

258. Oskar Zwecker: Die sterische Hinderung, ein Mittel zur Analyse innermolekularer Kräfte.

(Eingegangen am 3. Juni 1935.)

„Die stereochemische Entwicklung muß es zum Schluß möglich machen, sämtliche Strukturformeln so in den Raum zu setzen, daß die Raumformeln in jedem einzelnen Fall die Abhängigkeit der Eigenschaften von dieser Lagerung abzulesen gestatten.“ Mit diesen Worten charakterisiert A. Werner die Bedeutung, die zur Erklärung der Eigenschaften der Moleküle der räumlichen Lagerung der Atome zugemessen wird. Dieses Ziel kann nur erreicht werden, wenn es gelingt, die gegenseitige Beeinflussung der Atome im Molekül eindeutig zu beschreiben. Es hat sich gezeigt, daß die Reaktionsfähigkeit eines Moleküls in außerordentlicher Weise mitbestimmt wird durch Substituenten, die an der Umsetzung nicht selbst direkt teilnehmen. Mit besonderer Deutlichkeit treten die Einflüsse zweiter Substituenten bei den aromatischen Verbindungen in Erscheinung. Mit den heutigen Mitteln ist es noch nicht möglich, die diesen Tatsachen zugrunde liegenden Zusammenhänge irgendwie theoretisch zu erfassen oder Voraussetzungen qualitativer oder quantitativer Natur zu machen.

Um die weitere Komplizierung durch die verschiedene Stellung der Substituenten im Benzolkern auszuschließen, soll im folgenden nur die Wirkung der *ortho*-Substituenten betrachtet werden. Die *o*-Substitution ist besonders charakteristisch und führt vielfach zur vollkommenen Unterdrückung einer Reaktion. V. Meyer¹⁾ hat die sterische Hinderung im Falle der substituierten Benzoesäuren in folgender Weise formuliert: „Sobald in einer substituierten Benzoesäure die beiden der Carboxylgruppe benachbarten H-Atome durch Radikale, wie Cl, Br, J, NO₂, CH₃, Carboxy u. s. w. ersetzt sind, resultiert eine Säure, welche durch Alkohol, Salzsäure nicht esterifiziert wird. Nur auf die beiden dem Carboxyl benachbarten Atome kommt es an.“

Nach V. Meyer ist die sterische Hinderung vor allem auf Ursachen räumlicher Art zurückzuführen. Dieser Verzicht auf eine Erklärung, die die spezifisch chemischen Eigenschaften des benachbarten Substituenten berücksichtigt, mag historisch darin begründet sein, daß im speziellen Fall der Benzoesäure durch Substituenten von sehr verschiedenem Habitus der gleiche Effekt ausgelöst wird. Doch zeigen sich schon wesentliche Unterschiede, wenn man Benzoesäuren betrachtet, die nur einfach in *o*-Stellung substituiert sind. So beeinflussen die Methylgruppe, die Halogene und die Nitrogruppe die Veresterungs-Geschwindigkeit der Carboxylgruppe in sehr verschiedenem Ausmaß.

Es gibt viele Argumente, die gegen die Theorie von V. Meyer sprechen. Es ist schwierig, die Raum-Erfüllung bzw. die Wirkungs-Sphäre der Radikale zu definieren. Es wurde gezeigt²⁾, daß das Volumen einzelner Atomgruppen keine konstante Größe ist, daß vielmehr für einzelne Atomgruppen verschiedene Inkremente erhalten werden, die abhängig sind von der Art der bereits vorhandenen Substituenten. Ferner ist es unklar, ob gefundene Inkremente das wirkliche Volumen oder Änderungen der innermolekularen Kräfte andeuten. Aber abgesehen hiervon ist in vielen Fällen der eindeutige Nach-

¹⁾ B. 27, 510 [1894]; Ztschr. physikal. Chem. 149, 149.

²⁾ s. Stereochemie Wittig.

weis erbracht worden, daß die sterische Beeinflussung sicherlich nicht dem Substituenten-Volumen parallel geht³⁾. Selbst beim Vorliegen eindeutiger Volumgrößen wäre noch das Problem einer exakten Verknüpfung dieser Größen mit der Vielseitigkeit der Reaktionsverläufe zu lösen. Die Nützlichkeit der räumlichen Auffassung kann daher durchaus in Frage gestellt werden.

Es erscheint vor allem wichtig, noch auf folgendes hinzuweisen: Es wird die Frage aufgeworfen, ob es zulässig ist, den Einfluß der *o*-Substituenten durch räumliche Hinderung zu erklären und diesen Effekt dadurch von dem Einfluß der *m*- oder *p*-Substituenten prinzipiell zu trennen. In diesen Fällen kann nämlich die räumliche Erklärung nicht herangezogen werden.

Ein weiteres Moment erscheint von ausschlaggebender Bedeutung. Die Behinderung durch 2 *o*-Substituenten ist nicht eine ausnahmslose Erscheinung. Vielmehr muß umgekehrt die sterische Hinderung als Spezialfall aufgefaßt werden. Gruppen, wie COOH, CN, CO.NH₂, COOR, werden in ihren Reaktionen vielfach behindert. Bei anderen Substituenten, wie NH₂, CH₂.Cl, CH₂.OH, Cl, Br, J, OH, ist diese Erscheinung bisher nur in seltenen Fällen beobachtet worden. Vielfach wird sogar die Beschleunigung einer Reaktion durch *o*-Substituenten bewirkt. Die Vorstellungen von V. Meyer geben keine Erklärung für eine Wirkung in dieser Richtung. Auch gestatten sie nicht Aussagen zu machen, in welchen Fällen Hinderung eintritt und in welchen Fällen nicht. Es erscheint deshalb sehr wichtig, speziellere Merkmale aufzufinden, die eine eingehende Beschreibung der Verhältnisse erlauben. Es soll im folgenden gezeigt werden, daß es tatsächlich eine Methode gibt, um über die sterische Beeinflussung ganz spezielle Aussagen zu machen. Es wird allerdings ein Weg beschritten, der wesentlich von den bisher üblichen chemischen Untersuchungsmethoden abweicht.

A. Michael und K. J. Oechsli⁴⁾ haben „die Schlußfolgerung in bezug auf Hinderung durch Raumgrößen“ abgelehnt und wollen in stereochemischen Gründen die Ursache der Hinderung sehen. Doch wird durch dieses Streben kein greifbarer praktischer Fortschritt erzielt. Es fehlt erst recht jede exakte Bestimmungsgröße, um auf diesem Wege über den Reaktionsverlauf etwas qualitativ oder quantitativ Zutreffendes aussagen zu können. Man wird aber trotzdem Aussagen über die stereochemische Beeinflussung machen können, wenn man ein Tatsachenmaterial zur Verfügung hat, bei dem die gegenseitige Beeinflussung von Substituenten vollkommen eindeutig in Erscheinung tritt. Man kann dieses Ziel auf folgendem Wege erreichen.

Es wird davon abgesehen, die Eigenschaften der einzelnen Substituenten zur Erklärung heranzuziehen. Vielmehr wird der reagierende Substituent mit dem zweiten Substituenten in *o*-Stellung zu einer Einheit zusammengefaßt. Die Überlegungen gehen davon aus, dieses „Substituenten-Paar“ getrennt zu diskutieren. Hier ist es nun entscheidend, daß man es bei einem Substituenten-Paar nicht mit einem mehr oder weniger hypothetischen Gebilde zu tun hat (Radikale!), sondern daß die Substituenten-Paare in einer allerdings anderen Form zum großen Teil eigene Existenz besitzen. Die Methodik besteht nun darin, die Eigenschaften der Benzolderivate mit den Eigenschaften derjenigen Verbindungen zu vergleichen, die nur aus den beiden substituierenden Bestandteilen bestehen.

³⁾ s. z. B. Kindler, A. 450, 1, 452, 90, 464, 278.

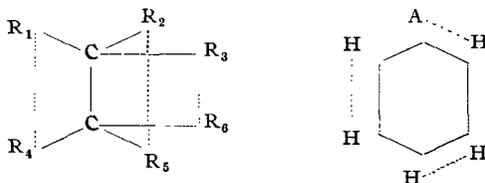
⁴⁾ B. 42, 317 [1909].

Es wird dabei aufgezeigt, daß dieses Verfahren zwei Reihen mit paralleler Verschiebung der chemischen Eigenschaften abzuleiten gestattet, und daß die Eigenschaften der ersten Reihe aus den Eigenschaften der zugeordneten Substituenten-Paare erschlossen werden können und umgekehrt. Es können dann leicht Voraussagen gemacht werden über Fälle evtl. sterischer Hinderung. Außerdem kann eine Erklärung gegeben werden in den Fällen, wo die vollkommene Unterdrückung einer Reaktion eintritt.

Eine formelle Begründung zur prinzipiellen Zulässigkeit der Zuordnung von Substituenten kann man aus den Ergebnissen der Untersuchungen über die freie Drehbarkeit ableiten. Schon van't Hoff hat eine Auffassung dieses Problems gegeben, die einen Zusammenhang zwischen freier Drehbarkeit und Kraftwirkung zwischen den Substituenten herstellt. Er schreibt⁵⁾ bei der Diskussion der freien Drehung der Äthan-Derivate: „Bei der durch die Grundauffassung zugelassenen freien Drehung wird die gegenseitige Wirkung der Gruppen R_1, R_2, R_3 einerseits auf R_4, R_5, R_6 andererseits zu einer einzigen bevorzugten Konfiguration führen.“ Van't Hoff erkennt also grundsätzlich die freie Drehbarkeit an, vermutet aber ihre Einschränkung durch die gegenseitige Kraftwirkung zwischen den Substituenten benachbarter Kohlenstoffatome.

Die an anderer Stelle zusammengestellten Argumente bezgl. der Hemmung der freien Drehbarkeit sollen hier nur auszugsweise kurz erwähnt werden⁶⁾. Es ergeben z. B. nicht alle Alkohole mit benachbarten OH-Substituenten (1.2-Diole) mit Borsäure eine Erhöhung der Leitfähigkeit unter Bildung komplexer Säuren. Diese Tatsache wird so gedeutet, daß die OH-Gruppen nur dann mit der Borsäure reagieren, wenn sie sich zueinander in *cis*-Stellung — also definierter Lagerung — befinden. Durch physikalische Messungen wie Dipolmessungen, Intensitätsmessungen der Röntgen- und Elektronen-Strahlen u. a. werden die chemischen Ergebnisse bestätigt.

Die Möglichkeit bestimmter Einstellung trotz grundsätzlicher Annahme der freien Drehbarkeit ist ausreichend gesichert. Es bedeutet eine von der üblichen Ausdrucksweise nur wenig abweichende Formulierung, wenn man diesen Sachverhalt in folgender Weise wiedergibt: Es findet zwischen den Substituenten des Kohlenstoffatoms 1 und den Substituenten des Kohlenstoffatoms 2 eine paarweise Zuordnung statt, und zwar so, daß jeweils einer der Substituenten R_1, R_2, R_3 mit einem der Substituenten R_4, R_5, R_6 durch Restvalenzen verknüpft ist. An einem Äthan-Modell und einem Benzol-Modell ist die Zuordnung in der beschriebenen Weise ausgeführt:

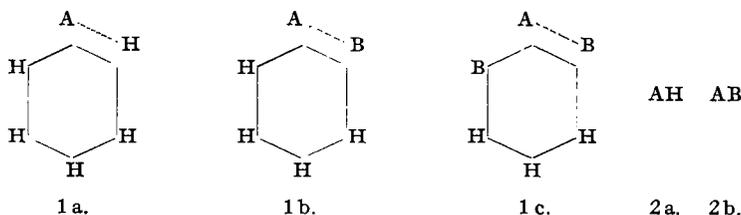


⁵⁾ s. van't Hoff: Die Lagerung der Atome im Raum, 3. Aufl., S. 15.

⁶⁾ s. Stereochemie, Stefan Goldschmidt, S. 47, sowie Literatur-Nachweis.

Es wird nun folgendes Verfahren angewandt. Prinzipiell wird davon Abstand genommen, die Natur dieser Bindungen oder ihre quantitative Größe diskutieren oder bestimmen zu wollen. Es würde sich hierbei um Größen handeln, die nicht einwandfrei definiert werden können. Es ist vielmehr das Bestreben, diese Schwierigkeiten zu umgehen und die Kraftwirkung zwischen den Substituenten mit bekannten Tatsachen in Zusammenhang zu bringen. Man denke sich deshalb die Substituenten-Paare aus dem Molekül-Verband herausgelöst. Man erhält damit, wie oben schon angedeutet, Atom-Verbände, die zum großen Teil chemischen und physikalischen Untersuchungsmethoden leicht zugänglich sind. Es handelt sich dabei um Verbindungen wie etwa $\text{H}-\text{COO}-\text{R}$; $\text{CH}_3-\text{COO}-\text{R}$; $\text{Cl}-\text{COO}-\text{R}$, $\text{NO}_2-\text{COO}-\text{R}$ oder $\text{H}-\text{NH}_2$; CH_3-NH_2 ; $\text{Cl}-\text{NH}_2$; $\text{Br}-\text{NH}_2$; NO_2-NH_2 usw. Das Prinzipielle der Methodik besteht darin, die der Untersuchung zugänglichen Eigenschaften der komplizierten Moleküle in Zusammenhang zu bringen mit den leicht zu prüfenden Eigenschaften der zugehörigen Substituenten-Paare und zuzusehen, ob und welche Parallelitäten bestehen.

Zur Vereinfachung empfiehlt es sich zunächst, nur solche Moleküle zu betrachten, bei denen Schwierigkeiten in der Art der Zuordnung keine bedeutende Rolle spielen. Als geeignetes Untersuchungsobjekt haben sich die einfach oder zweifach *o*-substituierten Benzolderivate erwiesen. Es werden folgende Verbindungen gegenübergestellt:



Der Unterschied der Eigenschaften zwischen 1a und 1b bzw. 1c wird verglichen mit dem Unterschied der Eigenschaften zwischen 2a und 2b. Damit ist das angewandte Verfahren grundsätzlich charakterisiert.

Das klassische Beispiel der sterischen Hinderung ist die Veresterung der *o*-substituierten Benzoesäure, bei dem das Vergleichs-Verfahren zunächst angewandt werden soll.

I. Die Veresterung *o*-substituierter Benzoesäuren.

Keine Veresterung unter normalen Bedingungen zeigen u. a. folgende Verbindungen⁷⁾:

- 1) Mesitylen-carbonsäure,
- 2) 1.3.5-Tribrom-benzoesäure,
- 3) 1.2.3.5-Tetrabrom-benzoesäure,
- 4) 1.3.5-Tribrom-2-amino-benzoesäure,
- 5) 1.2.3.5-Tetrabrom-4-nitro-benzoesäure,
- 6) 1.5-Dibrom-benzoesäure.

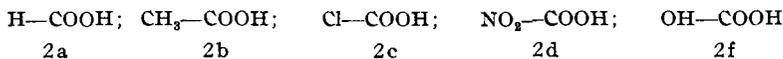
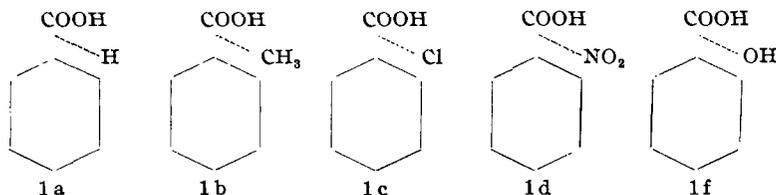
⁷⁾ s. Stereochemie Freudenberg, S. 456.

Der Einfluß eines einzigen *o*-Substituenten auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Carboxylgruppe kann aus der folgenden Tabelle ersehen werden⁸⁾:

Substanz (<i>n</i> -HCl, absol. Alkohol)	k_{25}
1) Benzoesäure	4.28
2) <i>o</i> -Toluylsäure	1.11
3) <i>o</i> -Brom-benzoesäure	2.03
4) <i>o</i> -Nitro-benzoesäure	0.28
5) <i>o</i> -Oxy-benzoesäure	0.21

Es wird also in allen Fällen durch den *o*-Substituenten eine Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit bewirkt. Erst bei der Anwesenheit von zwei *o*-Substituenten wird die Reaktionsgeschwindigkeit so weit herabgesetzt, daß der Ablauf der Veresterung nicht mehr beobachtet wird.

Folgende Formeln veranschaulichen die Zuordnung innerhalb der Moleküle:



In der zweiten Reihe sind die zugehörigen Substituenten-Paare als selbständige Verbindungen aufgezeichnet. Es sind dies:

1) Ameisensäure, 2) Essigsäure, 3) Halogen-ameisensäure, 4) Nitro-ameisensäure, 5) Kohlensäure.

Der Vergleich wird nun zunächst durchgeführt zwischen der Benzoesäure und der zweimal *o*-methyl-substituierten Benzoesäure einerseits und der Ameisensäure und Essigsäure andererseits. Die Veresterungs-Geschwindigkeit der aliphatischen Säuren ist von J. J. Sudborough und Mitarbeitern gemessen worden⁹⁾.

Veresterung mit Methylalkohol.
T = 15°, *n*-HCl.

Substanz	Formel	k_{15}
Ameisensäure	H—COOH	1224
Essigsäure	CH ₃ —COOH	104 †
Propionsäure	C ₂ H ₅ —COOH	91.9
Buttersäure	C ₃ H ₇ —COOH	50.0
Valeriansäure	C ₄ H ₉ —COOH	53.5
Capronsäure	C ₅ H ₁₁ —COOH	51.5

⁸⁾ s. H. Goldschmidt, B. 28, 3224 [1895].

⁹⁾ Journ. chem. Soc. London 75, 467, 93, 210.

Beim Betrachten der Tabelle fällt auf, daß beim Übergang von der Ameisensäure zur Essigsäure ein außerordentlich großer Sprung in der Veresterungs-Geschwindigkeit stattfindet. Die Veresterungs-Geschwindigkeit der Essigsäure beträgt nur etwa 9% derjenigen der Ameisensäure. Da auch zwischen der Veresterungs-Geschwindigkeit der Benzoesäure und der zweifach *o*-substituierten Benzoesäure ein sehr großer Unterschied besteht, kann man eine parallele Verschiebung der Veresterungs-Geschwindigkeit in beiden Reihen feststellen. Man sieht also, daß der Einfluß eines *o*-Substituenten auf die Reaktion eines Substituenten in Größe und Richtung gleichartig verläuft der Einwirkung des zweiten Substituenten, falls dieser direkt mit dem reagierenden Substituenten verknüpft ist.

Die obige Tabelle zeigt, daß bei Verlängerung der Kette in der aliphatischen Reihe der weitere Reaktionsabfall wesentlich geringer ist. Dieselbe Erscheinung wird beobachtet, wenn man in der *o*-Toluylsäure das Methyl durch Äthyl usw. ersetzt. Die Werte der folgenden Tabelle stammen von J. J. Sudborough und M. K. Turner¹⁰⁾:

Veresterung mit Methylalkohol.
n-HCl.

Substanz	k ₁₆	
Benzoensäure	0.283	
<i>o</i> -Toluylsäure	0.092	(Essigsäure)
<i>o</i> -Äthyl-benzoensäure	0.056	(Propionsäure)
<i>o</i> -Propyl-benzoensäure	0.049	(Buttersäure)

Der ähnliche Verlauf der Verschiebung der Veresterungs-Geschwindigkeit zwischen den aromatischen Säuren und den zugeordneten aliphatischen Säuren ist auch hier evident.

Der Vergleich zwischen den Säuren Cl—COOH, Br—COOH und NO₂—COOH kann hier nicht durchgeführt werden, da diese Verbindungen nicht bekannt sind. Doch kann man hier die Methodik umkehren. Man kommt so zu der Behauptung, daß diese Verbindungen ebenfalls eine bedeutend reduzierte Veresterungs-Geschwindigkeit im Vergleich zur Ameisensäure haben.

Die Verseifung der *o*-substituierten Benzoesäuren.

V. Meyer glaubte, daß bei der Ester-Verseifung dieselben Gesetzmäßigkeiten gelten wie bei der Veresterung. Doch konnte A. M. Kellas¹¹⁾ zeigen, daß zwischen Veresterung und Verseifung der Benzoesäuren kein einfacher Zusammenhang besteht. Im folgenden wird mit Hilfe der Vergleichsmethode eine eingehende Analyse des Tatsachenmaterials gegeben. A. M. Kellas untersuchte, welche Mengen der Ester nach 2 Stdn. verseift waren.

¹⁰⁾ Journ. chem. Soc. London **101**, 237.

¹¹⁾ Ztschr. physikal. Chem. **24**, 251.

Verseifung der Methylester.

T = 25°, KOH.

Substanz	% verseift nach 2 Stdn.
1) Benzoesäure	11.47
2) <i>o</i> -Toluylsäure	2.44
3) <i>o</i> -Chlor-benzoesäure	13.69
4) <i>o</i> -Brom-benzoesäure	10.58
5) <i>o</i> -Jod-benzoesäure	7.23
6) <i>o</i> -Nitro-benzoesäure	29.90

Diese Ergebnisse können nicht in Übereinstimmung gebracht werden mit der Theorie der Beeinflussung durch die Raum-Größen. Während bei der Veresterung der *o*-substituierten Benzoesäuren alle hier aufgeführten Substituenten in der gleichen Richtung wirken, sind hier wesentliche Unterschiede festzustellen. Die Methylgruppe hat stark hemmende Wirkung. Von den Halogenen wirken Jod und Brom in engen Grenzen hemmend, während Chlor die Verseifung beschleunigt. Auffallend ist die außerordentliche Beschleunigung durch die Nitrogruppe. Die Zahlen der Tabelle interessieren hier wie in den meisten Fällen vor allem der Größenordnung nach.

Der Vergleich der zugehörigen Substituenten-Paare gibt Aufschluß über die Ursachen dieser Erscheinung. Die Substituenten-Paare sind:

- 1) H—COO—CH₃ Ameisensäure-methylester
- 2) CH₃—COO—CH₃ Essigsäure-methylester
- 3) Cl—COO—CH₃ Chlor-ameisensäure-methylester
- 4) Br—COO—CH₃ Brom-ameisensäure-methylester
- 5) J—COO—CH₃ (Jod-ameisensäure-methylester)
- 6) NO₂—COO—CH₃ (Nitro-ameisensäure-methylester)

Daß die *o*-Methylgruppe hemmende Wirkung hat, ersieht man aus dem Vergleich der Verseifungs-Geschwindigkeiten des Ameisensäure-Äthylesters mit dem Äthylester der Essigsäure. A. Skrabal und A. Sperk¹²⁾ haben folgende Werte mitgeteilt:

Verseifungs-Geschwindigkeit der Äthylester.

Verhalten der Säure-Komponente.

Substanz	k _{alkalisch}	k _{sauer}
Ameisensäure	2400	0.145
Essigsäure	11!	0.006!

k_{alkalisch} = alkalische Verseifung
k_{sauer} = saure Verseifung

Der Unterschied in der Reaktions-Geschwindigkeit ist hier noch bedeutend größer als bei der Veresterung. Von den Autoren wird ausdrücklich auf die außerordentlich große Verseifungs-Geschwindigkeit der Ameisensäure gegenüber den Homologen hingewiesen. In der Verseifungs-Differenz zwischen Benzoesäure und *o*-Toluylsäure kommt dieser Unterschied nochmals zum Vorschein.

¹²⁾ Monatsh. Chem. 38, 191.

Es ist auch nicht schwierig, die Parallele durchzuführen, die das andersgeartete Verhalten der *o*-halogen-substituierten Benzoesäuren erklärt. Bei der Betrachtung der Veresterung mußte von der Diskussion der Chlorameisensäure usw. Abstand genommen werden, da diese Verbindungen nicht bekannt sind. Hier liegen aber die Verhältnisse bedeutend günstiger. Es sind dargestellt und weitgehend untersucht:

- 1) Chlor-ameisensäure-äthylester,
- 2) Chlor-ameisensäure-methylester,
- 3) Brom-ameisensäure-äthylester.

B. Röse¹³⁾ und andere Autoren haben die außerordentlich leichte Hydrolyse dieser Halogen-ameisensäure-ester festgestellt. So wird z. B. der Chlor-ameisensäure-methylester durch siedendes Wasser schnell zersetzt. In Parallele hierzu ergibt sich die leichte Verseifbarkeit der *o*-Halogen-benzoesäuren. Betrachtet man besonders die Methyl- und Halogengruppe, so fällt der außerordentliche Unterschied in der Verseifungs-Geschwindigkeit zwischen Äthylacetat und Chlor-ameisensäure-äthylester besonders auf. Diesem Unterschied entspricht wiederum das verschiedenartige Verhalten der *o*-Toluylsäure und der *o*-Halogen-benzoesäuren. In Umkehrung der Methode sind die von A. M. Kellas gefundenen Werte sehr gut brauchbar, wenn man sich ein Bild von der relativen Verseifungs-Geschwindigkeit der Nitro-ameisensäure-ester machen will.

Die Veresterung der *o*-substituierten Benzoesäuren ohne Katalysator.

Bei der Veresterung ohne Katalysator wurden Werte erhalten, die sehr von den Konstanten bei der Gegenwart der Katalysatoren abweichen¹⁴⁾. Es interessiert hier die Gegenüberstellung folgender Werte von A. Michael und Mitarbeitern (l. c.) mit den Werten von J. J. Sudborough:

	Veresterung.	
Substanz	k. 10 ³ ; T = 135° ohne Katalysator	k. 10 ³ ; T = 25° mit Katalysator
Benzoessäure	11.4	42.8
<i>o</i> -Toluylsäure	7.0	11.1
<i>o</i> -Brom-benzoessäure	13.6	20.3
<i>o</i> -Nitro-benzoessäure	10.6	2.8

Die Ergebnisse von A. Michael, daß die Reaktions-Bedingungen maßgebenden Einfluß auf den Reaktionsverlauf haben, stehen im Widerspruch zu einer Erklärung, die in den geometrischen Verhältnissen eines Reaktions-Partners den Hauptgrund der Beeinflussung sieht. Es zeigt sich vielmehr mit aller Deutlichkeit, daß sämtliche Faktoren des Reaktions-Verlaufes zu berücksichtigen sind. Die Ergebnisse sind erst in zweiter Linie charakteristisch für die Eigenschaften eines einzelnen Reaktions-Partners.

H. Goldschmidt nimmt an, daß das durch die Konstitution bedingte Verhalten überlagert wird durch den Einfluß der elektrolytischen Dissoziation.

¹³⁾ A. 205, 229.

¹⁴⁾ s. A. Rosanoff u. W. L. Prager, Journ. Amer. chem. Soc. 30, 1895; A. Michael u. K. J. Oechslin, B. 42, 317.

Die *o*-substituierten Benzoesäuren werden danach bei Abwesenheit der Katalysatoren ungefähr mit derselben Geschwindigkeit verestert wie die Benzoesäure, da sie als stärkere Säuren die Veresterung durch Auto-katalyse beschleunigen. Es erscheint hier wertvoll, neben dem Vorgang der Veresterung noch denjenigen der Verseifung bei der Erklärung heranzuziehen. Wird nämlich der Vorgang der Hydrolyse durch den Katalysator mehr beschleunigt als die Ester-Bildung, so wird bei der Veresterung mit Katalysator die Veresterungs-Geschwindigkeit geringer sein als bei der Veresterung ohne Katalysator. Dies würde zutreffen bei der *o*-Nitro-benzoesäure. Im anderen Falle ist eine Vergrößerung der Reaktions-Geschwindigkeit bei Gegenwart des Katalysators zu erwarten. Als Beispiel könnte hierzu die Benzoesäure erwähnt werden.

Die Verseifung der Benzoesäure-amide.

Die sterischen Verhältnisse bei der Verseifung dieser Verbindungen zeigen deutliche Unterschiede gegenüber der Verseifung der Ester. Die Verseifung ist sehr erschwert bei folgenden Verbindungen¹⁵⁾:

- 1) *o*-Nitro-*o*-brom-*p*-toluylsäure-amid,
- 2) *o*-Dibrom-*p*-toluylsäure-amid,
- 3) *o*-Dinitro-*p*-toluylsäure-amid,
- 4) *o*-Nitro-*p*-brom-*o*-toluylsäure-amid,
- 5) *o*,*p*-Dibrom-*o*-toluylsäure-amid.

Die Beeinflussung durch einen Substituenten kann aus der folgenden Tabelle ersehen werden¹⁶⁾:

Verseifung der Benzamide.

T = 106°, 0.55 *n*-HCl.

Substanz	Verseifungs-Konstante
Benzamid	0.0209
<i>o</i> -Toluylsäure-amid	0.0022
<i>o</i> -Chlor-benzamid	0.0032
<i>o</i> -Nitro-benzamid	0.00054

Zur Erklärung des Reaktions-Abfalles zwischen Benzamid und *o*-Methylbenzamid wird wiederum der Vergleich mit der Reaktions-Geschwindigkeit der zugehörigen Substituenten-Paare durchgeführt. Es interessieren die relativen Verseifungs-Geschwindigkeiten von Formamid und Acetamid. Bei der Verseifung mit HCl findet C. Crocker¹⁷⁾ folgende Werte:

Verseifung der aliphatischen Amide.

Substanz	k.10 ⁸ ; T = 63.2°
Formamid	346.2
Acetamid	21.61
Propionamid	25.6
Butyramid	11.8

¹⁵⁾ s. A. Werner, Stereochemie, S. 418.

¹⁶⁾ I. Remsen u. E. Reid, Amer. chem. Journ. **21**, 340.

¹⁷⁾ Journ. chem. Soc. London **91**, 593.

Die Parallelität beider Reihen, der aromatischen und der zugeordneten aliphatischen, ist auch hier gegeben. Der Autor C. Crocker hebt die Sonderstellung des Formamids ausdrücklich hervor. Von einer Diskussion der Halogen-Verbindungen muß Abstand genommen werden, da quantitatives Zahlenmaterial fehlt.

1) Die Nitrile. Verhalten gegen Wasser, Alkali und Säure.

A. Werner¹⁸⁾ hat eine große Anzahl von substituierten Benzonitrilen zusammengestellt, bei denen sterische Behinderung beobachtet wurde. Als ausgewählte Beispiele sollen folgende Verbindungen genannt werden, bei denen die Verseifung besonders erschwert ist:

- 1) Mesitylen-carbonsäurenitril (1.3.5-Methyl-2-cyan-benzol),
- 2) Mesitylen-di-carbonsäurenitril (1.3.5-Trimethyl-2.4-dicyan-benzol),
- 3) Di-*o*-nitro-*p*-tolunitril,
- 4) Di-*o*-dibrom-*p*-tolunitril.

Die Substituenten Methyl, Halogen und die Nitrogruppe bewirken in gleicher Weise die Hinderung. Zur Erklärung der hemmenden Wirkung der Methylgruppe wird das Verhalten der Substituenten-Paare H-CN und CH₃-CN, also der Blausäure und des Methylcyanides, betrachtet.

Es ist bekannt, daß reine Blausäure im Wasser nicht beständig ist. Schon nach 3 Tagen wird, besonders im Licht, Zersetzung und Abscheidung einer braunen Substanz beobachtet¹⁹⁾. Methylcyanid kann durch Erhitzen mit der gleichen Menge Wasser auf 180° zu Acetamid verseift werden. Der Vergleich dieser Reaktionen reicht zur ungefähren Orientierung über die Unterschiede beider Substanzen gegen verseifende Agenzien aus.

2) Verhalten gegen Alkohol.

Benzonitril reagiert mit Alkohol unter Bildung des Imido-äthers. A. Pinner hat gefunden, daß diese Reaktion unter gewöhnlichen Bedingungen unterbleibt, sobald sich in *o*-Stellung auch nur eine Methylgruppe befindet. Die Beispiele sind²⁰⁾:

- 1) *o*-Tolunitril,
- 2) 2.4-Dimethyl-benzonitril,
- 3) 2.5-Dimethyl-benzonitril,
- 4) α -Cyan-naphthalin.

Vergleichsdaten über die relativen Umsetzungs-Geschwindigkeiten der Blausäure und des Methylcyanides mit Äthylalkohol können hier leider nicht angeführt werden. Doch kann man wiederum in Umkehrung der Methode auf eine wesentliche Differenz der Reaktions-Geschwindigkeiten schließen.

Die *o*-substituierten Benzoylchloride.

Das Verhalten der *o*-substituierten Benzoylchloride stellt ein sehr schönes Beispiel dar zur Durchführung des Vergleiches zwischen den Benzol-Derivaten und den isolierten Substituenten-Paaren. Es kann auch hier gezeigt werden, daß die angewandte Methode in ihrer qualitativen Form schon eine weitgehende Anpassung an die tatsächlich gegebenen Verhältnisse zeigt. Die

¹⁸⁾ s. A. Werner, Stereochemie, S. 414.

¹⁹⁾ s. A. 18, 70.

²⁰⁾ s. A. Pinner, Die Imido-Äther und ihre Derivate, S. 4 u. 81 [1892].

Verseifungs-Geschwindigkeiten der Benzoylchloride wurden von J. J. Sudborough²¹⁾ gemessen. Es wurde festgestellt, daß die Verseifung folgender Verbindungen gehemmt ist:

- 1) *o*-Brom-benzoylchlorid,
- 2) 2.4- und 2.6-Dibrom-benzoylchlorid,
- 3) 2.4.6-Tribrom-benzoylchlorid,
- 4) 2.3.4.6-Tetrabrom-benzoylchlorid,
- 5) 2.6-Dinitro-benzoylchlorid,
- 6) 2.4.6-Trinitro-benzoylchlorid.

Bei der Betrachtung der Zusammenstellung fällt auf, daß hier nur Beispiele der Behinderung durch Halogen- und Nitrogruppen aufgeführt werden, nicht aber eine Behinderung durch den Methyl-Substituenten. Die Ergebnisse werden ergänzt durch Messungen der Verseifungs-Geschwindigkeit einfach *o*-substituierter Benzoylchloride von S. C. J. Olivier²²⁾.

Die Verseifung *o*-substituierter Benzoylchloride.

H₂O in Aceton.

Substanz	k
1) Benzoylchlorid	0.026
2) <i>o</i> -Nitro-benzoylchlorid	0.046
3) <i>o</i> -Chlor-benzoylchlorid	0.038
4) <i>o</i> -Brom-benzoylchlorid	0.035
5) <i>o</i> -Methyl-benzoylchlorid	sehr groß*)

*) Die Reaktions-Geschwindigkeit kann wegen zu raschen Ablaufes nicht gemessen werden.

Die ausgezeichnete Stellung der Methylgruppe wird von dem Autor hervorgehoben, ohne daß eine Erklärung angegeben werden kann. Bei Betrachtung der Substituenten-Paare ist es leicht, das verschiedene Verhalten der Substituenten zu erklären. Es werden zunächst die Substituenten-Paare zusammengestellt:

1) Ameisensäurechlorid	H.CO.Cl	(Benzoessäurechlorid)
2) Phosgen	Cl.CO.Cl	(<i>o</i> -Cl- „ „)
3)	Br.CO.Cl	(<i>o</i> -Br- „ „)
4)	NO ₂ .CO.Cl	(<i>o</i> -NO ₂ - „ „)
5) Acetylchlorid	CH ₃ .CO.Cl	(<i>o</i> -CH ₃ - „ „)

Von diesen Verbindungen sind 1) und 4) nicht bekannt, von deren Diskussion wird deshalb Abstand genommen, so daß nur der Vergleich zwischen Acetylchlorid (5) und Phosgen (2) übrigbleibt. Es ist bekannt, daß Acetylchlorid schon in der Kälte durch Wasser sehr rasch verseift wird. Phosgen dagegen reagiert in der Kälte mit Wasser langsam und wird erst in der Hitze schnell hydrolysiert. Dem außerordentlichen Unterschied in der Verseifungs-Geschwindigkeit der *o*-Methyl-benzosäure und der *o*-Chlor-benzoesäure entspricht also eine ebenso ausgezeichnete Differenz im Verhalten der Substituenten-Paare. Man kann sicherlich annehmen, daß die Verseifungs-Geschwindigkeit der Verbindungen Br.CO.Cl und NO₂.CO.Cl in der Größen-Ordnung derjenigen des Phosgens entspricht. Ferner dürfte die Reaktions-Geschwindigkeit des Acetylchlorides wesentlich größer sein als diejenige der nicht bekannten Verbindungen H.CO.Cl.

²¹⁾ Chem. News 71, 239; Journ. chem. Soc. London 67, 587.

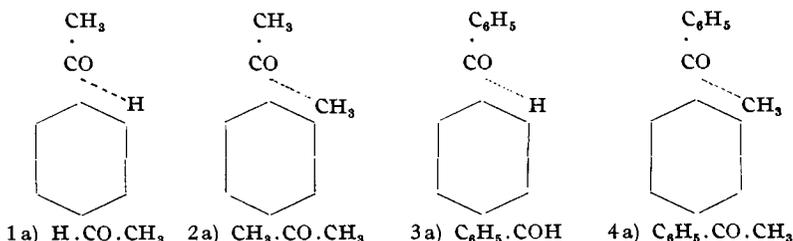
²²⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas 46, 519.

Die *o*-substituierten Ketone.

V. Meyer²³⁾ hat die Regel aufgestellt, daß bei *o*-disubstituierten Ketonen die Reaktions-Fähigkeit der Carbonylgruppe herabgesetzt ist. Diese Reaktions-Behinderung zeigt sich besonders bei der Bildung der Hydrazone und Oxime. Beispiele hierfür sind²⁴⁾:

- 1) Phenyl-mesityl-keton,
- 2) Aceto-mesitylen,
- 3) 4.6-Xylyl-*o*-tolyl-keton,
- 4) Dibenzoyl-mesitylen,
- 5) Diaceto-isodurool,
- 6) Aceto-pentamethyl-benzol.

Es werden folgende Beispiele besprochen und der Vergleich mit den Substituenten-Paaren durchgeführt.



Um die Reaktions-Behinderung dieser Ketone zu erklären, muß man nachweisen, daß Aldehyde wesentlich rascher mit Hydrazinen und Hydroxylamin reagieren als Ketone. Die fraglichen aromatischen Verbindungen sind zwar schon Ketone, aber bei der *o*-Methylierung tritt der Unterschied zwischen Aldehyd und Keton nochmals in Erscheinung. Die Methode führt hier zu sehr eigenartigen Konsequenzen.

Aldehyde und Ketone reagieren im allgemeinen so rasch mit Hydrazin, daß ein Unterschied in der Reaktions-Geschwindigkeit nicht beobachtet werden kann. Man kann aber durch Zusatz von HCl oder Essigsäure die Reaktions-Geschwindigkeit hemmen²⁵⁾. Es zeigt sich dann, daß salzsaures Hydrazin nur noch mit Aldehyden reagiert²⁶⁾. Es kommt dabei die größere Reaktions-Geschwindigkeit der Aldehyde gegenüber den Ketonen eindeutig zum Ausdruck. Für den Fall des Phenyl-mesitylketones (III und IV) muß der Unterschied zwischen der Reaktions-Geschwindigkeit des Benzaldehydes und des Acetophenons nachgewiesen werden (s. obige Formulierung). In folgender Tabelle werden die prozentualen Ausbeuten gegenübergestellt, die P. Petrenko-Kritschenko (l. c.) aus Aldehyden und Ketonen unter gleichen Bedingungen nach 1-stdg. Einwirkung erhalten hat:

Hydrazon-Bildung.

Substanz	%-Ausbeute nach 1 Stde.
1) Benzaldehyd	90
2) Acetophenon	3.7
3) Äthyl-phenyl-keton	1.7

²³⁾ B. 29, 830 [1896].

²⁴⁾ s. Stereochemie, Stefan Goldschmidt, S. 230 und Literatur-Angaben.

²⁵⁾ s. J. Schöttle, C. 1912, I 74.

²⁶⁾ s. P. Petrenko-Kritschenko, B. 34, 1699 [1901], A. 341, 168/169 [1905].

Es ist auch hier wieder der außerordentliche Unterschied in der Reaktions-Geschwindigkeit der verschiedenen Substituenten-Paare festzustellen.

Die verminderte Reaktions-Geschwindigkeit der *o*-disubstituierten Ketone zeigt sich auch bei der Grignardierung²⁷⁾. Hier dürfte es schwer sein, das Verhältnis der Reaktions-Geschwindigkeiten der Aldehyde und Ketone quantitativ zu bestimmen. Interesse wird deshalb die Ableitung verdienen, daß aus dem Verhalten der *o*-methyl-substituierten Ketone die wesentlich verminderte Reaktions-Fähigkeit der Ketone gegenüber den Aldehyden erschlossen werden kann.

Die Verseifung von Benzylchloriden.

Im vorhergehenden wurde vor allem die Reaktions-Fähigkeit von Substituenten betrachtet, die in der Regel durch *o*-Substituenten gehemmt werden. Nur in Ausnahme-Fällen wurde eine Beschleunigung beobachtet. Es folgt nun die Diskussion solcher Reaktionen, bei denen umgekehrt eine sterische Behinderung als Ausnahme erscheint. Es haben da vor allem die Untersuchungen von S. C. J. Olivier²⁸⁾ an Benzylchloriden Interesse, die in Widerspruch stehen zu den Anschauungen von V. Meyer. Die Verseifung wurde in wäßrigem Aceton durchgeführt.

Verseifungs-Geschwindigkeit von Benzylchloriden.

Substanz	k.10 ⁸ ; T = 83°	k.10 ⁸ ; T = 30°
Benzylchlorid.....	15.5	11.1
<i>o</i> -Methyl-benzylchlorid.....	75.0	55.0
<i>o</i> -Chlor-benzylchlorid.....	5.5	—
<i>o</i> -Brom-benzylchlorid.....	4.44	2.36
<i>o</i> -Jod-benzylchlorid.....	4.45	2.48
<i>o</i> -Nitro-benzylchlorid.....	1.30	0.52
<i>o</i> -Dibrom-benzylchlorid.....	1.87	0.71
<i>o,p</i> -Dibrom-benzylchlorid.....	2.89	1.09

Die interessanteste Feststellung von Olivier besteht darin, daß der Methyl-Substituent in der *o*-Stellung eine wesentliche Erhöhung der Reaktions-Geschwindigkeit bewirkt. Führt man hier den Vergleich mit den zugehörigen Substituenten-Paaren durch, so muß man fordern, daß Äthylchlorid wesentlich schneller verseift wird als Methylchlorid. Es ist möglich, diesen Nachweis zu erbringen. Die Verseifung von Chlormethyl wurde zuerst von Tafel²⁹⁾ verfolgt.

Es wurden folgende Versuche ausgeführt:

1. Versuch: Eine Mischung von 30% Chlormethyl und 70% Alkohol, wasserfrei, wurde gekocht. Unter Bildung von Salzsäure hatten sich mit dem Alkohol umgesetzt:

Dauer der Erhitzung	% des Methylchlorids
10 Min.	0,3
28 Stdn.	1.9

2. Versuch: Das Gemisch 30% Methylchlorid + 30% Wasser + 40% Alkohol wurde erhitzt. Unter Bildung von Salzsäure hatten sich umgesetzt:

Dauer der Erhitzung	% des Methylchlorids
10 Min.	0.3
28 Stdn.	2.3

²⁷⁾ s. A. Klages, B. **35**, 2633 [1902].

²⁸⁾ s. Rec. Trav. chim. Pays-Bas **41**, 301, **42**, 516, 775, **45**, 296.

²⁹⁾ Ztschr. physikal. Chem. **19**, 596.

Durch den Zusatz von Wasser wurde also die Verseifung des Methylchlorids nur unwesentlich erhöht. In der Literatur sind dagegen Angaben enthalten über bedeutend leichtere Verseifung des Äthylchlorids³⁰⁾. Von Wegscheider wurde die Verseifung eines Gemisches aus 10 ccm Chloräthyl mit 90 ccm Alkohol und 3.6% Wasser verfolgt und folgende Konstanten gemessen:

Verseifung von Chloräthyl.

Zeit	HCl Mol/l	10° k
18660 Min.	0.0249	0.934
28800 Min.	0.0397	0.946

Der eindeutige Nachweis der größeren Verseifungs-Geschwindigkeit der Äthylhalogene ist bei J. F. Norris³¹⁾ zu finden. Es wurden u. a. folgende Alkohole mit HBr verestert und zwar 1) in Alkohol unter Ausschluß von Wasser und 2) in Alkohol mit Wasser-Zusatz.

Veresterung der Alkohole,
mit Bromwasserstoff.

Substanz	1) ohne Wasser	2) mit Wasser
	k ₁₀₀	k ₁₀₀
1) Methylalkohol	0.0056	0.0015
2) Äthylalkohol.....	0.0022	0.00031
3) Propylalkohol	0.0029	0.00044

Man sieht, daß die Veresterungs-Geschwindigkeit des Äthylalkohols ohne Wasser-Zusatz etwa 50% der Veresterungs-Geschwindigkeit des Methylalkohols ausmacht. Bei Wasser-Zusatz ist aber sofort eine größere Differenz vorhanden, die auf die größere Verseifungs-Geschwindigkeit des Äthylbromides zurückgeführt wird. In Übereinstimmung hiermit steht die Beschleunigung der Verseifung des Benzylchlorids durch den *o*-Methyl-Substituenten. Um den Einfluß der *o*-Halogen-Atome erklären zu können, ist es nötig, das Verhältnis der Verseifungs-Geschwindigkeit von Methylchlorid und Methylenchlorid zu kennen. Bei der Hydrolyse wurde folgende Reihe gefunden: CH₃Cl > CH₂Cl₂ > CHCl₃^{31a)}.

Die Verseifung von Benzalchloriden.

G. Lock und F. Asinger³²⁾ haben sterische Behinderung bei der Verseifung der Benzalchloride festgestellt. Sie erhielten u. a. folgende Ergebnisse:

Verseifung der Benzalchloride mit wäßrigem Aceton.

Substanz	% Umsetzung nach 1 Stde.;	
	T = 72°	
1) Benzalchlorid	75	
2) <i>o</i> -Chlor-benzalchlorid.....	7	
3) <i>o</i> -Di-chlor-benzalchlorid	0	

Es kann hier noch ein qualitatives Moment zur Erklärung herangezogen werden. Es handelt sich beim Vergleich um den Unterschied der Verseifungs-Geschwindigkeit von Methylenchlorid und Chloroform in Wasser. Methylen-

³⁰⁾ s. Wegscheider u. v. Ammann, Monatsh. Chem. **36**, 692; Villiers, Ann. Chim. Phys. [5] **21**, 95.

³¹⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas **48**, 885.

^{31a)} P. Petrenko-Kritschenko, B. **59**, 3132 [1926].

³²⁾ Monatsh. Chem. **59**, 152.

chlorid wird beim Erhitzen mit Wasser auf 180° zersetzt, während Chloroform gegen Wasser in Abwesenheit von Sauerstoff und Licht recht beständig ist.

Verhalten der *o*-substituierten Benzylalkohole.

Beispiele der sterischen Behinderung der Reaktionen dieser Verbindungen sind in der Literatur nicht aufzufinden. Es kann auf Messungen von C. H. Bischoff und A. v. Hedenström³³⁾ hingewiesen werden, die beweisen, daß durch *o*-Methylgruppen die Reaktions-Geschwindigkeit nur unwesentlich vermindert wird.

Verseifung von Oxalsäure-estern.

NaOH. Alkohol-Aceton.

Verhalten der alkoholischen Gruppe.

Substanz	% verseift nach 5 Min.
Oxalsäure-dibenzylester	100
Oxalsäure-di- <i>o</i> -tolylester	60
Oxalsäure-di- <i>o</i> -xylylester	62

Als Beispiel, daß die Äther-Bildung der *o*-substituierten Benzylalkohole nicht behindert ist, kann der Reaktions-Verlauf bei der Bildung von Mesitylen-carbinol angeführt werden³⁴⁾. Dabei bildet sich nämlich der Äther des Carbinols in größerer Ausbeute als der Alkohol selbst. Der Äther läßt sich leicht mit Salzsäure spalten.

Der Vergleich mit den Verseifungs- und Veresterungs-Geschwindigkeiten der einfachen aliphatischen Alkohole bringt eine Erklärung für das Verhalten der Benzylalkohole.

Veresterungs-Geschwindigkeit

der primären Alkohole mit Essigsäure-anhydrid³⁵⁾.

Substanz	$k_{100} \times 10^2$
1) Methylalkohol	660.9
2) Äthylalkohol	305.4
3) Propylalkohol	288.0
4) <i>n</i> -Butylalkohol	279.0

Verseifungs-Geschwindigkeit der Essigsäure-ester, (0.1 *n*-HCl).

Verhalten der alkoholischen Gruppe

Substanz	$k_{0.4}$
1) Methylalkohol	209.1
2) Äthylalkohol	138
3) <i>n</i> -Propyl-alkohol	115

Es ist zwar auch hier in bestimmten Fällen eine Verminderung der Reaktions-Geschwindigkeit beim Übergang von der Methyl- zur Äthylgruppe zu beobachten, doch betragen die Werte der Reaktions-Konstanten des Äthylalkohols immer noch etwa 50% derjenigen des Methylalkohols. Wie oben gezeigt wurde, sinkt bei wesentlicher sterischer Hinderung die Geschwindigkeit der zweiten Stufe maximal auf etwa 10% derjenigen der ersten Stufe herab.

³³⁾ B. 35, 4094 [1902].

³⁴⁾ s. M. P. Carré, Compt. rend. Acad. Sciences 151, 150; Bull. Soc. chim. France [4] 7, 842.

³⁵⁾ s. N. Menschutkin, Ztschr. physikal. Chem. 1, 611, B. 30, 2783 [1897].

Die *o*-substituierten Aniline.

Das Verhalten der *o*-substituierten Aniline bei der Alkylierung ist ein weiteres Beispiel für die Unzulänglichkeit der Theorie von V. Meyer. Es wird durch den *o*-Substituenten bald Erhöhung der Reaktions-Geschwindigkeit, bald deren Verminderung beobachtet. Die Messungen von N. Menschutkin³⁶⁾ bei den *o*-substituierten Anilinen hatten folgendes Ergebnis:

Reaktions-Geschwindigkeit		
Einwirkung von Allylbromid. T = 100°.		
Substanz	k ₁₀₀	
1) Anilin.....	68	(NH ₃)
2) <i>o</i> -Toluidin	54	(CH ₃ -NH ₂)
3) Methyl-anilin	504	„ „
4) <i>vic. o</i> -Xylidin	129	„ „
5) Mesidin	115	„ „
6) <i>o</i> -Chlor-anilin	9	(Cl-NH ₂)

Die Beschleunigung kommt hier erst bei zwei *o*-ständigen Methylgruppen zur Auswirkung (*vic. o*-Xylidin und Mesidin). Die Werte der Tabelle stehen in Übereinstimmung mit den relativen Werten der zugehörigen Substituenten-Paare. N. Menschutkin³⁷⁾ hat die Einwirkung von Alkylhalogenen auf aliphatische Amine messend verfolgt. In der folgenden Tabelle sind die Reaktions-Geschwindigkeiten der Einwirkung von Methylbromid auf Amine zusammengestellt:

Reaktions-Geschwindigkeit.		
Einwirkung von Methylbromid.		
Substanz	k ₅₁	k ₁₀₀
1) NH ₃ + CH ₃ Br	1380	5471
2) (CH ₃)NH ₂ + CH ₃ Br	8302	31910
3) (CH ₃) ₂ NH + CH ₃ Br	30833	59954
4) (CH ₃) ₃ N + CH ₃ Br	34264	47437

Bei diesem Beispiel wird bei fortschreitender Methylierung ein Anstieg der Reaktions-Geschwindigkeit festgestellt. Derselbe Effekt tritt auf, wenn die Methylgruppe nicht direkt mit der Amingruppe verbunden ist, sondern indirekt als *o*-Substituent mit der Aminogruppe verknüpft ist (*vic. o*-Xylidin).

Die Parallele zwischen den *o*-substituierten Anilinen und den zugeordneten aliphatischen Aminen kann noch weitergeführt werden. N. Menschutkin hat Regeln aufgestellt, die über den Verlauf der Alkylierung der verschiedenen aliphatischen Amine Aufschluß geben. Der Anstieg der Alkylierungs-Geschwindigkeit ist nur bei der Methylierung, und zwar bei tieferen Temperaturen in eindeutiger Richtung gegeben. Ersetzt man eine oder mehrere Methylgruppen durch Homologe, so wird das Maximum der Bildungs-Geschwindigkeit schon bei der tertiären, sekundären oder primären Stufe erreicht. N. Menschutkin³⁸⁾ teilt nach diesem Gesichtspunkt die Reaktionen der Amine in vier Gruppen ein. Als Beispiel werden die Werte der Einwirkung von Propylbromid auf Ammoniak angeführt.

³⁶⁾ Ztschr. physikal. Chem. **17**, 192; B. **30**, 2966 [1897], **31**, 1423 ff. [1898].

³⁷⁾ Ztschr. physikal. Chem. **17**, 230.

³⁸⁾ Ztschr. physikal. Chem. **17**, 230.

Reaktions-Geschwindigkeit. Einwirkung von Propylbromid.	
Substanz	k_{100}
1) $\text{NH}_3 + \text{C}_3\text{H}_7\text{Br}$	44
2) $(\text{C}_3\text{H}_7)\text{NH}_2 + \text{C}_3\text{H}_7\text{Br}$	60
3) $(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{NH} + \text{C}_3\text{H}_7\text{Br}$	21
4) $(\text{C}_3\text{H}_7)_3\text{N} + \text{C}_3\text{H}_7\text{Br}$	0.5

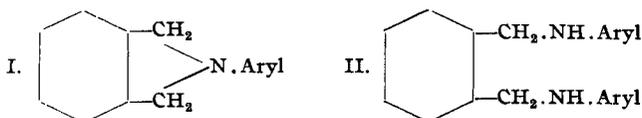
Das Maximum der Bildungs-Geschwindigkeit wird in diesem Beispiele schon bei der zweiten Stufe erreicht. Auffallend ist der rasche Abfall der Reaktions-Geschwindigkeit nach der Erreichung des Maximums. Qualitativ dieselben Erscheinungen können auch bei den *o*-substituierten Anilinen beobachtet werden. So leistet z. B. das *o*-Methyl-*o*-isobutyl-anilin der Methylierung großen Widerstand. Es wird bei 150° nur wenig angegriffen³⁹⁾. Zweifellos kann man auch bei Abwesenheit von *o*-Substituenten durch direkte Einführung geeigneter Substituenten in die Aminogruppe des Anilins dieselbe Wirkung erreichen. Doch zeigt der Vergleich zwischen Methyl-anilin und etwa *o*-Toluidin, daß die Werte bei der *o*-Substitution bedeutend niedriger liegen.

Zahlreicher sind die Beispiele, wo die Ammoniumsalz-Bildung der *o*-substituierten aromatischen Amine verhindert ist. Diese Tatsache steht in Einklang mit der bei den aliphatischen Verbindungen gemachten Erfahrung, daß die Bildung des quartären Ammoniums im allgemeinen am langsamsten erfolgt. Die Bildung des Ammoniumsalzes tritt nicht mehr ein bei folgenden Verbindungen:

- 1) Mesidin,
- 2) *vic. o*-Xylidin⁴⁰⁾.

Die Bildung des *N*-Dimethyl-*vic. o*-xylidins erfolgt noch sehr leicht. Diese Verbindung reagiert aber bei 100° nicht mehr mit Jodmethyl⁴¹⁾. Betrachtet man in Parallele hierzu die Methylierung des Trimethylamins bei 100°, so kann man bei dieser Verbindung schon den Abfall der Reaktions-Geschwindigkeit gegenüber der Bildung des Trimethylamins feststellen. Dieselbe Tendenz kommt bei der Anlagerung von Methyljodid an das dimethylierte *vic. o*-Xylidin in verstärktem Maße zur Geltung. Man kann somit zeigen, daß dieselbe Regel gilt, wenn man einerseits die Alkylgruppen direkt mit der Aminogruppe verbindet, oder wenn dieselben durch *o*-Substitution indirekt mit der Aminogruppe verknüpft sind.

Im engen Zusammenhang mit diesen Erscheinungen stehen die Ergebnisse von M. Scholz⁴²⁾, der beobachtete, daß *o*-Xylylenbromid sich zwar mit Anilin zu Dihydro-isoindol (I) umsetzt, nicht aber mit *o*-substituierten Anilinen. Diese bilden acyclische Verbindungen (II). Beispiele sind: *o*-Tolui-



³⁹⁾ s. E. Fischer u. A. Windaus, B. **33**, 349 [1900].

⁴⁰⁾ s. E. Fischer u. A. Windaus, B. **33**, 347 [1900].

⁴¹⁾ s. Friedländer, Monatsh. Chem. **19**, 644.

⁴²⁾ B. **31**, 414, 627, 1154, 1707 [1898].

din; *asymm.* *m*-Xylidin; *o*-Anisidin; *o*-Chlor-anilin. Betrachtet man wiederum die Substituenten-Paare der Aniline getrennt, so hat man eine Möglichkeit, beide Reaktionen zu unterscheiden. Im ersten Falle ist zum Vergleich der Übergang von NH_3 zu einem Dimethylamin heranzuziehen. Im zweiten Falle würde dem Ringschluß der Übergang eines Monoamines in das tertiäre Amin entsprechen. Man braucht nur anzunehmen, daß in diesem Falle das Maximum bei der Bildung der sekundären Stufe erreicht wird, und daß die Bildungs-Geschwindigkeit der tertiären Stufe wesentlich geringer ist. So erklärt es sich einfach, daß bei Gegenwart der *o*-Substituenten die Ringbildung nicht mehr eintritt, da der parallele Vorgang der Bildung des tertiären aliphatischen Amines ebenfalls mit geringerer Geschwindigkeit erfolgt.

Zusammenfassung.

Es wurde somit an einem großen Versuchs-Material eine einheitliche Untersuchungs-Methode durchgeführt. Es wurde zuerst die Verschiebung der chemischen Eigenschaften einfach substituierter Benzol-Derivate betrachtet, die diese beim Eintritt von einem oder zwei *o*-Substituenten erleiden. Diesen Differenzen wurden die Unterschiede der chemischen Eigenschaften der zugehörigen Substituenten-Paare gegenübergestellt. Als zugehörige Substituenten-Paare wurden diejenigen Verbindungen bezeichnet, die man erhält, wenn man den reagierenden Substituenten mit einem der beiden benachbarten Substituenten zusammenfaßt. Man kann an Hand des vorliegenden Versuchs-Materials nachweisen, daß eine parallele Verschiebung der chemischen Eigenschaften in beiden Reihen gegeben ist. Da es sich zunächst nur um qualitative Feststellungen handelt, soll der Sachverhalt vorläufig in folgender Weise charakterisiert werden:

Bei dem Ersatz eines *o*-ständigen Wasserstoffatoms (H) in einem einfach substituierten Benzol-Derivat durch einen zweiten Substituenten (B) werden die Eigenschaften des reagierenden Substituenten (A) verändert. Die Verschiebung der Reaktions-Fähigkeit ist in Größe und Richtung vergleichbar dem Unterschied im chemischen Verhalten derjenigen Verbindungen, die nur aus den beiden benachbarten Substituenten bestehen. (A—H und A—B.) Der *o*-Substituent beeinflusst die Reaktion eines Substituenten nach den gleichen Regeln, die seine Einwirkung bei direkter Verknüpfung mit dem reagierenden Substituenten beschreiben.

Erfolgt z. B. eine Reaktion der Verbindung A—B rascher als die entsprechende Reaktion der Verbindung A—H, so ist derselbe Unterschied in abgewandelter Form auch zu beobachten, wenn man im Benzol-Monoderivat ein *o*-ständiges Wasserstoffatom durch den Substituenten B ersetzt. Erfolgt die Reaktion der Verbindung A—B dagegen langsamer als diejenige der Verbindung A—H, so wird durch den *o*-Substituenten im Benzol-Derivat ebenfalls eine Verlangsamung der Reaktions-Geschwindigkeit bewirkt.

Eine vollkommene Unterdrückung einer Reaktion durch den *o*-Substituenten tritt nur ein, wenn der Unterschied in der Reaktions-Geschwindigkeit der entsprechenden Substituenten-Paare ebenfalls außerordentlich groß ist. Diese Erscheinung der Behinderung tritt gerade bei den Benzol-Derivaten mit besonderer Deutlichkeit hervor, da die in Frage kommenden Reaktionen bei den Benzol-Derivaten auch ohne *o*-Substituent im allgemeinen langsamer verlaufen als bei den entsprechenden einfachen Molekülen.

Die Ausführungen haben lediglich den Zweck, die Existenz dieser Zusammenhänge aufzuzeigen und sollen in keiner Weise eine quantitative Festlegung vorwegnehmen. Der Nachweis, daß es sich hierbei um eine wirkliche, echte Gesetzmäßigkeit handelt, würde zu vielen weiteren Konsequenzen führen.