierten Ausgangsmaterials viel Arbeit, wie die nachfolgende 17stufige Synthese des für die Untersuchung der *p*-Claisen-Umlagerung benötigten 2- $[\alpha\text{-}^{14}\text{C}]$ -6-Diallyl-phenyl-allyläthers³ zeigt.

Bei solch langen Synthesen wird man auf möglichst hohe radiochemische Ausbeuten achten. Die radiochemische Ausbeute läßt sich erhöhen, wenn jede Stufe mit nichtmarkiertem Material «ausgewaschen» wird. Die markierte Verbindung wird allerdings dadurch isotopisch verdünnt. Bei der Planung der Synthese ist darauf Rücksicht zu nehmen und mit einer geeignet hohen Isotopenkonzentration zu beginnen. Für mechanistische Untersuchungen dürfen ausschließlich nicht nur chemisch, sondern auch isotopisch reine Verbindungen verwendet werden. Der Isotopengehalt muß also konstant bleiben, wenn die markierte Verbindung multiplen Trennprozessen (fraktionierte Destillation und Kristallisation, Chromatographie, Papierchromatographie, Gegenstromverteilung usw.) unterworfen wird.

Häufig wird es notwendig sein, zur Lokalisierung des Isotops (und Reinheitsprüfung) die synthetisierte Substanz abzubauen. Die Zuverlässigkeit der *Abbaureaktionen* soll bekannt sein oder ist experimentell gesondert zu überprüfen.

Zur Lokalisierung der Isotopenverteilung in den Reaktionsprodukten sind diese ebenfalls in isotopisch reiner Form zu gewinnen und nachher abzubauen. Zu achten ist auf aufgehende Isotopenbilanz, d. h. die Summe der Isotopengehalte der Fragmente soll innerhalb der Fehlergrenze mit demjenigen

³ W. HÄEGELE und H. SCHMID, *Helv. Chim. Acta* 41 (1958) 657.

der ganzen Verbindung übereinstimmen. Beispiele für Abbaureaktionen werden später gegeben.

Beachtet man die erwähnten Punkte und vergewissert man sich von der Konstanz der Isotopensubstitution im Reaktanden (keine unerwünschten Austausch- oder Verteilungsreaktionen), so liefert die Tracer-Methode sehr zuverlässige Resultate, wenn zugleich allfällige Isotopie-Effekte berücksichtigt werden (siehe Abschnitt IV).

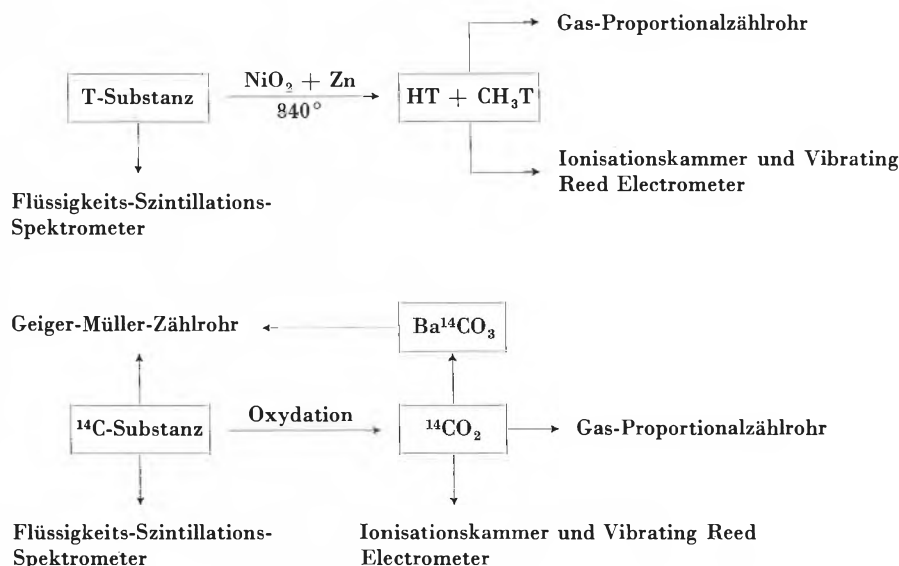
III. Radioaktive Tracer

Als Tracer werden sowohl stabile wie radioaktive Isotope eingesetzt. Der Hauptunterschied besteht in der verschiedenen Meßmethodik; im übrigen ergänzen sie sich ausgezeichnet. Die folgenden Ausführungen müssen sich der Fülle des Materials wegen im wesentlichen auf die radioaktiven Nuclide beschränken.

Die nachfolgende Zusammenstellung orientiert über die wichtigsten radioaktiven Tracer-Elemente und ihre Eigenschaften.

Isotop	Halbwertszeit	Strahlenart	Maximale β -Energie in MeV	γ -Energie in MeV
^3H (T)	12 y	β^-	0,018	—
^{14}C	5568 y	β^-	0,155	—
^{35}S	87,1 d	β^-	0,167	—
^{36}Cl	$4 \cdot 10^5$ y	β^-	0,714	—
^{82}Br	35,9 h	β^-, γ	0,465	0,5 bis 1,3
^{131}I	8,0 d	β^-, γ	0,25 bis 0,8	0,3 bis 0,6

Die beiden für die organische Chemie wichtigsten Isotope, ^{14}C und T, sind durch sehr große Halbwertszeiten charakterisiert, senden aber sehr weiche β -Strahlung aus, was ihre analytische Bestimmung erschwert; die

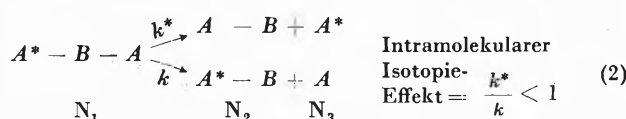
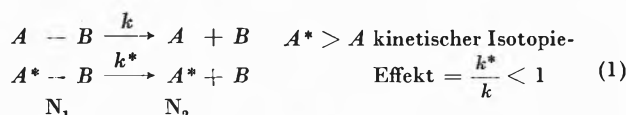


mit der Messung zusammenhängenden Probleme dürfen aber heute, auch für relativ kleine Aktivitäten, als gelöst betrachtet werden. Die wichtigsten Meßmethoden sind nachstehend aufgeführt; bezüglich Einzelheiten muß auf die umfangreiche Spezialliteratur verwiesen werden⁴.

³⁵S-haltige Substanzen werden entweder direkt durch Flüssigkeits-Spektrometrie oder nach Umwandlung in Ba³⁵SO₄ unter einem Geiger-Müller-Zählrohr gemessen. Die Szintillations-Spektrometrie übertrifft in der Empfindlichkeit alle Gaszählverfahren, die in dieser Hinsicht den andern Methoden sehr stark überlegen sind. Die Messung der radioaktiven Halogen enthaltenden Verbindungen bietet ihrer durchdringenden Strahlung zufolge keine Schwierigkeiten.

IV. Isotopie-Effekte⁵

Wenn in einem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt einer Reaktion eine Bindung gelöst wird, so wird die Reaktionsgeschwindigkeit herabgesetzt, sobald an der betreffenden Bindung ein schwereres Isotop beteiligt ist. Der Effekt ist um so größer, je mehr das Massenverhältnis des Isotops von 1 verschieden ist. Man bezeichnet dieses Phänomen als primären Isotopie-Effekt und unterscheidet zwischen einem *intermolekularen* oder *kinetischen* und einem *intramolekularen* Effekt, die z. B. in den nachfolgenden irreversiblen Reaktionssystemen wie folgt definiert sind (k, k^* : spezifische Geschwindigkeiten erster Ordnung):



Zur Bestimmung des intramolekularen Effektes wird die Reaktion bis zur Vollständigkeit ausgeführt. Wenn $N_1(0)$ die molare Radioaktivität des Ausgangsmaterials zur Zeit 0 und $N_2(\infty)$, $N_3(\infty)$ die molaren Aktivitäten der betreffenden Molekelspezies nach vollständigem Umsatz ($t \rightarrow \infty$) bedeuten, so folgt:

$$\frac{k^*}{k} = \frac{N_3(\infty)}{N_2(\infty)} = \frac{N_1(0)}{N_2(\infty)} - 1 = \frac{N_3(\infty)}{N_1(0) - N_3(\infty)}$$

Bei ¹²C-¹⁴C-Bindungen beträgt der intramolekulare Isotopie-Effekt $\sim 0,96$.

⁴ z. B. H. SIMON, H. DANIEL und J. F. KLEBE, *Angew. Chem.* 71 (1959) 303; H. W. SCHARPENSEEL, *ibid.* 71 (1959) 640, und die dort angegebene Literatur.

⁵ J. BIGEISEN, *Science* 110 (1949) 14, 149; *J. Chem. Physics* 17 (1949) 675; *Ann. Rev. Nuclear Sci.* 2 (1953) 221; L. MELANDER, *Ark. Kemi* 2 (1950) 211; K. B. WIBERG, *Chem. Rev.* 55 (1955) 713; G. A. ROPP, *Nucleonics* 10, Nr. 10 (1952) 22; V. GOLD und D. P. N. SATCHEL, *Quart. Rev.* 9 (1955) 51.

Der intermolekulare Isotopeneffekt für das Reaktionssystem (1) läßt sich wie folgt bestimmen⁶: Für die homokompetitiven Reaktionen erster Ordnung in (1) erhält man ohne weiteres

$$f = 1 - e^{-kt} = \text{zur Zeit } t \text{ umgesetzter Bruchteil der nicht radioaktiven Moleküle;}$$

$$f^* = 1 - e^{-k^*t} = \text{zur Zeit } t \text{ umgesetzter Bruchteil der radioaktiven Moleküle.}$$

Da das markierte Material in sehr kleiner Konzentration vorliegt, folgt:

$$R = \frac{1 - e^{-k^*t}}{1 - e^{-kt}} = \frac{N_2(t)}{N_1(0)}, \quad (3)$$

wobei $N_1(0)$ die molare Aktivität des Reaktanden zur Zeit $t = 0$ und $N_2(t)$ die molare Aktivität des kumulativen Produktes zur Zeit $t = t$ bedeuten. In Abb. 1 ist

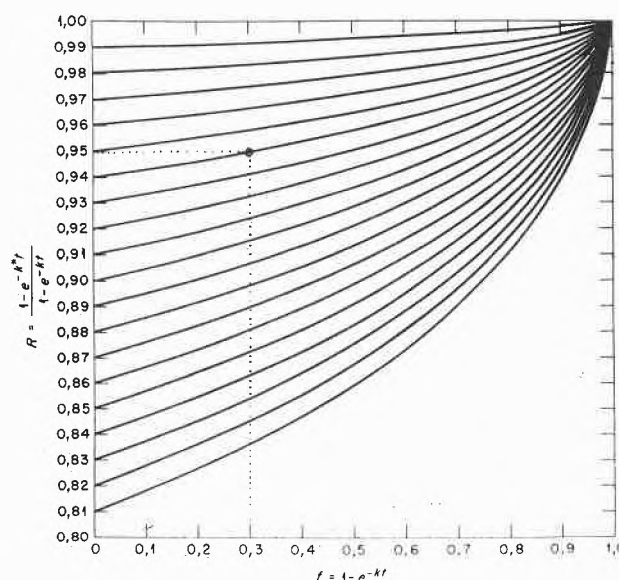


Abb. 1

R gegen f für $\frac{k^*}{k}$ -Werte von 0,81 bis 0,99, den ¹⁴C-Isotopie-Effekt-Bereich, aufgetragen. Bei einem Umsatz z. B. von 30% und einem ermittelten $R = 0,95$ erhält man für den intermolaren Effekt $\frac{k^*}{k} = 0,94$, d. h. eine ¹⁴C-Bindung reagiert nur um wenige Prozent langsamer als eine ¹²C-Bindung. In Abb. 2 ist R gegen 99,0 bis 99,9% Umsatz für große Isotopeneffekte aufgetragen. Man erkennt daraus, daß bei einem für T charakteristischen Isotopie-Effekt von 0,05, nachdem 99,9% aller inaktiven Moleküle reagiert haben, ($f = 0,999$) nur 29% der Tritium-markierten Moleküle abreagiert haben; ein sehr deutliches «Nachhinken» der markierten Verbindung! Bei Tracer-Reaktionen, besonders bei Ab-

⁶ C. J. COLLINS und M. H. LIETZKE: Herrn Dr. COLLINS sei für die Zusendung des noch nicht veröffentlichten Manuskriptes bestens gedankt. Anmerkung bei der Korrektur: Die Arbeit ist inzwischen in *J. Amer. Chem. Soc.* 81 (1959) 5379 erschienen.

baureaktionen, ist daher stets ein vollständiger Umsatz des Substrats anzustreben.

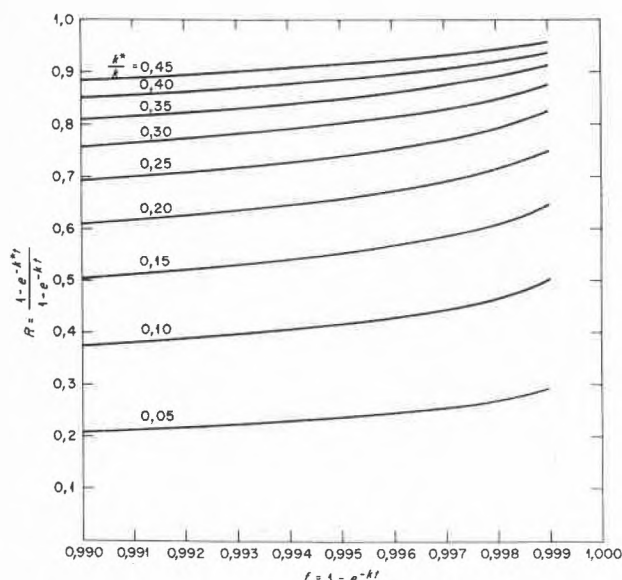


Abb. 2

Die Gleichung (3) gilt für Reaktionen erster Ordnung; für beliebige Reaktionen wird zur Bestimmung des kinetischen Isotopie-Effektes meistens die Formel von BIGEISEN⁵ verwendet.

$$\frac{k^*}{k} = \frac{\log(1 - \lambda)}{\log(1 - f)} \quad \lambda = f \cdot \frac{N_2(t)}{N_1(0)}$$

f = umgesetzter Bruchteil des (inaktiven) Substrates.

Von den physikalischen Ursachen des Isotopie-Effektes ist die wichtigste die Differenz der Nullpunktsenergien der «leichten» und «schweren» Bindung. Die leichtere Bindung hat die größere Nullpunktsenergie. Nach

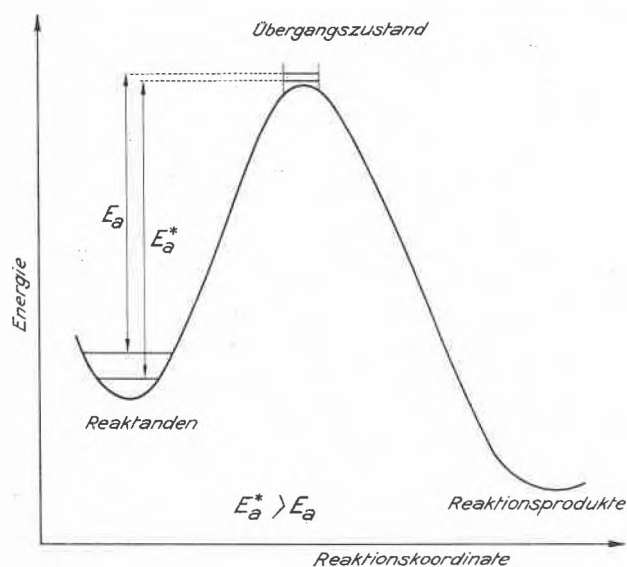


Abb. 3

der Theorie der absoluten Reaktionsgeschwindigkeit wird die Aktivierungsenergie für das Molekül mit dem schwereren Isotop größer sein als diejenige für das leichte Molekül, d. h. das erstere wird langsamer reagieren als das letztere (vgl. Abb. 3). Auf Grund dieser Theorie lassen sich die Isotopie-Effekte auch berechnen.

Bei einer über verschiedene instabile Zwischenprodukte verlaufenden Reaktion wird ein kinetischer Isotopie-Effekt natürlich nur dann beobachtet, wenn die isotopensubstituierte Bindung in einem geschwindigkeitsbestimmenden, d. h. langsamen Schritt zur Reaktion gelangt. Umgekehrt erlauben Auftreten oder Nichtauftreten eines kinetischen Isotopie-Effektes Rückschlüsse auf den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt einer Reaktion.

In der letzten Zeit sind neben den erwähnten primären Isotopie-Effekten auch kinetische Effekte bei isotopensubstituierten Verbindungen beobachtet worden, obwohl bei der Reaktion die zum Isotop führende Bindung nicht betroffen wird. Diese sekundären Isotopeneffekte sind allerdings viel kleiner als die primären.

So zeigen in α -Stellung deuterierte Tosylate und Halogenide bei Solvolysen vom S_N1 -Typus $\frac{k_H}{k_D}$ Werte von 1,1 bis 1,2, während diese Verbindungen bei bimolekularen Substitutionsreaktionen (S_N2 -Typ) keine oder schwach negative Isotopie-Effekte geben^{7,8}. Schwache, inverse Isotopie-Effekte treten auch bei Additionen an deuterierte und nichtdeuterierte Olefine auf⁹. Schon längere Zeit ist bekannt, daß der Ersatz von H gegen D oder T in β -Stellung zu einem reagierenden Zentrum (Hyperkonjugationsstellung) bei Reaktionen, die über Carboniumionen ablaufen, zu einer deutlich meßbaren Herabsetzung der Reaktionsgeschwindigkeit führt^{10,11}. So ist k_H/k_D für die

Solvolyse von $\text{CH}_3\text{-CD}_2\text{-C}(\text{Cl})(\text{CH}_3)_2$ in 80prozentigem Alkohol = 1,40, für die Acetolyse von *cis*-Cyclopentyl-2-D-toluolsulfonat = 1,22.

Auch diese sekundären kinetischen Isotopie-Effekte werden für das Studium von Reaktionsmechanismen eine große Bedeutung erlangen.

V. Inter- oder intramolekulare Natur einer Reaktion Isotopenverdünnungsanalyse

Die mechanistisch wichtige Frage nach der *inter*- oder *intramolekularen* Natur einer Reaktion läßt sich manchmal durch sogenannte «Kreuzreaktionen» beantworten. Das Vorgehen sei am spezifischen Beispiel der *para*-Claisen-Umlagerung¹² erläutert:

⁷ K. MISLOW, S. BORČIĆ und V. PRELOG, *Helv. Chim. Acta* 40 (1957) 2477.

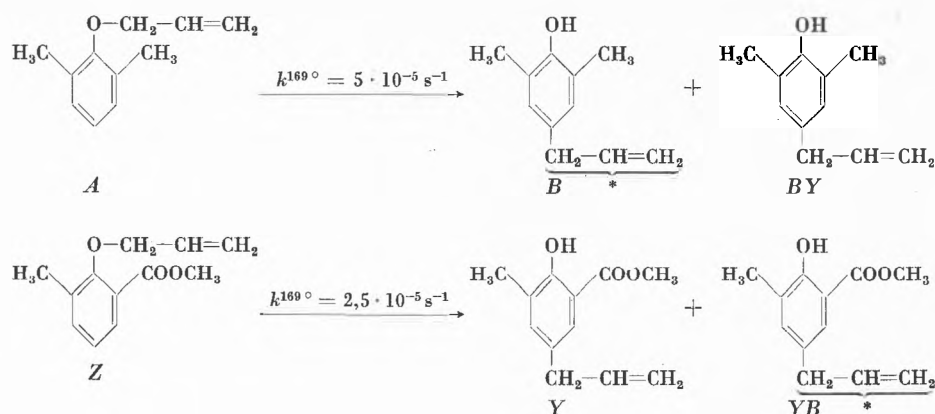
⁸ A. STREITWIESER, R. H. JAGOW, R. C. FAHEY und S. SUZUKI, *J. Amer. Chem. Soc.* 80 (1958) 2326.

⁹ D. B. DENNEY und N. TUNKEL, *Chem. & Ind.* 1959, 1383 (dort weitere Literatur).

¹⁰ E. S. LEWIS, *Tetrahedron* 5 (1959) 143.

¹¹ V. J. SHINER, *ibid.* 5 (1959) 243.

¹² H. SCHMID und K. SCHMID, *Helv. Chim. Acta* 35 (1952) 1879, 36 (1953) 489.



Die Allyläther *A* und *Z*, von denen sich jeder nach demselben Mechanismus und mit ähnlicher Geschwindigkeit umlagern muß, werden gemeinsam thermisch umgelagert. Die Produkte einer *intra*-molekularen Reaktion sind *B* und *Y*; bei *inter*-molekularer Reaktion würden daneben noch die Kreuzprodukte *BY* und *YB* gebildet, von denen das erstere chemisch mit *B* und das letztere mit *Y* identisch ist. Man braucht daher nur *Y* zu isolieren und ohne Rücksicht auf die Ausbeute rigoros zu reinigen. Die in *Y* enthaltene Aktivität, die sich auf keine Weise entfernen läßt, stellt dann ein Maß für die Menge des gebildeten Kreuzproduktes *YB*, d. h. der *inter*molekularen Reaktion, dar. (Bei «klassischen» Kreuzversuchen können vier ähnlich gebaute Produkte auftreten, deren Nachweis u. U. Schwierigkeiten bereiten und damit den Wert des Versuches in Frage stellen kann; vgl.¹³) Bei dem oben angeführten Kreuzexperiment wurde *YB* höchstens in Spuren gebildet, d. h. die *para*-Claisen-Umlagerung stellt eine intramolekular verlaufende Umlagerungsreaktion dar.

Auf ähnliche Weise läßt sich auch die An- oder Abwesenheit einer Beteiligung von Lösungsmittelmolekeln an einer Reaktion entdecken (Verwendung von isopen-substituierten Lösungsmitteln).

Schließlich sei noch die *Isotopen-Verdünnungsanalyse*¹⁴ erwähnt, die die Bestimmung einer komplexen Mischung von schwer trennbaren radioaktiv indizierten Reaktionsprodukten bekannter spezifischer Aktivität erlaubt: Man setzt einer gemessenen Menge des Produktgemisches einen gemessenen Überschuß einer bekannten oder vermuteten Komponente des Gemisches in inaktiver Form zu. Re-Isolierung und peinlichste Reinigung der zugefügten Komponente gestalten sich nun relativ einfach. Aus der spezifischen Aktivität der zurückisolierten Komponente und der durch die bekannte Aktivität des Reaktanden gegebenen spezifischen Aktivität des Produktes läßt sich seine Menge nach folgender Formel berechnen:

$$a = \frac{b}{z - 1},$$

a = mg der zu bestimmenden radioaktiven Komponente;

b = mg der zugesetzten inaktiven Komponente;

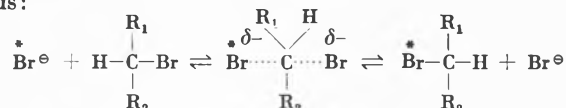
z = spezifische Aktivität der zu bestimmenden Komponente (berechnet aus der Aktivität des Reaktanden), dividiert durch die spezifische Aktivität der zurückisolierten Komponente.

Mit Hilfe dieser Methode wurde z. B. das Isomerenverhältnis bei der Substitution von Benzolderivaten analysiert.

VI. Anwendungsbeispiele

Die Anzahl der mit Hilfe von Tracern bisher ausgeführten reaktionsmechanistischen Untersuchungen ist so groß, daß hier nur wenige Illustrationsbeispiele gegeben werden können.

Zunächst seien einige *Austauschreaktionen* erwähnt, die, obwohl vor mehr als zwei Dezennien ausgeführt, in charakteristischer Weise zeigen, was hier getan werden kann. Zu dieser Zeit begann sich die Theorie der bimolekularen *S_N2*-Substitutionen herauszuschälen. Man hatte gefunden, daß optisch aktive Halogenide durch Halogenionen racemisiert werden, und als Ursache hierfür einen Halogenaustausch unter gleichzeitiger Waldenscher Umkehr angesehen. Um den kausalen Zusammenhang zwischen Austausch, d. h. Substitution, und Racemisierung, d. h. Inversion, zu beweisen, hat man einmal die Racemisierungsgeschwindigkeit von optisch aktivem α -Phenyläthylbromid und α -Brompropionsäure¹⁵ bei Gegenwart von LiBr und andererseits die Geschwindigkeit des Halogenaustausches mit LiBr* gemessen. Man fand für die Racemisierung und den Austausch innerhalb der Fehlergrenze gleiche Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung; eine starke Stütze für den *S_N2*-Mechanismus:



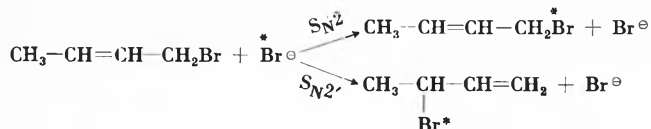
Gewisse Allylhalogenide zeigen neben den Substitutionsreaktionen vom *S_N2*-Typ noch solche, die unter gleichzeitiger Allylumlagerung verlaufen (*S_N2'*-Mechanismus). Da erstere viel rascher ablaufen, werden letztere häufig überdeckt. Die Schwierigkeit läßt sich umgehen, wenn für die *S_N2*-Substitution eine Reaktion gewählt wird, die das Allylbromid chemisch unverändert läßt¹⁶:

¹³ H. SCHMID und K. BANHOLZER, *Helv. Chim. Acta* 37 (1954) 1706.

¹⁴ z. B. S. ARONOFF, *Techniques of Radiobiochemistry*, The Iowa State College Press, Iowa 1956.

¹⁵ E. D. HUGHES, F. JULIUSBURGER, A. D. SCOTT, B. TOPLEY und J. WEISS, *J. Chem. Soc.* 1936, 1173; W. A. COWDREY, E. D. HUGHES, T. P. NEVELL und C. L. WILSON, *ibid.* 1938, 209.

¹⁶ B. D. ENGLAND und E. D. HUGHES, *Nature* 168 (1951) 1002.



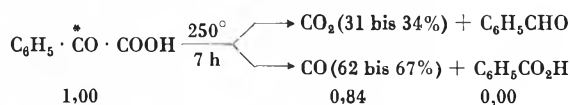
Radio-Lithiumbromid wandelt Crotylbromid in Aceton in einer Reaktion zweiter Ordnung in das Gleichgewichtsgemisch von Crotyl- und α -Methylallylbromid um, deren Geschwindigkeit der S_N2' -Reaktion entspricht; die Geschwindigkeit der S_N2 -Reaktion folgt aus der Austauschgeschwindigkeit mit Br^{*+} . Man fand, daß der bimolekulare Brom austausch (S_N2) gegenüber der bimolekularen Isomerisierung (S_N2') um 28 000 mal rascher abläuft.

Aus der Reihe der *Eliminationsreaktionen* seien Decarbonylierungen von α -Ketocarbonsäuren und ihren Estern besprochen. Die sich hierbei primär stellende Frage nach der Quelle des Kohlenmonoxyds läßt sich *nur* mit Hilfe markierter Ester lösen. Man unterscheidet thermische und säurekatalysierte Decarbonylierungen.

Den ersteren gilt ein fast «klassisches» ^{14}C -Experiment von CALVIN und LEMMON¹⁷ (aus dem Jahre 1947), das zeigt, daß Brenztraubensäure- $[\alpha\text{-}^{14}\text{C}]$ und ihr Äthylester bei 110 bis 130° inaktives CO abspalten, welches somit der Carboxyl- bzw. Carbäthoxygruppierung ent-

zu etwa 15% der α -Ketogruppierung. Die bei der Decarboxylierung gebildete Benzoesäure ist inaktiv¹⁹.

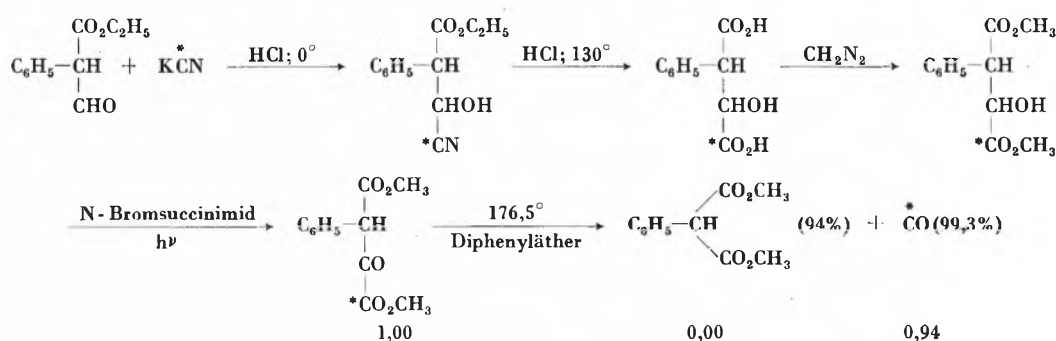
Thermische Decarbonylierung von Benzoylameisensäure- [1-¹⁴C]:



Die Reaktion verläuft daher mechanistisch uneinheitlich; vermutlich sind Radikalreaktionen dafür verantwortlich.

Ein einheitliches Verhalten bei der Decarbonylierung ist von monosubstituierten Oxalessigestern zu erwarten; diese Ester sind durch Claisen-Kondensation von Oxalestern und Carbonsäureestern $R \cdot CH_2 \cdot COOR'$ leicht zugänglich und liefern schon bei Temperaturen von 150 bis 180° neben CO monosubstituierte Malonester²⁰ in häufig sehr guter Ausbeute. Im nachfolgenden Schema ist die Synthese von Phenyl-oxalessigsäure-1-¹⁴C-dimethylester verzeichnet²¹; die übliche Oxalestersynthese kommt für die Bereitung der nur am C₁ markierten Verbindung nicht in Frage. Bei der Thermolyse des Esters bildet sich nun inaktiver Phenylmalonester und aktives CO, das somit ausschließlich vom C₁ herrührt.

Herstellung und Decarbonylierung von Phenyloxalessigsäure-1-¹⁴C-dimethylester:



stammt; die Säure liefert daneben etwa 15% CO₂. Diese Versuche ließen sich aber nicht verifizieren: Nach FREY¹⁸ geben nämlich Brenztraubensäure, Brenztraubensäure-äthyl- und -*n*-butylester beim Erhitzen unter verschiedensten Bedingungen praktisch nur CO₂ ab. Andere α -Ketoester, wie Benzoylameisensäuremethylester, sind bis zu Temperaturen von 250° und darüber stabil. Die freie Benzoylameisensäure liefert hingegen beim Erhitzen in siedendem Diphenyläther hauptsächlich CO₂; ohne Lösungsmittel resultierte CO und CO₂ im Verhältnis 2:1; bei Verwendung von Benzoylameisensäure-[1-¹⁴C] enthält das CO 84,4% der molaren Aktivität der Säure, entstammt also zu etwa 85% der Carboxyl- und

Die Decarboxylierungsreaktion zeigt ferner einen kinetischen Isotopie-Effekt $\frac{k^{14}}{k^{12}} = 0,93 \pm 0,02$ bei 151° ; d. h. die Spaltung der $^{14}\text{C}-\text{O}$ und/oder $^{14}\text{C}-^{12}\text{C}_2$ -Bindung muß in einem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion vorkommen. Auf Grund dieser und weiterer Beobachtungen (Kinetik erster Ordnung²²; Thermostabilität von substituierten Oxalessigestern und von Enolmethyläthern monosubstituierter Oxalessigsäureester u. a. m.) läßt sich der folgende Mechanismus zur Diskussion stellen²³, der die Auffassung von Z als Zwischenprodukt impliziert:

¹⁷ M. CALVIN und R. M. LEMMON, *J. Amer. Chem. Soc.* **69** (1947) 1232.

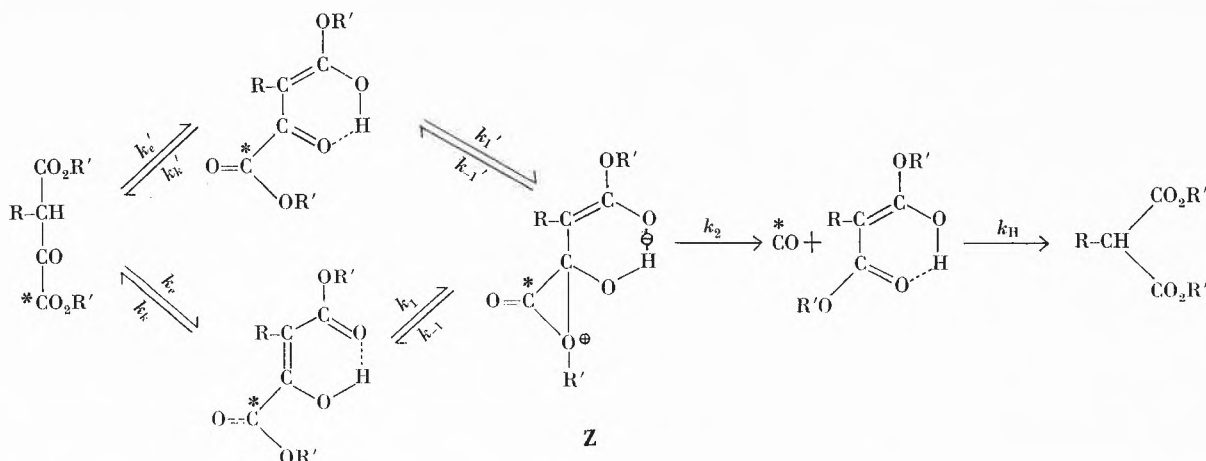
¹⁸ H. M. FREY, *Thermal Decomposition of Pyruvic Acid and its Esters Leading to CO₂*, UCRL-3358, April 1956.

¹⁹ K. BANHOLZER und H. SCHMID, *Angew. Chem.* 69 (1957) 483.

²⁰ W. WISLICZENUS, *Chem. Ber.* 27 (1894) 792; H. HENECKA, *Chemie der beta-Dicarbonylverbindungen*, S. 103 ff., Springer-Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1950.

²¹ K. BANHOLZER und H. SCHMID, *Helv. Chim. Acta* 42 (1959) 2584.

²² D. L. WATSON, *Proc. Roy. Soc. (London)* A 58 (1925) 132.



Dieses Reaktionssystem läßt sich durch die folgende kinetische Gleichung erfassen:

$$\frac{d[\text{CO}]}{dt} = \frac{K_e k_1 + K_e' k_1'}{1 + K_e + K_e'} = \frac{k_2}{k_{-1} + k_{-1}'} \cdot [\text{Oxalylester}],$$

wenn $K_e = \frac{k_e}{k_k}$; $K_e' = \frac{k_e'}{k_k'}$; $(k_e + k_k)$, $(k_e' + k_k')$ sowie

k_H groß, $\frac{d[Z]}{dt} = 0$ und $(k_{-1} + k_{-1}') \gg k_2$ sind; die Ge-

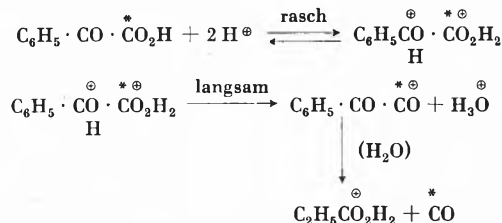
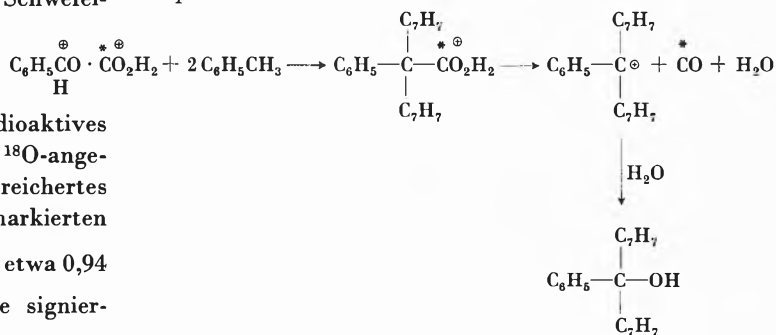
schwindigkeit der Decarbonylierung ist von erster Ordnung in bezug auf den Ester und linear proportional k_2 , der spezifischen Geschwindigkeit derjenigen Stufe, die mit einem Isotopeneffekt verbunden ist.

In bezug auf die Kohlenmonoxydabspaltung einheitlich ist auch die durch 94- bis 98prozentige Schwefelsäure bei 20° verlaufende säurekatalysierte Decarbonylierung von Benzoylameisensäure; die mit dem radioaktiven Kohlenstoff am C₁ markierte Säure liefert dabei radioaktives CO und inaktive Benzoesäure²³. Mit an ¹⁸O-angereicherter Schwefelsäure wird nicht angereichertes CO gebildet²⁴. Ferner hat man mit der C₁-markierten Säure einen kinetischen Isotopeneffekt $\frac{k^{14}}{k^{12}}$ von etwa 0,94 bis 0,97²⁵ und mit der in der α-Ketogruppe signier-

ten einen solchen von etwa 0,965²⁴ beobachtet. Diese Befunde zusammen mit den erhaltenen kinetischen Daten lassen auf den vorstehenden Mechanismus schließen²⁶.

Der erste Isotopie-Effekt beruht auf der Lösung der ¹⁴C-O-Bindung im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, der zweite vielleicht auf der Beeinflussung der Konstante des vorgelagerten Gleichgewichts.

Die Geschwindigkeit der Kohlenmonoxydabspaltung wird durch Zugabe von Toluol erhöht: Die protonisierte Benzoylameisensäure wird hierbei durch Reaktion mit Toluol²⁷ abgefangen; die resultierende Di-*p*-tolyl-phenyl-essigsäure verliert dann relativ rasch CO. Umlagerungen treten nicht ein; das CO kommt ausschließlich vom C₁²⁸:



Einen schönen Beweis für die Existenz von *transannularen* Eliminationen bietet das Studium der Solvolyse von Cyclodecyl-tosylat-¹⁴C²⁹. Dabei bildet sich u. a. *cis*-Cyclodecen, bei dem an der Doppelbindung nicht nur das C-Atom, an dem ursprünglich der Substituent haftete, sondern auch die auf der gegenüberliegenden Seite des Ringes stehenden Kohlenstoffatome beteiligt sind.

²³ K. BANHOLZER und H. SCHMID, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 548.

²⁴ G. A. ROPP, *J. Amer. Chem. Soc.* 80 (1958) 6691.

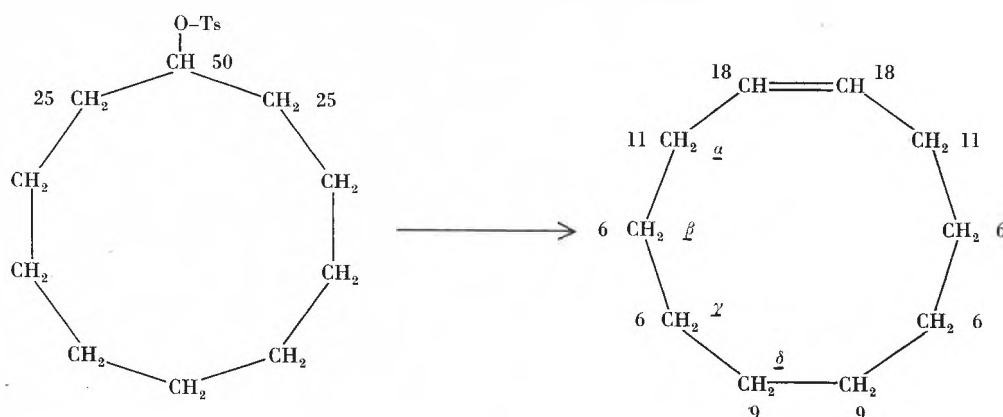
²⁵ B. FINGERMAN und R. M. LEMMON, *The Isotope Effect in the Decarbonylation of Benzoylformic Acid*, Radiation Laboratory of the University of California, Berkeley (Calif.), UCRL-8731, April 1959.

²⁶ W. W. ELLIOTT und D. L. HAMMICK, *J. Chem. Soc.* 1951, 3402.

²⁷ S. PATAI und S. DAYAGI, *J. Chem. Soc.* 1958, 3058.

²⁸ K. BANHOLZER und H. SCHMID, unveröffentlichte Versuche.

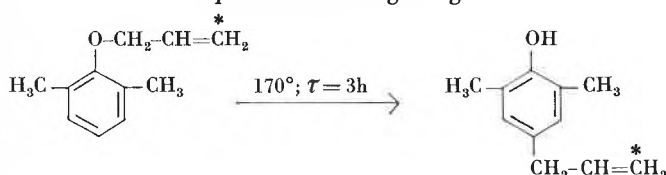
²⁹ H. J. URECH und V. PRELOG, *Helv. Chim. Acta* 40 (1957) 477.

Solvolyse von Cyclodecyl-tosylat-¹⁴C in Eisessig bei 50°:

Bei klassischem Reaktionsverlauf müßten die C-Atome der Doppelbindung je 37,5, die α -C-Atome je 12,5% der Radioaktivität besitzen. Das Minimum der Aktivität bei den β - und γ -C-Atomen zeigt, daß bei der Solvolysereaktion transannulare 1,5- und 1,6-Hydridverbindungen eine wesentliche Rolle spielen.

Besonders geeignet ist die Tracer-Methode zum Studium von *Umlagerungsmechanismen*, die das Kohlenstoffgerüst betreffen. Instruktive Beispiele hierfür stellen die schon erwähnten Claisen-Umlagerungen dar. Die Umlagerungsreaktionen sind kinetisch von erster Ordnung und – wie wir gesehen haben – intramolekular; bei der *ortho*-Umlagerung wandert der Allylrest vom Sauerstoff an die *ortho*-Stellen des Phenoxykernes unter Umklappen³⁰, bei der *para*-Umlagerung hingegen an die 4-Stellung^{30, 30a} ohne Inversion. Die *ortho*-Umlagerung läßt sich nicht nur thermisch, sondern auch durch BCl_3 -

Katalyse bei tiefer Temperatur realisieren: das radiochemische Resultat ist dasselbe, obwohl die Geschwindigkeit der Reaktion um Größenordnungen verschieden ist³¹.

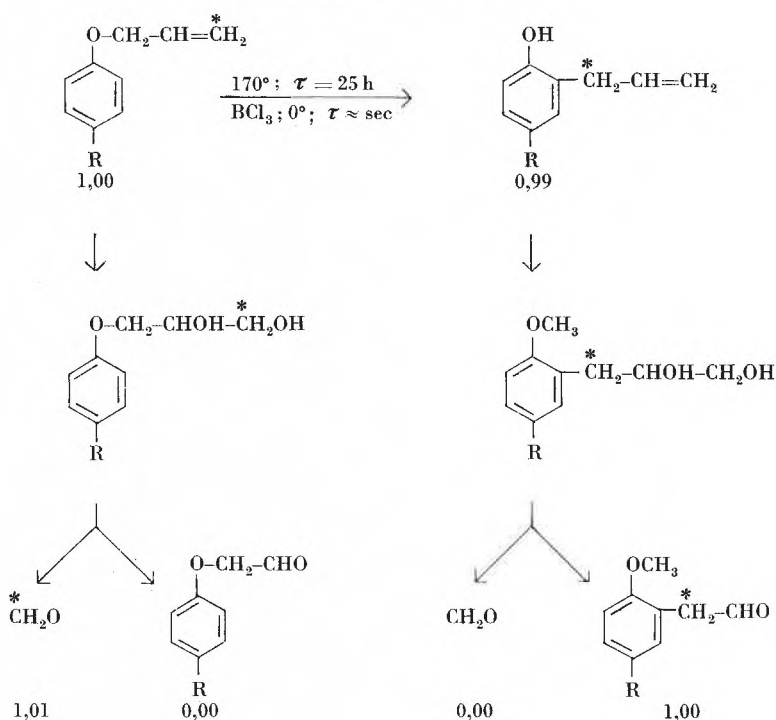
p-Claisen-Umlagerung:

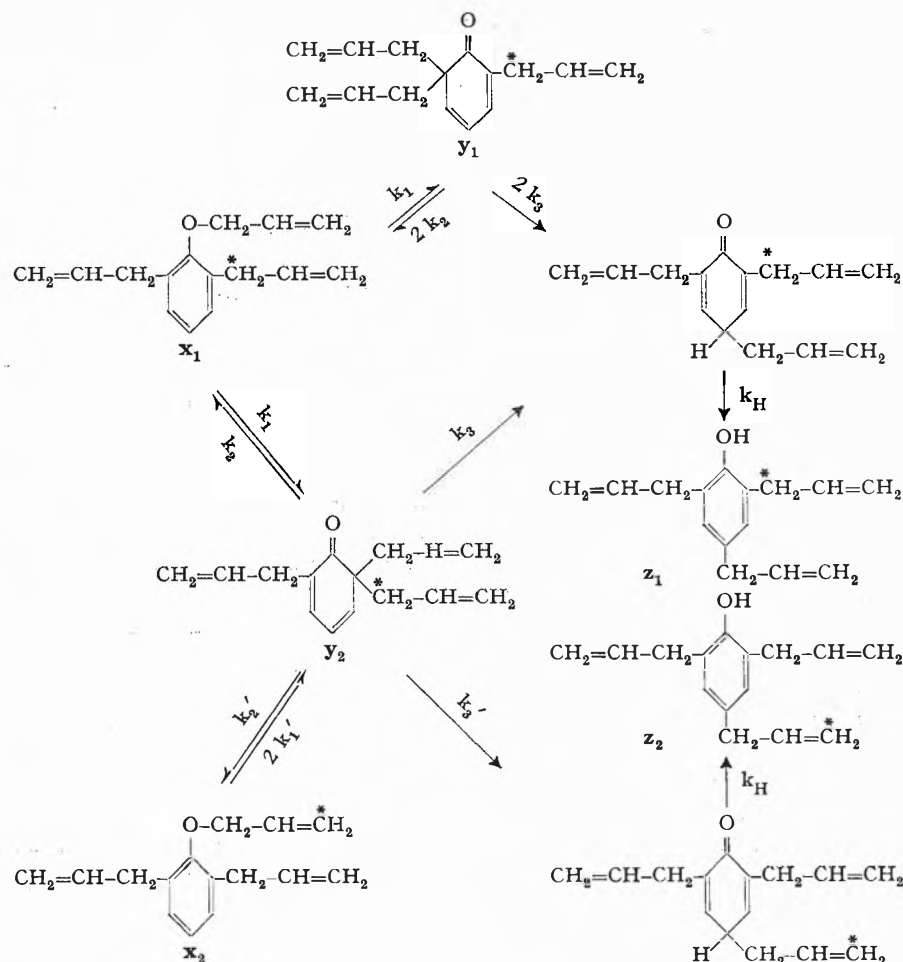
Umlagerung von 2- $[\alpha\text{-}^{14}\text{C}]$ -6-Diallylphenylallyläther (siehe nächste Seite):

³⁰ J. P. RYAN und P. R. O'CONNOR, *J. Amer. Chem. Soc.* 74 (1952) 5866; H. SCHMID und K. SCHMID, *Helv. Chim. Acta* 35 (1952) 1879.

^{30a} H. SCHMID und K. SCHMID, *Helv. Chim. Acta* 36 (1953) 489.

³¹ P. FAHRNI und H. SCHMID, unveröffentlichte Versuche.

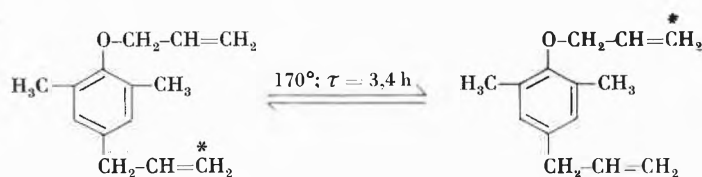
o-Claisen-Umlagerung:



Entscheidende Informationen über den Mechanismus der *para*-Claisen-Umlagerung erhielt man mit dem früher schon erwähnten 2-[α - ^{14}C]-6-Diallylphenylallyläther (x_1): Beim Erhitzen wandert – wie bei der *ortho*-Umlagerung – der O-Allylrest unter Inversion an die *ortho*-Stellung, wobei die instabilen Cyclohexadienon-Zwischenprodukte y_1 und y_2 im Verhältnis 1:1 entstehen. Durch nochmalige Umlagerung der Allylgruppe, wieder unter Inversion, entsteht aus y_1 über ein Cyclohexa-2,5-dien-1-on-Zwischenprodukt, gefolgt von rascher Enolisierung das stabile Phenol z_1 mit inaktivem 4-ständigem Allylrest, während aus y_2 sowohl z_1 wie z_2 , letzteres mit einem γ - ^{14}C -Atom im 4-ständigen Allylrest, gebildet werden. Wenn der oben aufgeführte Mechanismus quantitativ gilt, so muß bei $t \rightarrow 0$ unter Berücksichtigung des theoretisch zu erwartenden intramolekularen Isotopieeffektes $\frac{k_3'}{k_3} = 0,96$ das Verhältnis $\frac{z_2}{z_1 + z_2} = 0,24$ betragen; dieser Wert wurde auch gefunden. Weiter wurde festgestellt, daß während der Umlagerung von x_1 sich allmählich der mit x_1 isotopomere Allyläther x_2 bildet, maximal bis zu 4% des ursprünglich eingesetzten x_1 , um dann mit dem Fortschreiten der Reaktion, wie x_1 , wieder zu verschwinden. Mit andern Worten: die *o*-Claisen-Umlagerung ist reversibel,

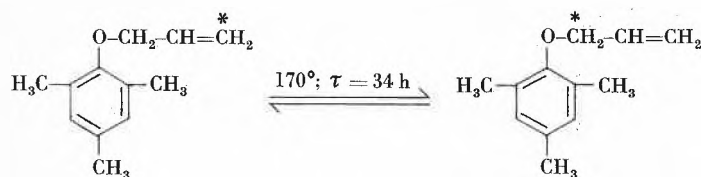
sobald an den *ortho*-Stellen keine H-Atome stehen. Da x_2 bei der Vorwärtsreaktion nur y_2 liefert, muß das Verhältnis $\frac{z_2}{z_1 + z_2}$ mit steigendem Umsatz etwas größer als 0,24 werden, was experimentell ebenfalls gefunden wurde. Durch mühevollen Arbeit ließen sich die Geschwindigkeitskonstanten für die Gleichgewichtseinstellung $x_1 \rightleftharpoons x_2$, ferner k_1 , $\frac{k_3}{k_2}$ und damit die zeitliche Zunahme von $\frac{z_2}{z_1 + z_2}$ bestimmen. Eine Diskussion der kinetischen Resultate würde aber den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

Wir wollen noch erwähnen, daß bei Phenylallyläthern, in denen sowohl die *o*- als auch die *p*-Stellungen substituiert sind, die Umlagerung vollständig reversibel wird³².



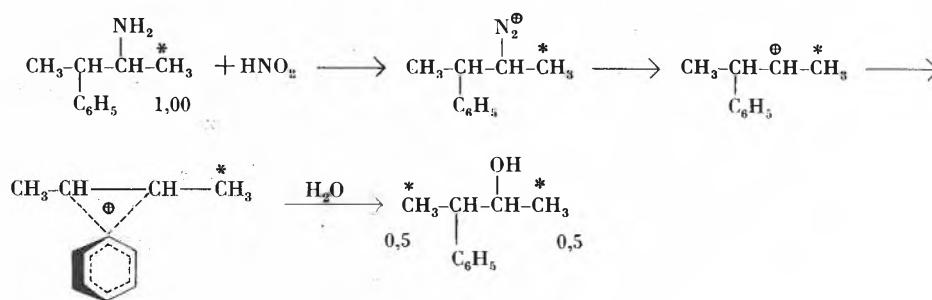
³² F. KALBERER, K. SCHMID und H. SCHMID, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 555; F. KALBERER und H. SCHMID, *ibid.* 40 (1957) 13, 255.

Ein solches reversibles System demaskiert noch eine weitere Umlagerungsmöglichkeit: Mesityl-allyläther- γ - ^{14}C lagert sich beim langen Erhitzen in ein Gleichgewichtsgemisch aus dem γ - ^{14}C - und dem α - ^{14}C -Allyläther um³³:



Der Allylrest wandert zuerst unter Umklappen an eine *ortho*-Stellung, von dort wieder unter Umklappen an die andere *ortho*-Stellung und schließlich unter nochmaliger Inversion zurück an den Sauerstoff. Da die spezifische Geschwindigkeit dieser *o-o'*-Umlagerung sehr viel kleiner ist als k_2 und k_3 , wird diese Art der Isomerisierung bei irreversibel reagierenden Phenylallyläthern nicht beobachtet.

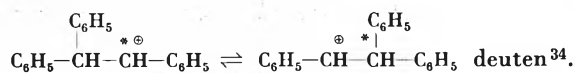
Besonders geeignet für Tracer-Untersuchungen sind Umlagerungen, die über *Carboniumionen* verlaufen. Das bei der Desaminierung von 2-Amino-3-phenylbutan-1- ^{14}C erhaltene radiochemische Resultat macht sehr wahrscheinlich, daß als instabiles Zwischenprodukt ein symmetrisches Phenoniumion auftritt^{33a}.



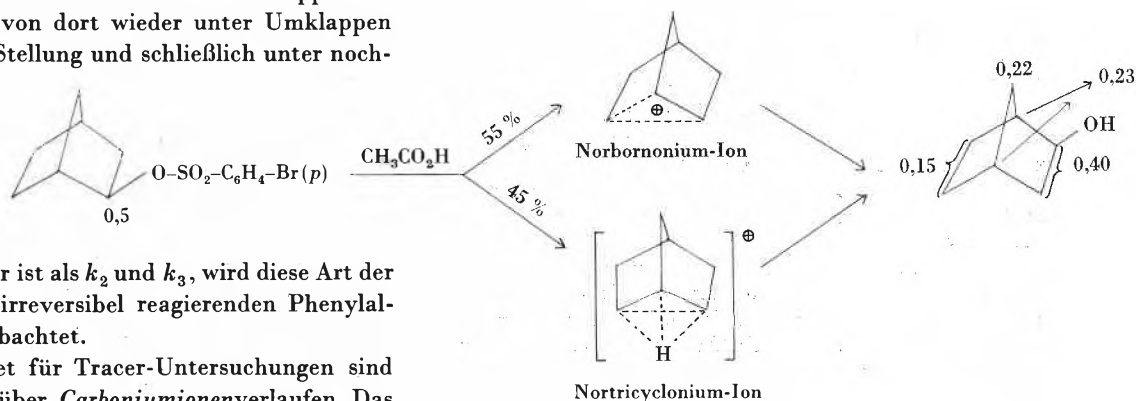
Die Tracer-Methode ist zum Nachweis solcher symmetrischer Zwischenprodukte (oder Übergangszustände) berufen.

Ähnliche Studien über die Desaminierung von 1,2,2-Triphenyl-äthylamin und die Solvolyse von Estern des 1,2,2-Triphenyl-äthanol, welche in der Kette oder in einem Ring ^{14}C substituiert sind, geben aber keine Hinweise auf die Existenz solcher Phenoniumionen; die Re-

sultate lassen sich mit dem alleinigen Dazwischentreten von im Gleichgewicht sich befindenden «klassischen» Carboniumionen



Andererseits ist die Isotopenverteilung in dem bei der Solvolyse von *exo*-Norbornyl-2,3- ^{14}C -*p*-brombenzolsulfonat erhaltenen *exo*-Norborneol suggestiv für das intermediäre Auftreten eines symmetrischen «Nortricyclonium»-Ions³⁵:



Als weiteres Beispiel unter den molekularen Umlagerungsreaktionen sei die *Isomerisierung von Alkylbenzolen* unter der Einwirkung von AlCl_3 diskutiert. Bekanntlich liefert *n*-Propylhalogenid bei der Friedel-Craftsschen Alkylierung von Benzol ein Gemisch aus *n*- und *iso*-Propylbenzol. Auf der andern Seite bleibt bei den mit Friedel-Crafts-Katalysatoren bewirkten Disproportionierungen die *n*-Propylgruppe erhalten: Aus *n*-Propylbenzol entsteht mit AlCl_3 bei 100° ein Gemisch aus

³³ P. FAHRNI und H. SCHMID, *Helv. Chim. Acta* 42 (1959) 1102.

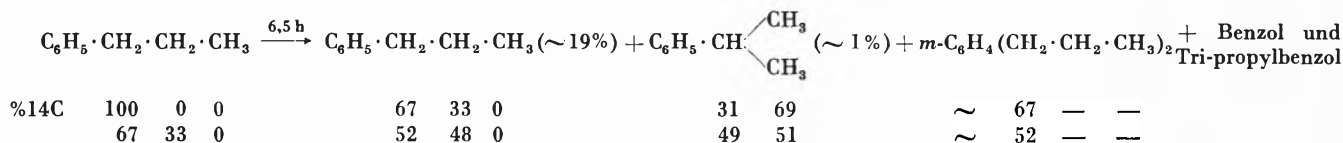
^{33a} W. A. BONNER und D. D. TANNER, *J. Amer. Chem. Soc.* 80 (1958) 1447.

³⁴ W. A. BONNER und C. J. COLLINS, *J. Amer. Chem. Soc.* 75 (1953) 5372, 5379, 77 (1955) 92, 99, 6725, 78 (1956) 5587; C. J. COLLINS, W. A. BONNER und CH. T. LESTER, *ibid.* 81 (1959) 466.

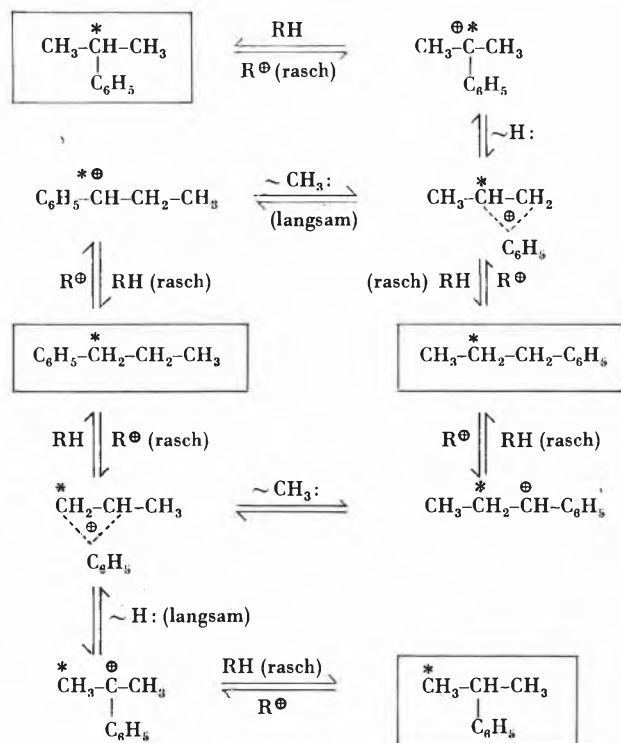
³⁵ J. D. ROBERTS, C. C. LEE und W. H. SAUNDERS, *J. Amer. Chem. Soc.* 76 (1954) 4501.

Mono- und Di-*n*-propylbenzol³⁶; *p*-Di-*n*-propylbenzol liefert ein Gemisch aus *n*-Propylbenzol, *m*-Di-*n*-propylbenzol und 1,3,5-Tri-*n*-propylbenzol³⁷. Die *n*-Propylgruppe erfährt hierbei scheinbar keine Veränderung.

Umlagerung von *n*-[α -¹⁴C]-Propylbenzol mit AlCl₃ (H₂O) bei 100°:



Nach 6½ stündigem Erhitzen besitzen die α - und β -C-Atome des zu etwa 19% noch vorhandenen *n*-Propylbenzols $\frac{2}{3}$ bzw. $\frac{1}{3}$ der Aktivität; das γ -C-Atom ist inaktiv; derselbe Wert für die α -C-Atome wird auch in der Di-propylfraktion gefunden; neben den *n*-Verbindungen bildet sich in allerdings sehr geringer Ausbeute Iso-propylbenzol mit 31% Aktivität im α - und 69% Aktivität in den β -C-Atomen; der Stoff wurde nach der Isotopenverdünnungsmethode isoliert. Bei nochmaliger AlCl₃-Behandlung des teilweise äquilibrierten *n*-Propylbenzols resultiert schließlich *n*-Propylbenzol, in dem die α - und β -C-Atome praktisch vollkommen äquilibriert sind; dasselbe trifft für das α -C-Atom und ein β -C-Atom des Iso-propylbenzols zu. ROBERTS stellt den folgenden Mechanismus für die Umlagerung zur Diskussion³⁸, die durch Abstraktion eines β -H-Atoms als Hydrid mit anchimerer Beteiligung des Phenylkerns eingeleitet wird:



Daß dabei doch eine Umlagerung des Seitenrestes eintritt, zeigen die nachfolgenden Versuche mit markiertem *n*-Propylbenzol^{38,39}:

Die Befunde an anderen Alkylbenzolen⁴⁰⁻⁴⁴ sowie die beobachtete Stabilität von Äthyl[β -¹⁴C]-benzol^{43,44} stehen damit in Einklang.

Zum Schluß sei noch kurz auf die *aromatische Substitution*⁴⁵ zurückgekommen. Es ist evident geworden, daß der eingangs erwähnte einfache Additionsmechanismus nicht zutreffen kann. Bei den üblichen Substitutionen (Nitrierung, Sulfonierung, Halogenierung usw.) handelt es sich um elektrophile Prozesse, denen häufig ein das elektrophile Agens betreffendes Gleichgewicht vorgelagert ist, bei der Nitrierung mit HNO₃-H₂SO₄ z. B.: $\text{HNO}_3 + 2 \text{H}_2\text{SO}_4 \rightleftharpoons \text{NO}_2^+ + \text{H}_3\text{O}^+ + 2 \text{HSO}_4^-$. Das Nitronium-Ion – nicht die Salpetersäure – ist die Partikel, die die eigentliche Substitution bewirkt. Für letztere hat man einen Einstufen-(A)- und einen Zweistufen-(B)-Mechanismus diskutiert, untenstehend für die Nitrierung von 6-T-*p*-Nitrotoluol formuliert; ein Zwischenprodukt läßt sich – wie gesagt – direkt nicht nachweisen.

Im Falle A müßte wegen des großen Isotopie-Effektes ($\frac{k_T}{k_H} \sim 0,05$) im T-*p*-Nitrotoluol vorzugsweise das H substituiert werden, und die molare Aktivität des gebildeten Dinitrotoluols müßte nur wenig verschieden sein von derjenigen des eingesetzten T-*p*-Nitrotoluols, da ja die T-Verbindungen in Tracer-Konzentrationen vorkommen.

Die Bildungsgeschwindigkeit für *b** und *b* im System B sind durch folgende Gleichungen gegeben ($\frac{d[Z]}{dt} = 0$):

$$\frac{d[b^*]}{dt} = k_1 \frac{k_T [B]}{k_{-1} + k_T [B]} [\text{NO}_2^+] [\text{T-Nitrotoluol}]; \text{ falls } k_T [B] \gg k_{-1} : \frac{d[b^*]}{dt} = k_1 [\text{NO}_2^+] [\text{T-Nitrotoluol}]$$

³⁸ R. M. ROBERTS und ST. G. BRANDENBERGER, *J. Amer. Chem. Soc.* 79 (1957) 5484.

³⁹ R. M. ROBERTS und J. E. DOUGLASS, *Chem. & Ind.* 1958, 1557, 1959, 926.

⁴⁰ C. D. NENITZESCU, I. NECȘOIU, A. GLATZ und M. ZALMAN, *Chem. Ber.* 92 (1959) 10.

⁴¹ R. M. ROBERTS, Y. W. HAN, C. H. SCHMID und D. A. DAVIS, *J. Amer. Chem. Soc.* 81 (1959) 640.

⁴² R. M. ROBERTS und Y. W. HAN, *Tetrahedron Letters* 6 (1959) 5.

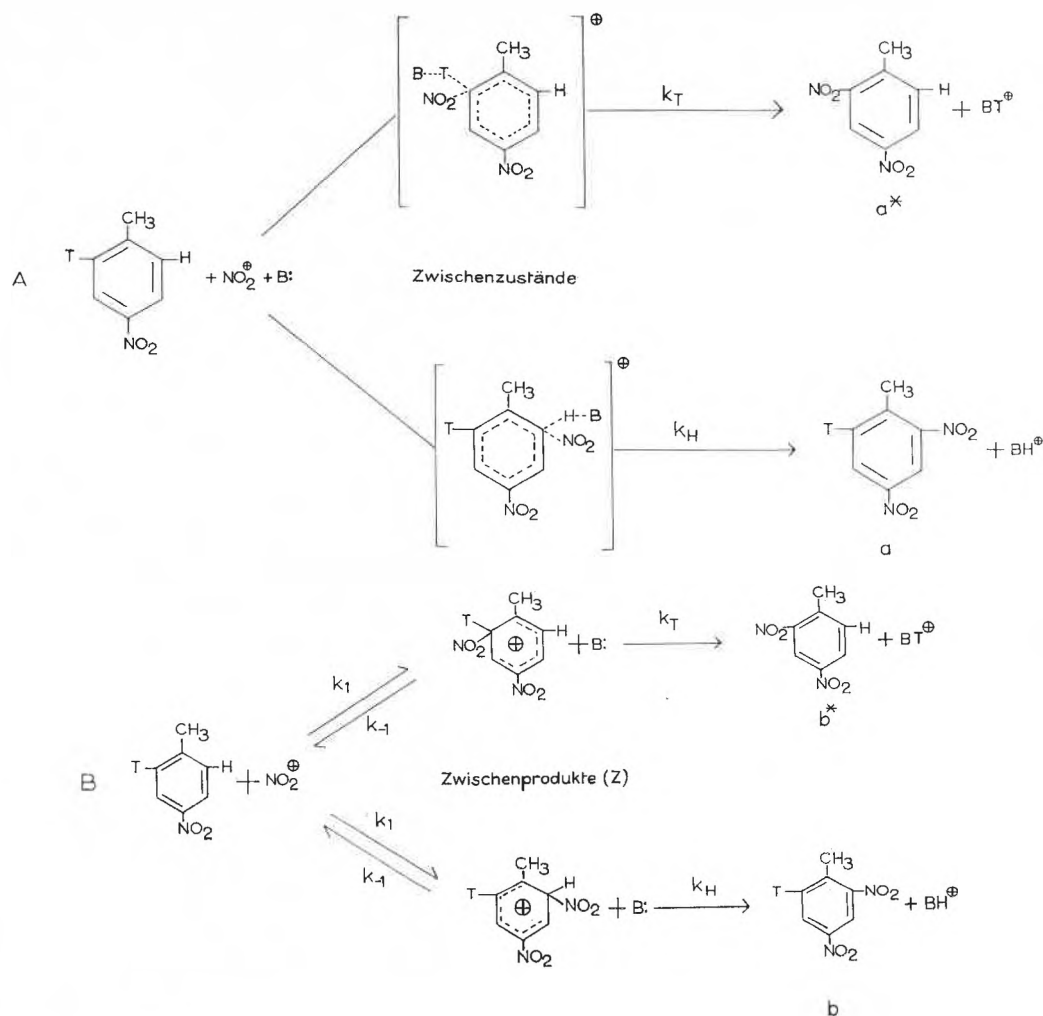
⁴³ R. M. ROBERTS, G. A. ROPP und O. K. NEVILLE, *J. Amer. Chem. Soc.* 77 (1955) 1764.

⁴⁴ R. M. ROBERTS, S. G. BRANDENBERGER und S. G. PANAYIDES, *ibid.* 80 (1958) 2507.

⁴⁵ Vgl. C. K. INGOLD, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, S. 221, Cornell University Press, Ithaca 1953.

³⁶ R. HEISE und A. TÖHL, *Liebigs Ann. Chem.* 270 (1892) 155.

³⁷ G. BADDELEY und J. KENNER, *J. Chem. Soc.* 1935, 303.



$$\frac{d[b]}{dt} = k_1 \frac{k_A[B:]}{k_{-1} + k_H[B:]} [\text{NO}_2^+] [\text{T-Nitrotoluol}]; \text{ falls } k_H[B:] \gg k_{-1}: \\ \frac{d[b]}{dt} = k_1 [\text{NO}_2^+] [\text{T-Nitrotoluol}]$$

Im Falle sehr rascher Protonen-(Tritiumionen)-Abstraktion oder eines sehr kleinen k_{-1} wird also $\frac{d[b^*]}{dt} = \frac{d[b]}{dt}$, d. h. nur die Hälfte des T-Nitrotoluols gibt aktives Dinitrotoluol, und die molare Aktivität des gebildeten Dinitrotoluols muß deshalb halb so groß sein wie diejenige des eingesetzten Nitrotoluols. Genau diesen Wert hat MELANDER⁴⁶ gefunden und damit den Zweistufenmechanismus für die Nitrierung bewiesen. Bei anderen elektrophilen aromatischen Substitutionen, z. B. der Sulfonierung und der Azokupplung, wurden aber deutliche Isotopie-Effekte beobachtet.

⁴⁶ L. MELANDER, *Nature* 163 (1949) 599; *Acta Chem. Scand.* 3 (1949) 95; *Ark. Kemi* 2 (1950) 211.

⁴⁷ H. ZOLLINGER, *Experientia* 12 (1956) 165.

Auch diese Reaktionen folgen, wie vor allem ZOLLINGER⁴⁷ gezeigt hat, dem Zweistufenmechanismus, nur ist jetzt – die obigen Symbole sinngemäß angewandt – k_{-1} mit $k_H(B)$ bzw. $k_T(B)$ vergleichbar und somit die H-Abstraktion kinetisch nicht mehr insignifikant, die Substitutionsgeschwindigkeit proportional k_H bzw.

$k_T \left(\frac{d[b^*]}{dt} < \frac{d[b]}{dt} \right)$. Die Gültigkeit des allgemeinen Mechanismus B für die aromatischen S_E -Substitutionen wurde durch eine große Zahl weiterer Beobachtungen erhärtet.

Die wenigen, aus einer Fülle von Material recht willkürlich ausgewählten Beispiele mögen zur Dokumentierung der Leistungsfähigkeit der Tracer-Technik in der Untersuchung organischer Reaktionsmechanismen genügen. Der Anwendungsbereich der jungen, verfeinerungsfähigen Methode ist nicht annähernd ausgeschöpft, und vermutlich sind noch gar nicht alle ihr innewohnenden Möglichkeiten erkannt worden; sie wird daher auch in Zukunft ein unentbehrliches Mittel zur Erforschung der dynamischen Aspekte in der organischen Chemie darstellen.