

259. Kurt H. Meyer: Zur Kenntnis der Substitutionsvorgänge.

[Aus d. Chem. Laboratorium d. Akademie d. Wissenschaften zu München.]

(Eingegangen am 1. August 1921.)

Die große und auffallende Reaktionsfähigkeit, die das Phenol vor dem Benzol auszeichnet, wurde bekanntlich von Thiele¹⁾ in seiner großen Arbeit: »Zur Kenntnis der ungesättigten Verbindungen« damit erklärt, daß das Phenol nicht als solches — als Benzolderivat —, sondern in der isomeren Ketonform reagiert. In dieser sei eine reaktionsfähige Methylengruppe enthalten, die dem Benzol fehle.

Später hat O. Dimroth²⁾ auf eine andere Erklärung hingewiesen. Er sieht in der Hydroxylgruppe eine Eintrittspforte, die dem Benzol abgeht und vermutet, daß sich z. B. bei der Kuppelungsreaktion zunächst stets unter Vermittlung der Hydroxylgruppe ätherartige Verbindungen bilden, die sich erst sekundär zu Kernsubstitutionsprodukten umlagern.

Beide Erklärungsversuche lassen sich jedoch nicht halten, sondern werden durch das Experiment widerlegt, wie ich in mehreren Arbeiten zeigen konnte. Vor allem fand ich gemeinsam mit S. Lenhardt³⁾, daß die Phenol-äther, die weder als Keton auftreten können, noch die freie Hydroxylgruppe besitzen, gegenüber Halogen, salpetriger Säure, Diazoverbindungen usw. eine ähnlich große Reaktionsfähigkeit zeigen wie die Phenole selbst. Diese Tatsache forderte den Versuch zu einer neuen, allgemeinen Erklärung heraus.

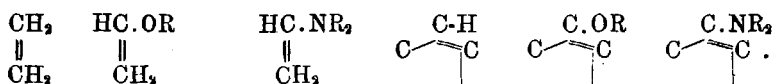
Wir fanden sie in der ganz allgemeinen Gesetzmäßigkeit, daß alle Doppelbindungen, aliphatische wie aromatische oder heterocyclisch gebundene, einfache wie konjugierte, C:C-, wie auch C:N-Bindungen, durch Eintritt der Hydroxyl-, Methoxyl-, Amino- oder Dimethylaminogruppe, eine stark erhöhte Reaktionsfähigkeit erlangen; sie werden gegenüber Diazoverbindungen, salpetriger Säure, Oxydationsmitteln, Halogen usw. »aktiviert«. Damit war das Phenol unter eine große Körperklasse, die Verbindungen mit »aktiver Doppelbindung« eingereiht.

Prüfung der Theorie der aktiven Doppelbindung.

»Wo immer wir der Gruppe: $-\text{CH}:\text{C}(\text{OR})-$ oder $-\text{CH}:\text{C}(\text{NR}_2)-$ ($\text{R} = \text{Wasserstoff oder Alkyl}$) begegnen, finden wir diese Aktivität«. Dieser damals von uns ausgesprochene Satz, der das allgemeine

¹⁾ A. 306, 129 [1899]. ²⁾ B. 41, 4012, 4016 [1908]. ³⁾ A. 398, 66 [1913].

unserer Betrachtungsweise deutlich machen sollte, ließ sich an dem einfachen Beispiel der noch unbekanntem aliphatischen Vinylamine vom Typus $H_2C:CH.NH_2$ oder $H_2C:CH.NR_2$ prüfen. Schon Vinyl-äthyl-äther zeigt, wie wir seinerzeit fanden¹⁾, eine viel höhere Reaktionsfähigkeit als das Äthylen. Noch viel deutlicher mußte sich diese Steigerung bei einem *N*-Dialkyl-vinylamin geltend machen, in welchem die Doppelbindung des Äthylens durch die Dialkylaminogruppe aktiviert ist. Es mußte sich diese Verbindung zum Äthylen und zum Äthyl-vinyl-äther so verhalten, wie das *N*-Dimethyl-anilin zum Benzol und zum Anisol:



Diese Folgerung hat sich, wie die nächstfolgende, gemeinsam mit Hrn. H. Hopff ausgeführte Arbeit zeigt, vollkommen bestätigt: wir können in dem *N*-Dimethyl-vinylamin das aliphatische Analogon des *N*-Dimethyl-anilins erblicken.

Die Bedeutung der aktivierenden Gruppen für die Substitution.

Nach unserer Auffassung beruht somit die Substitution der Phenole und Enole usw. auf einer Reaktion der Doppelbindung, vermutlich auf primärer Addition; die OH- usw.-Gruppen spielen nur die Rolle von Aktivatoren, die die Doppelbindung reaktionsfähiger machen.

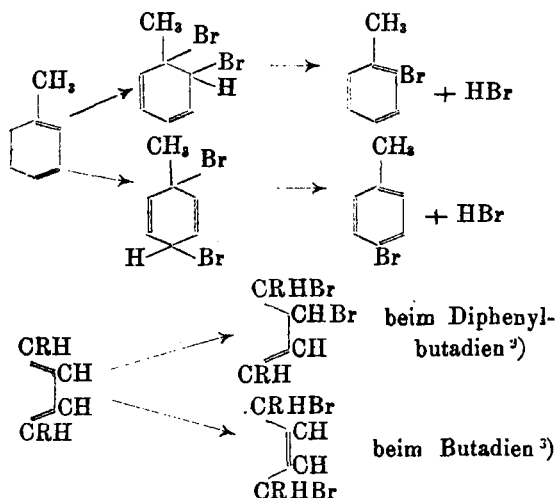
Für diese Auffassungswiese bildet die vor kurzem gefundene Kuppelungsreaktion aliphatischer Kohlenwasserstoffe²⁾ eine starke Stütze; sie zeigt, daß die Doppelbindung, falls sie genügend ungesättigt ist, zu Reaktionen im Stande ist, die als typisch nur für Phenole, Enole oder das Anilin gelten. Es war aber noch nicht gelungen, auch einen aromatischen Kohlenwasserstoff zur Kuppelung zu bringen. Diese Lücke ist nun in der übernächsten, mit Hrn. H. Tochtermann ausgeführten Arbeit ausgefüllt: Mesitylen tritt mit diazotiertem Trinitro-anilin zu einem Azofarbstoff zusammen. Benzol zeigt diese Reaktion nicht, Toluol sehr gering, Xylol deutlicher. Die Methylgruppen wirken hier also in ähnlicher Weise, wenn auch viel schwächer, wie die aktivierenden Gruppen; sie verstärken sich in *meta*-Stellung besonders stark, wie wir es ja auch von aktivierenden Gruppen untereinander kennen³⁾.

¹⁾ A. 398, 70 [1913].

²⁾ B. 52, 1468 [1919].

³⁾ Vergl. die hohe Reaktionsfähigkeit des Resorcins, des Phloroglucin-äthers, des *m*-Phenylendiamins, des *m*-Kresols usw.

Wenn wir somit annehmen, daß der Substitution eine durch aktivierende Gruppen erleichterte Addition vorausgeht, so wird damit, worauf besonders Holleman¹⁾ hingewiesen hat, der enge zwischen *ortho*- und *para*-Substitution bestehende Zusammenhang erklärt. Wir haben dabei nebeneinander 1.2- und 1.4-Addition, ähnlich wie wir es bei aliphatischen konjugierten Doppelbindungen kennen, bei denen auch je nach den Umständen 1.2- und 1.4-Addition auftreten kann:



Der Mechanismus der Kuppelungsreaktion beim Anilin.

Wenn somit das Mesitylen prinzipiell die Fähigkeit zu den gleichen Substitutionsreaktionen zeigt, wie das Phenol oder das Anilin, so würde sich daraus als nächstliegende und einfachste Folgerung ergeben, daß auch Phenol und Anilin in der gleichen Weise, nämlich nur mit ihren Doppelbindungen reagieren. Dieser einheitlichen Auffassung steht jedoch die bekannte Tatsache entgegen, daß manche Amine, insbesondere Anilin, und manche Phenole bei der Kuppelung den Diazorest zunächst an den Stickstoff bezw. Sauerstoff treten lassen, so daß Verbindungen vom Typ des Diazoaminobenzols entstehen, die sich erst sekundär zu Kernsubstitutionsprodukten umlagern. Dieser Widerspruch schwindet, sobald man annimmt, daß das Diazoaminobenzol und die verwandten Verbindungen keine notwendigen Zwischenprodukte sind, sondern daß ihre Bildung einen

¹⁾ »Die direkte Einführung von Substituenten in den Benzolkern«, Leipzig 1910, S. 476.

²⁾ Straus, B. 42, 2866 [1909].

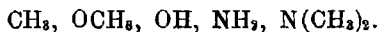
³⁾ Thiele, A. 308, 333 [1899].

Umweg darstellt, der mit dem Wesen der Kernsubstitution gar nichts zu tun hat. *p*-Amino-azobenzol entsteht nämlich keineswegs durch eine »Umlagerung« aus Diazoaminobenzol, sondern durch Einwirkung von Diazoaminobenzol selbst oder von rückgebildetem Diazoniumchlorid auf Anilin. Läßt man die »Umlagerung« des Diazoaminobenzols in Gegenwart von Dimethylanilin¹⁾ oder von *m*-Toluidin — das ebenfalls keine Diazoaminoverbindung bildet — vor sich gehen, so tritt der Diazoest direkt in das zugesetzte Amin ein.

Auch läßt sich, wie wir fanden, die Bildung von Diazoaminobenzol ganz vermeiden, wenn man leicht kuppelnde Diazoverbindungen wählt, wie z. B. diazotiertes *p*-Nitranilin, und bei stark saurer Reaktion arbeitet, so daß sich die Diazoaminoverbindung überhaupt nicht bildet; auch bei diazotiertem Anilin kann man bei richtig gewählter Acidität, z. B. in Ameisensäurer Lösung, das Diazoaminobenzol vermeiden und direkt Amino-azobenzol erhalten. Es handelt sich offenbar bei der Bildung der Diazoaminoverbindung einerseits, der Amino-azoverbindung andererseits, um zwei Reaktionen, die gar nichts miteinander zu tun haben und die sich aus der Konkurrenz der Aminogruppe und der aktiven Doppelbindung ergeben. Wird die Doppelbindung stärker aktiviert, z. B. durch Eintritt einer zweiten Amino- oder einer Methylgruppe in *meta*-Stellung (*m*-Toluidin, *m*-Phenylendiamin), so tritt Diazoaminobenzol überhaupt nicht auf, sondern der Diazoest tritt sofort in den Kern. Wenn er aber zunächst in die Seitenkette eingetreten ist, so entsteht nach unserer Meinung der Azokörper auch dann nicht durch Umlagerung, sondern genau so durch 1.2- bzw. 1.4-Addition an freies, stets sich neu bildendes Anilin, wie bei der direkten Kernsubstitution. Hiermit steht in bester Übereinstimmung, daß man zur »Umlagerung« entweder Anilin direkt zusetzt, oder bei Anwesenheit von Salzsäure oder Chlorzink arbeitet, wodurch Diazoaminobenzol zu Anilin und Benzoldiazoniumchlorid aufgespalten wird.

Weitere Wirkungen aktivierender Gruppen.

Wir glauben hiernach, daß die Kuppelung, wie auch die meisten anderen Substitutionsreaktionen der Benzolderivate als Reaktionen der Doppelbindung anzusehen sind, deren Additionsfähigkeit, deren »ungesättigter Zustand« durch die aktivierenden Gruppen gesteigert ist. Die Gruppen ordnen sich nach ihrer Wirksamkeit in folgende Reihe:



¹⁾ Goldschmidt und Bardach, B. 25, 1369 [1892].

Es lag nun nahe, zu untersuchen, ob sich diese Steigerung auch in anderer Richtung bemerkbar macht, insbesondere ob Substituenten an einer aktivierten Doppelbindung fester gebunden sind. ³

Bekanntlich ist das Halogen im ungesättigten Vinylchlorid oder im Chlor-benzol viel fester gebunden als in einem gesättigten Halogenalkyl; bei Steigerung des ungesättigten Zustandes war somit eine weitere Festigung des Substituenten zu erwarten. Vergleicht man nun die Festigkeit des Halogens, gemessen an der Geschwindigkeit der Hydrolyse durch alkoholisches Natron, in unsubstituierten oder substituierten Halogen-benzolen, so findet man in der Tat, daß mit der Erhöhung der Additionsfähigkeit eine Festigung des am Benzolring gebundenen Halogens einhergeht. Dies wird durch folgende Tabelle gezeigt, in der der Prozentteil des Halogens aufgeführt ist, der unter genau gleichen Bedingungen ($t = 180^\circ$, 2 Stdn., gleiche molare Konzentration) aus den verschiedenen Halogen-benzolen abgespalten wird.

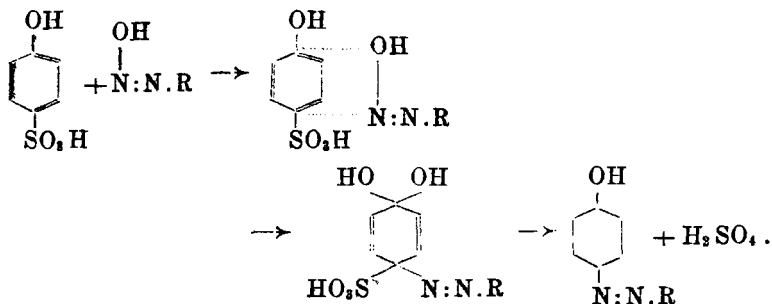
Substanz	aktivierende Gruppe	Prozente abgespaltenen Broms
Br. C ₆ H ₅	—	7
<i>para</i> -Br. C ₆ H ₄ .CH ₃	CH ₃	6.8
» -Br. C ₆ H ₄ .OCH ₃	OCH ₃	5.4
» -Br. C ₆ H ₄ .OH	OH	4.2
» -Br. C ₆ H ₄ .NH ₂	NH ₂	2.4
» -Br. C ₆ H ₄ .N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	1.5.

Man sieht, daß die Gruppen in gleicher Reihenfolge auf die Festigkeit des Halogens einwirken, wie auf die Additionsfähigkeit der Doppelbindung.

Auch die Sulfogruppe, die an eine aktive Doppelbindung gebunden ist, erscheint gefestigt. Wir konnten z. B. Mesitylen-sulfonsäure durch Erhitzen mit verd. NaOH auf 350° nicht in Mesitol überführen, während Benzol-sulfonsäure glatt unter gleichen Bedingungen zu Phenol hydrolysiert wird. Auch Phenol-sulfonsäure¹⁾ und Sulfanilsäure sind gegenüber Natronlauge äußerst widerstandsfähig.

Hiermit steht in scheinbarem Widerspruch die Leichtigkeit, mit der aus Phenol-sulfonsäuren bei manchen Reaktionen, z. B. der Kupplung und der Halogenierung, die Sulfogruppe abgespalten wird. Dies ist jedoch nur der Fall, wenn Addition an die Doppelbindung eintritt und sich intermediär ein anderes, chinoides System bildet, wie folgende Formeln zeigen:

¹⁾ F. Willson und K. H. Meyer, B. 47, 3160 [1914].



Das Gegenstück zu unserer Beobachtung über die Festigung von Halogen durch reaktionserleichternde Gruppen bildet die bekannte Erscheinung, daß additionshemmende, den ungesättigten Zustand vermindernde Gruppen, wie die Nitrogruppe usw., das Halogen auflockern.

Auch in einer anderen Richtung äußert sich die Erhöhung des ungesättigten Zustandes des Benzols durch aktivierende Gruppen, nämlich in dem Einfluß, welchen die mit aktivierenden Gruppen besetzten Benzolkerne auf die Dissoziation von Tetraaryl-hydrazinen zu Diarylstickstoffen ausüben. Nach der Vorstellung von Thiele¹⁾ hängt die Dissoziationsfähigkeit des Triphenyl-methyls ab von dem ungesättigten Charakter und den freien Partialvalenzen der Benzolringe, die die Affinität des Methan-Kohlenstoffatoms so beanspruchen, daß es ein zweites ähnlich beanspruchtes Atom nicht mehr festhalten kann. Die gleiche Überlegung gilt natürlich auch für die Dissoziation der Diarylstickstoffe: Es ist zu erwarten, daß die Dissoziation stärker wird, je deutlicher der ungesättigte Zustand der Benzolringe ausgeprägt ist. Aktivierende Gruppen vermehren in der Tat die Dissoziation, und zwar in genau der gleichen Reihenfolge wie sie die Reaktionsfähigkeit einer Doppelbindung aktivieren: Methyl wirkt schwach, Methoxyl stärker und die Dimethylaminogruppe bei weitem am stärksten²⁾.

Der Einfluß aktivierender Gruppen auf die Molekularrefraktion.

Vor einigen Jahren hat Auwers³⁾ darauf hingewiesen, daß Hydroxyl- und Alkoxygruppen, die an ein seitliches Kohlenstoffatom einer konjugierten Bindung treten, deren exaltierende Wirkung verstärken. Daraus schloß er später⁴⁾, daß sich durch das Hinzutreten

¹⁾ A. 819, 134 [1901].

²⁾ Wieland, B. 48, 1078 [1915].

³⁾ B. 44, 3515 [1911].

⁴⁾ B. 47, 1285 [1914].

dieses Sauerstoffs eine Art von konjugiertem System bildet, $\cdot\dot{C}:\dot{C}:O::$, an dessen Enden, also auch am Sauerstoff, Additionen auftreten können.

Prüft man nun den Einfluß anderer Gruppen auf die Molekularrefraktion bei konjugierten Systemen, so findet man, daß alle aktivierenden Gruppen, die an seitlichen Kohlenstoffatomen konjugierter Systeme stehen, Exaltationen geben. Die Größe dieser Exaltationen geht dem chemischen Einfluß der Gruppen völlig parallel, wie folgende Zusammenstellung der spezifischen Exaltationen einiger Verbindungen zeigt:

		aktivierende Gruppe	$E \Sigma_D$
Acrylsäure-ester ¹⁾ , $CH_2:CH.COOC_2H_5$		—	—
Crotonsäure-ester ²⁾ , $CH_3.CH:CH.COOC_2H_5$		CH_3	0.49
β -Methyl-crotonsäure-ester ³⁾ , $(CH_3)_2C:CH.COOC_2H_5$		CH_3, CH_3	0.82
β -Äthoxy-acrylsäure-ester ³⁾ , $C_2H_5O.CH:CH.COOC_2H_5$		OC_2H_5	0.98
β -Äthoxy-crotonsäure-ester ⁴⁾ , $C_2H_5O.(CH_3)C:CH.COOC_2H_5$		CH_3, OC_2H_5	1.08
β -Oxy-crotonsäure-ester ⁴⁾ , $HO.(CH_3)C:CH.COOC_2H_5$		CH_3, OH	1.38
β -Amino-crotonsäure-ester ²⁾ , $NH_2.(CH_3)C:CH.COOC_2H_5$		CH_3, NH_2	2.08
Benzoessäure-methylester ⁵⁾		—	0.45
Benzoessäure-äthylester		—	0.49
<i>o</i> -Toluylsäure-äthylester		CH_3	0.53
<i>o</i> -Anissäure-methylester		OCH_3	0.72
<i>o</i> -Anissäure-äthylester		OCH_3	0.73
Salicylsäure-methylester		OH	0.91
Salicylsäure-äthylester		OH	0.90
Anthranilsäure-methylester ⁶⁾		NH_2	1.17
Anthranilsäure-äthylester		NH_2	1.17
<i>N</i> -Methyl-anthranilsäure-methylester		$NH.CH_3$	1.30

Fußnoten siehe nächste Seite.

Wir glauben hiernach, daß die vorstehend ausgesprochene Ansicht von Auwers sich nicht aufrecht erhalten läßt; denn es geht nicht an, für den optischen und chemischen Einfluß der Hydroxylgruppe eine Erklärung aufzustellen, die auf die spektrochemisch und chemisch sich ganz ähnlich verhaltende Methylgruppe nicht ausgedehnt werden kann.

Wir sind meiner Meinung nach noch nicht so weit, um den Zusammenhang zwischen der Beeinflussung einerseits des chemischen Charakters und andererseits der Molekularrefraktion durch aktivierende Gruppen erklären zu können; wir müssen uns damit begnügen, auf die auffällige Parallelität beider Eigenschaften hinzuweisen.

Versuche.

(Mitarbeitet von Heinrich Hopff und Felix Walter.)

Kuppelung des Anilins mit diazotiertem *p*-Nitranilin.

1.85 g Nitrosamin-natrium wurden in 4 ccm konz. HCl (entsprechend 4 Mol. Salzsäure) und 200 ccm Wasser gelöst und mit 1.3 g festem Anilin-Chlorhydrat versetzt; die Lösung wurde schnell rot, in 1 Stde. hatte sich ein rotvioletter Niederschlag eines Chlorhydrats gebildet, der abgenutscht, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Alkohol umkrystallisiert wurde. Stahlblaue Nadeln, Schmp. 193°. Das Chlorhydrat wurde mit Soda gekocht und die Base aus wäßrigem Alkohol umkrystallisiert, Schmp. 137° (*p*-Nitrobenzolazoanilin: 137°).

Direkte Bildung von *p*-Amino-azobenzol durch Kuppelung.

5 g festes Benzoldiazoniumchlorid wurden in 20 ccm Wasser gelöst und mit einer konzentrierten wäßrigen Lösung von 4 g festem Anilin-Chlorhydrat versetzt.

Es trat sehr schnell die blautichig rote Farbe des salzsauren Amino-azobenzols auf, die bei Zusatz von 2.5 ccm 70-proz. Ameisensäure und 5 ccm einer konzentrierten wäßrigen Lösung von Natriumformiat rasch viel intensiver wurde. Der bald sich abscheidende Niederschlag erwies sich nach dem Umkrystallisieren aus Ligroin als Amino-azobenzol, Schmp. 125°.

1) Ber. nach Kahlbaum, B. 18, 2108 [1885].

2) Eisenlohr, Spektrochemie organ. Verbindungen, Stuttgart 1912.

3) Auwers, B. 44, 3516 [1911]. 4) B. 44, 3536 [1911].

5) Auwers, A. 408, 212 [1914].

6) Ber. nach O. Schmidt, Ph. Ch. 58, 524 [1907] und dem von Brühl im Landolt-Börnstein gegebenen Inkrementen für N in primären und sekundären aromatischen Aminen.

Einwirkung von Diazoaminobenzol auf *m*-Toluidin.

10 g Diazoaminobenzol wurden in 25 g *m*-Toluidin gelöst und mit 1 g salzsaurem *m*-Toluidin 12 Stdn. bei 35° digeriert; darauf wurden 30 ccm Salzsäure hinzugefügt und nach dem Erkalten die blauvioletten Nadeln abgesaugt. Mit Soda wurde ein Harz erhalten, das aus Ligroin umkrystallisiert, sofort reines Benzolazo-*m*-toluidin vom Schmp. 76° lieferte.

Vergleichende Hydrolyse von substituierten Brom-benzolen.

Es wurden ca. 2.5 g Substanz in 25 ccm Methylalkohol gelöst, hierzu 3 ccm wäßrige 50-proz. halogen-freie Natronlauge zugefügt und zusammen mit je einem Vergleichsrohr, das mit Brom-benzol und der gleichen methylalkoholischen Lauge beschickt war, im geschlossenen Rohr 4 Stdn. auf 180° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde mit Wasser verdünnt, mit verd. Schwefelsäure angesäuert und von etwas Kieselsäure abfiltriert. Das Halogen wurde mit Silbernitrat-Lösung gefällt und als Bromsilber auf dem Gooch-Tiegel gesammelt, mit Wasser, dann Alkohol und mehrmals mit Äther gewaschen und gewogen.

Nr.	t °	Angewandte Substanzmenge	Ag Br in g	Abgespaltenes Brom in % des Gesamthroms	Abgespaltene Menge, reduziert auf 7.00% abesp. Brom im Brom-benzol
1	170°	Brom-benzol	2.4764	0.1324	4.50
		<i>p</i> -Brom-toluol	2.6328	0.1254	4.35
2	180°	Brom-benzol	2.6640	0.2230	7.0
		<i>p</i> -Brom-anisol	2.6340	0.1370	5.4
3	180°	Brom-benzol	2.5578	0.2190	7.2
		<i>p</i> -Brom-phenol	2.5498	0.1202	4.35
4	185°	Brom-benzol	2.4880	0.2664	8.9
		<i>p</i> -Brom-anilin	2.5458	0.0842	3.1
5	175°	Brom-benzol	2.4820	0.1812	6.1
		<i>p</i> -Brom- <i>N</i> -dimethyl-anilin	2.6516	0.0316	1.28

Versuch der Hydrolyse von Mesitylen-sulfonsäure.

25 g mesitylen-sulfonsaures Kalium wurden mit 16 g NaOH in 40 ccm Wasser 48 Stdn. im Hochdruck-Autoklaven auf 350° erhitzt. Dabei wurde neben einer geringen Menge von Mesitylen das Ausgangsmaterial unverändert zurückgehalten.