

REINHARD W. HOFFMANN, GASTÓN E. VARGAS-NÚÑEZ,
GABRIELE GUHN und WOLFGANG SIEBER

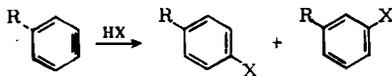
Nucleophilie und Isomeren-Verhältnis bei der nucleophilen Addition an substituierte Dehydroaromaten

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 16. Dezember 1964)

Bei der Addition verschiedener Nucleophile an unsymmetrische Dehydroaromaten erhält man keineswegs ein konstantes Isomeren-Verhältnis. Dieses hängt vielmehr von der Nucleophilie des Addenden ab, wie aus der Addition von Äthanol an verschiedene Dehydroaromaten und besonders aus der Addition von LiCl, LiBr und LiJ an 3,4-Dehydro-toluol folgt. Zusätzlich hängt das Additionsverhältnis von LiCl noch von den Solvatationseigenschaften des Lösungsmittels ab.

Die Addition eines nucleophilen Agens an unsymmetrisch substituierte Dehydroaromaten führt zur Bildung zweier Isomere¹⁾:



Dabei hängt die Isomeren-Verteilung von der Natur des Substituenten R ab, dessen induktiver Effekt Größe und Richtung des Additionsverhältnisses wesentlich bestimmt. Dieser Einfluß ist an zahlreichen Beispielen untersucht und stimmt mit den theoretischen Erwartungen überein²⁾. Am eingehendsten wurde die Addition verschiedener Nucleophile an 3,4-Dehydro-toluol untersucht; Tab. 1 zeigt dabei, daß das Additionsverhältnis keineswegs konstant ist³⁾.

Die Annahme ist naheliegend, daß sich hier ein zusätzlicher Einfluß des Nucleophils bemerkbar macht. Die Selektivität der Dehydro-Bindung sollte nur gegenüber extrem schwachen Nucleophilen voll zur Geltung kommen. Im anderen Extremfall eines starknucleophilen Partners sollte jede Begegnung mit dem Dehydroaromaten unabhängig von der *para*- oder *meta*-Stellung des Substituenten zu einer sofortigen Addition führen; man erhält also dann das statistisch zu erwartende *p/m*-Verhältnis 1, da die Selektivität der Dehydro-Bindung von der Nucleophilie des Addenden überspielt wird. Der Realfall liegt, wie Tab. 1 verrät, zwischen diesen Extremen: Je nach den Bedingungen und dem angewandten Nucleophil nähert sich

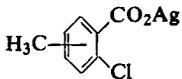
¹⁾ J. D. ROBERTS, C. W. VAUGHAN, L. A. CARLSMITH und D. A. SEMENOW, J. Amer. chem. Soc. **78**, 611 [1956].

²⁾ R. HUISGEN und J. SAUER, Angew. Chem. **72**, 91 [1960].

³⁾ Auch in zahlreichen anderen Fällen wurde beobachtet, daß sich das Additionsverhältnis bei einem Wechsel der Nucleophilie ändert. Eine Erklärung erscheint wünschenswert, zumal in einem neuen Übersichtsartikel⁴⁾ darauf hingewiesen wurde, daß eine Deutung dieses Phänomens noch aussteht.

⁴⁾ H. J. DEN HERTOEG und H. C. VAN DER PLAS, Advances in Heterocyclic Chemistry, im Druck.

Tab. 1. Addition verschiedener Nucleophile an 3,4-Dehydro-toluol

Nucleophil	Lösungsmittel	Temp.	Isomeren-Verhältnis <i>para:meta</i>	Lit.
NaNH-NH ₂	Äther	0°	37:63	5)
KNH ₂	flüss. NH ₃	-30°	38:62 ● 4	1)
	—	260°	38:62 ± 2	6)
NaOC ₂ H ₅	Äthanol	20°	39.5:60.5 ± 2	7)
NaNH-N(CH ₃) ₂	Benzol	80°	42:58	8)
C ₆ H ₅ C≡CK	flüss. NH ₃	-30°	43:57	9)
C ₆ H ₅ OK	—	200°	43:57 ± 2	10)
Li-Piperidid	Äther/Piperidin	35°	45:55 ± 2	11)
(C ₆ H ₅) ₃ P	Äther	-40°	45.5:54.5 ± 2	12)
NaOH	Wasser	340°	z. B. 45.5:54.5 ± 4	13)
KNHC ₆ H ₅	Anilin	180°	47:53 ± 3	14)

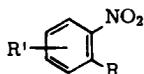
das Additionsverhältnis dem statistischen Wert 1. Doch enthalten die Daten der Tab. 1 vermutlich noch einen Temperatur-Effekt¹⁵⁾, denn eine Erhöhung der Temperatur sollte ebenfalls die Selektivität vermindern. Auch die unterschiedlichen Solventien, die in den einzelnen Systemen Verwendung fanden, erschweren einen unmittelbaren Vergleich der gefundenen Isomeren-Verhältnisse.

In dieser Arbeit wurde nun die Beziehung zwischen dem Additionsverhältnis an unsymmetrischen Dehydroaromaten und der Nucleophilie des Addenden bei konstanter Temperatur untersucht. Da nach den bisherigen Erfahrungen Alkohole zu den schwächsten Nucleophilen gegenüber Dehydrobenzol zählen²⁾, sollte die Äthanol-Addition bei allen Dehydroaromaten zu einem am weitesten von 1 abweichenden Additionsverhältnis führen. Dies läßt sich durch die Zersetzung substituierter 1,2,3-Benzothiadiazol-1,1-dioxyd-Derivate in Äthanol prüfen, da die Stammverbindung dank ihrer Löslichkeit in Äthanol Dehydrobenzol in homogener Phase freisetzt, wobei in guter Ausbeute Phenetol resultiert¹⁶⁾.

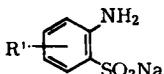
- 5) T. KAUFFMANN, H. HACKER, H. HENKLER, C. KOSEL, H. F. MÜLLER und W. SCHOENECK, *Angew. Chem.* **73**, 540 [1961].
- 6) G. KÖBRICH, *Chem. Ber.* **96**, 2544 [1963].
- 7) R. W. HOFFMANN, *Chem. Ber.* **97**, 2763 [1964].
- 8) T. KAUFFMANN und H. HENKLER, *Chem. Ber.* **96**, 3159 [1963].
- 9) F. SCARDIGLIA und J. D. ROBERTS, *Tetrahedron* [London] **3**, 197 [1958].
- 10) R. W. HOFFMANN, *Chem. Ber.* **97**, 2772 [1964].
- 11) R. HUISGEN und J. SAUER, *Chem. Ber.* **91**, 1453 [1958].
- 12) G. WITTIG und H. MATZURA, unveröffentlicht; s. Dissertat. H. MATZURA, Universität Heidelberg 1964.
- 13) A. T. BOTTINI und J. D. ROBERTS, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 1458 [1957].
- 14) F. SCARDIGLIA und J. D. ROBERTS, *J. org. Chemistry* **23**, 629 [1958].
- 15) Vgl. z. B. die Daten l. c.¹³⁾.
- 16) G. WITTIG und R. W. HOFFMANN, *Chem. Ber.* **95**, 2718 [1962].

SYNTHESE KERNSUBSTITUIERTER 1.2.3-BENZOTHIADIAZOL-1.1-DIOXYD-DERIVATE

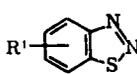
Zur Synthese ging man wie früher¹⁶⁾ von einem geeignet substituierten 2-Nitroanilin (I) aus, das in Anlehnung an die Vorschrift von J. LANGE¹⁷⁾ in die 2-Nitrobenzolsulfinsäure (II) übergeführt wurde (s. Tab. 4). Deren Natriumsalz lieferte bei der Hydrierung unter quantitativer Wasserstoff-Aufnahme das Natriumsalz der benötigten 2-Amino-benzolsulfinsäure (III), aus dem dann durch Diazotierung die 1.2.3-Benzothiadiazol-1.1-dioxyd-Derivate (IV) erhalten wurden.



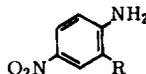
I: R = NH₂
II: R = SO₂H



III



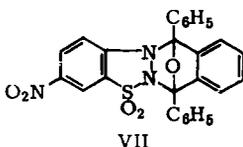
IV



V: R = SO₂H
VI: R = SO₂H

Um ein *nitro*-substituiertes III zu erhalten, wurde V mit Phosphorpentachlorid in das 5-Nitro-2-amino-benzolsulfochlorid übergeführt, das sofort mit Sulfid zum Ammoniumsalz der 5-Nitro-2-amino-benzolsulfinsäure (VI) weiterreduziert wurde.

VI ließ sich wie die anderen Verbindungen des Typs III in einem Glycerin/Wasser-Gemisch bei -20° diazotieren. Die nachfolgende Extraktion mit Äther lieferte jedoch kein kristallines IV ($R' = 6\text{-NO}_2$), sondern einen gelben Lack. Um sicherzugehen, daß IV ($R' = 6\text{-NO}_2$) und nicht ein Polymeres¹⁶⁾ vorlag, wurde die rohe Lösung von IV ($R' = 6\text{-NO}_2$) mit 1.3-Diphenyl-isobenzofuran versetzt, worauf 19% des Adduktes VII auskristallisierten. Da ferner die Zersetzung einer äthanol. Lösung des erhaltenen Produkts die erwarteten Nitrophenetole in 74-proz. Ausbeute ergab (s. nächsten Abschnitt), ist anzunehmen, daß dieses im wesentlichen aus monomerem IV ($R' = 6\text{-NO}_2$) besteht.



VII

Das nach dem Diazotieren von VI nach der Ätherextraktion zurückbleibende Wasser/Glycerin-Gemisch blieb stets tieforange gefärbt; daraus folgt, daß ein größerer Teil von IV ($R' = 6\text{-NO}_2$) in der wäßr. Phase zurückgehalten wurde. Extrahierte man dagegen mit äthanolhaltigem Äther, der Glycerin löst, so erhielt man anstelle von IV ($R' = 6\text{-NO}_2$) orangefarbene Kristalle, die wahrscheinlich ein 1:1-Addukt aus IV ($R' = 6\text{-NO}_2$) und Glycerin sind¹⁸⁾. Im Gegensatz zu IV ($R' = 6\text{-NO}_2$), das sich bei 25° in äthanol. Lösung zersetzt, zerfiel das Addukt erst in siedendem Äthanol, wobei isomere Nitrophenetole im selben Verhältnis wie aus IV ($R' = 6\text{-NO}_2$) erhalten wurden. Diazotierte man VI in Äthanol, so ließ sich die Zersetzungstemperatur der Lösung durch Zugabe von Glycerin erhöhen. Diese Befunde machen die Existenz eines Adduktes aus IV ($R' = 6\text{-NO}_2$) und Glycerin auch in Lösung wahrscheinlich, doch kann über die Natur des Adduktes nichts ausgesagt werden.

ADDITION VON ÄTHANOL AN UNSYMMETRISCHE DEHYDROAROMATEN

Jeweils frisch hergestellte Proben von rohem IV wurden in Äthanol aufgenommen und bei Raumtemperatur der Zersetzung überlassen. Die Ausbeute und das Isomeren-Verhältnis der entstandenen substituierten Phenetole wurden gaschromatographisch bestimmt. Zusätzlich

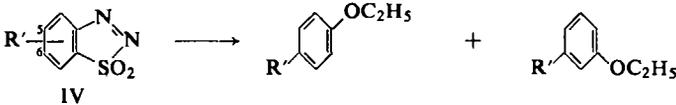
17) Dissertat. Universität Marburg 1951; Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl) IX, S. 323, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

18) Beim 5-Benzolsulfonyl-1.2.3-benzothiadiazol-1.1-dioxyd wurde ebenfalls ein Glycerin-Addukt erhalten; H. E. BERTORELLO, An. Asoc. quim. argent., im Druck.

wurden die Phenetole nach geeigneter Aufarbeitung gaschromatographisch abgetrennt, worauf die Isomeren-Verteilung IR-spektroskopisch überprüft wurde (s. Tab. 2). Kontrollversuche an Testmischungen stellten in einigen Fällen sicher, daß sich das Isomeren-Verhältnis der Phenetol-Derivate bei der Aufarbeitung nur innerhalb der Fehlergrenze der analytischen Bestimmungsmethoden änderte. Lediglich im Falle der Bromphenetole trat bei der gaschromatographischen Abtrennung für die IR-Analyse eine deutliche Verschiebung des *p/m*-Verhältnisses ein; daher wird dem direkt gaschromatographisch bestimmten Wert der Vorzug gegeben. Nach der Zersetzung von IV ($R' = 6\text{-NO}_2$) wurden die erhaltenen Nitrophenetole durch Wasserdampfdestillation abgetrennt und direkt IR-spektroskopisch bestimmt. Durch Chromatographie an Al_2O_3 gelang in diesem Falle auch die präparative Trennung der beiden isomeren Nitrophenetole.

Wenn die Isomeren-Verteilung zur Diskussion der nucleophilen Addition an Dehydroaromaten benützt werden soll, muß zunächst gesichert sein, daß das Isomeren-Verhältnis auch tatsächlich durch die Addition an die *Dehydroaromaten* und nicht durch die Addition an irgend eine andere Zwischenstufe bestimmt wird. Die Tab. 2 zeigt eindeutig, daß das Isomeren-Verhältnis innerhalb der Fehlergrenze davon unabhängig ist, ob man vom 5- oder 6-substituierten Benzothiadiazol-1.1-dioxyd-Derivat ausgeht. Daraus kann gefolgert werden¹⁹⁾, daß die selektive Zwischen-

Tab. 2. Addition von Äthanol an unsymmetrische Dehydroaromaten
(aus 1.2.3-Benzothiadiazol-1.1-dioxyden IV)



IV R'	Gemisch der Phenetol-Derivate				<i>p/m</i> -Verhältnis aus d. Addit. anderer Nucleophile
	% Ausb. a)	gaschr. b)	<i>p/m</i> -Verhältnis IR-spektr. b)	Mittelwert	
5-CH ₃	71	39:61	40 : 60	0.66 ± 0.16 c)	s. Tab. 1
6-CH ₃	75	—	38.5:61.5		
5-Cl	15	80:20	82 : 18	4.1 ± 1	≈1.0 ²⁰⁾
6-Cl	26	73:27	84 : 16		
5-Br	77	84:16	(62 : 38)	5.2 ● 1	1.4 ²¹⁾
6-Br	15	85:15	(63 : 37)		
5-OCH ₃ d)	27	54:46 d)	56.5:43.5 d)	1.24 ± 0.06 d)	1.22 ²⁾ , 1.15 ²³⁾ , 1.05 ²⁴⁾
6-NO ₂	74	—	75 : 25	3.0	3.6 ²⁵⁾ , 3.8 ²⁶⁾ , 4.1 ²⁷⁾

a) Bez. auf IV, ±5% relativ.

b) ±2%.

c) Einschließlich der Werte von l. c. 7).

d) Zersetzung in Methanol.

19) G. WITTIG, *Pure appl. Chem.* **7**, 173 [1963].

20) Addition von Kalium-2.4-dichlor-benzoat bei 300°, E. MCNELIS, *J. org. Chemistry* **28**, 3188 [1963].

21) Addition von Lithiumpiperid in Äther/Piperidin bei 35°, R. HUISGEN in H. ZEISS, *Organometallic Chemistry*, S. 78, Reinhold Publishing Corp., New York 1960.

22) Addition von Natriumhydrazid in Äther/Hydrazin bei 25°, T. KAUFFMANN, Privatmitteil.

23) Addition von Lithiumpiperid in Äther/Piperidin bei 35°²⁾.

24) Addition von Kaliumamid in flüss. Ammoniak bei -30°¹⁾.

25) Addition von tert.-Butylalkohol bei 60°, M. STILES, R. G. MILLER und U. BURCKHARDT, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1792 [1963].

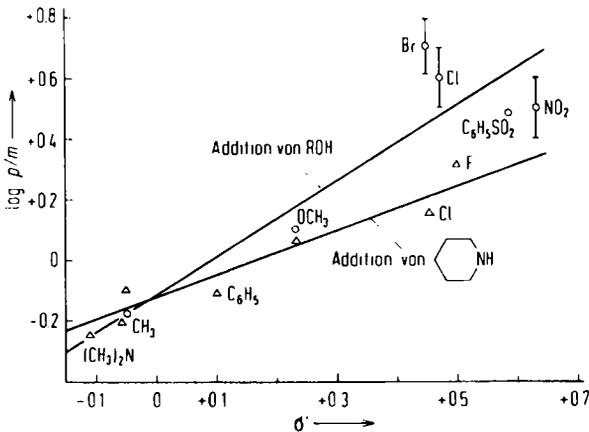
26) Addition von Benzoesäure in Benzol bei 50°, s. l. c. 25).

27) Addition von Methanol, M. STILES, Privatmitteil.

stufe kein Schwefeldioxyd und keinen Stickstoff mehr enthält, also tatsächlich die Stufe des Dehydroaromaten in die Reaktion eingeht. Wäre die Addition von Äthanol an den Dehydroaromaten nicht der einzige Weg zur Bildung der Phenetole, so sollten ausgehend vom 5- und 6-substituierten IV zwar stets beide Isomere, aber in abweichendem Verhältnis resultieren. Die jeweilige Übereinstimmung des Isomeren-Verhältnisses aus der 5- und 6-Reihe zeigt also, daß die Phenetole ausschließlich über die Dehydroaromaten gebildet werden.

Vergleicht man die vorletzte und letzte Spalte von Tab. 2, so sieht man, daß erwartungsgemäß bei der Äthanol-Addition das p/m -Verhältnis im allgemeinen weiter von 1 abweicht als bei der Addition anderer Nucleophile. Nur bei der Addition an 3,4-Dehydro-nitrobenzol ist dieser Effekt nicht deutlich, doch kommen die hier verglichenen Alkohole Methanol und tert.-Butylalkohol dem Äthanol in der Nucleophilie sehr nahe.

Bei gleichbleibendem Nucleophil und konstanter Temperatur ist nun das Additionsverhältnis im wesentlichen eine Funktion des induktiven Effektes des dirigierenden Substituenten. Wenn der induktive Effekt beim Übergang von der *meta*- zur *para*-Stellung, wie anzunehmen, bei allen substituierten Dehydroaromaten um den gleichen konstanten Faktor abfällt, dürfte für die Isomeren-Verteilung die Anwendung einer HAMMETT-Beziehung statthaft sein. Es folgt $\log k_p/k_m = \log p/m = a \cdot \rho \cdot \sigma$. Der induktive Effekt läßt sich am besten mit den σ' -Werten von J. D. ROBERTS und W. T. MORELAND JR.²⁸⁾ ausdrücken, die am starren gesättigten Bicyclo[2.2.2]octan-System gewonnen wurden, in dem ein mesomerer Effekt nicht auftreten kann. Wenn allein der induktive Effekt das Additionsverhältnis bestimmt, sollte beim Auftragen von $\log p/m$ gegen σ' eine Gerade resultieren. Die erhaltenen Meßwerte ergeben



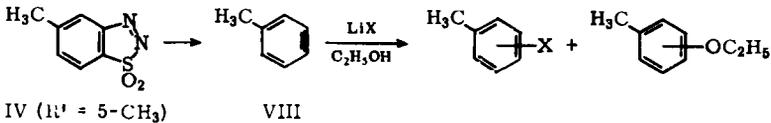
Addition von Nucleophilen an Dehydrobenzol-Derivate. Auftragung von $\log p/m$ gegen σ' (siehe Text). \circ Addition von Alkoholen, Δ Addition von Lithiumpiperid in Äther/Piperidin^{2,21)}

²⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. **75**, 2167 [1953]; s. Zusammenstellung von R. W. TAFT JR. in M. S. NEWMAN, Steric Effects in Organic Chemistry, S. 595, J. Wiley and Sons, Inc., New York 1956. Der σ' -Wert für die Dimethylamino-Gruppe wurde zu -0.11 abgeschätzt. Für die Benzolsulfonylgruppe wurde der Wert für CH_3SO_2- benutzt.

in der Tat eine gewisse Korrelation, die auch für die Werte von R. HUISGEN für die Addition von Lithiumpiperidid in Äther/Piperidin^{2, 21)} gut erfüllt ist. Die beiden Geraden schneiden sich erwartungsgemäß bei $\sigma' = 0$; ihre Steigung ist nach den eingangs angestellten Überlegungen der Nucleophilie des Addenden umgekehrt proportional. Hat man jedoch am Dehydroaromaten einen Substituenten, der einen starken mesomeren Effekt aufweist, so sollte auf Grund der Überlegungen von STILES²⁵⁾ das Additionsverhältnis von der Geraden in der Abbild. abweichen, wie dies für die Nitro-Gruppe tatsächlich beobachtet wird. Denn in diesem Fall wirkt die resonanzbedingte Verminderung der π -Elektronendichte in der *para*-Stellung induktiv in einem „sekundären induktiven Effekt“ auf die orthogonalen π -Elektronen der Dehydro-Bindung, wodurch das *p/m*-Verhältnis absinkt. Unerwartet ist jedoch, daß in beiden Reihen die *p/m*-Verhältnisse für die Methoxy- und die Dimethylamino-Verbindung keine positive Abweichung zeigen, wie auf Grund des sekundären induktiven Effektes zu erwarten wäre.

DAS ADDITIONSVERHÄLTNISS ALS MASS FÜR DIE NUCLEOPHILIE DES ADDENDEN

Die gezeigten Beispiele legen die Existenz einer Beziehung zwischen der Nucleophilie des Addenden, d. h. seiner Additions geschwindigkeit, und dem Additionsverhältnis an einen unsymmetrischen Dehydroaromaten nahe. Diese Beziehung läßt sich durch Bestimmung des Additionsverhältnisses der verschiedenen Lithiumhalogenide an den Dehydroaromaten VIII beweisen. Die Abstufung der Additions geschwindigkeiten der Lithiumhalogenide an Dehydrobenzol in Äthanol wurde bestimmt zu $J^\ominus : Br^\ominus : Cl^\ominus = 65 : 8 : 1$ ²⁹⁾. Wir zersetzten daher IV ($R' = 5-CH_3$) in Lösungen von Lithiumhalogenid in Äthanol (Molverhältnis 1 : 4.4), trennten gas-



chromatographisch die Halogentoluole von den Methylphenetolen ab und bestimmten jeweils das Isomeren-Verhältnis IR-spektroskopisch (s. Tab. 3). Dabei war das *p/m*-Verhältnis der Methylphenetole dasselbe wie bei der Zersetzung von IV ($R' = 5-CH_3$) in Äthanol allein (s. Tab. 2).

Die letzte Spalte von Tab. 3 weist darauf hin, daß das stärkere Nucleophil die Selektivität von 3,4-Dehydro-toluol (VIII) besser überspielt und daß sich das *p/m*-Verhältnis in der Reihe Äthanol, Cl^\ominus , Br^\ominus , J^\ominus dem Wert 1 nähert. Der Effekt liegt allerdings knapp außerhalb der Fehlergrenze. Deutlicher wird das Phänomen bei den Halogenid-Additionen an 3,4-Dehydro-chlorbenzol (S. 2081). Andererseits konkurrieren jeweils Halogenid und Äthanol um VIII. Bei konstanter Additions geschwindigkeit des Äthanol gibt dann der Quotient aus Halogentoluol- und Methylphenetol-Ausbeute ein Maß für die Anlagerungsgeschwindigkeit des betreffenden Halogenids. Wie die vorletzte Spalte der Tab. 3 zeigt, stehen diese Quotienten für $J^\ominus : Br^\ominus : Cl^\ominus$ im Verhältnis 50:10:1, d. h., daß die relativen Additions geschwindigkeiten der

²⁹⁾ G. WITTIG und R. W. HOFFMANN, Chem. Ber. 95, 2729 [1962].

Tab. 3. Addition von Lithiumhalogeniden an 3.4-Dehydro-toluol (VIII) in Äthanol

LiX	%Ausb. a)		(1) (2)	Halogentoluole <i>p:m</i> ^{b)}
	Halogentoluole (1)	Methylphenetole (2)		
LiCl	44	18	2.4	42:58
LiBr	38	1.5	25	46:54
LiI	36	0.3	120	47:53

a) Bez. auf IV ($R' = 5\text{-CH}_3$), $\pm 10\%$ relativ.

b) $\pm 2\%$.

Halogenide an VIII innerhalb der Fehlergrenze mit der bei der Addition an Dehydrobenzol²⁹⁾ übereinstimmen. Ebenso ist die Konkurrenzkonstante für die Addition von Äthanol und Halogenid dieselbe wie früher²⁹⁾. Die Addition der Halogenide an Dehydrobenzol ist in Äthanol irreversibel³⁰⁾, daher ist sicher auch das *p/m*-Verhältnis der Addition an VIII kinetisch kontrolliert. Somit folgt, daß das sich *schneller addierende Nucleophil* auch zu einem *Additionsverhältnis näher an 1* führt.

Die Reihenfolge der Addenden in Tab. 1 stellt also, abgesehen vom Temperatureffekt, eine Nucleophilitätsreihe gegenüber VIII dar. Daß derartige Reihen nicht der Basizität parallel gehen, wurde schon wiederholt festgestellt^{2,9)}. Dies ist auch nicht anders zu erwarten; denn nach der Einteilung von R. G. PEARSON³¹⁾ ist Dehydrobenzol zu den „weichen“ Säuren zu zählen, gegenüber denen eigene Nucleophilitätsreihen gelten³²⁾.

Aus der Beziehung zwischen Nucleophilie und Additionsverhältnis läßt sich voraussagen, daß das Isomeren-Verhältnis bei der Addition von Halogeniden lösungsmittelabhängig sein muß. In Lösungsmitteln, die zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken befähigt sind (Wasser, Alkohole, Amine), fällt die Nucleophilie der Halogenide in der folgenden Reihe ab: $\text{J}^\ominus > \text{Br}^\ominus > \text{Cl}^\ominus$. Diese Reihe wird u. a. auch dadurch bestimmt, daß bei einer Reaktion des Halogenids seine Solvathülle aufgelöst werden muß, die Solvatationsenergie also mit zur Aktivierungsenergie und damit zur Nucleophilie beiträgt. Bei einem Wechsel zu einem aprotischen Lösungsmittel (Dimethylsulfoxyd, Aceton), in dem Anionen nur schwach solvatisiert sind, wird die Nucleophilie der in protischen Solventien stark solvatisierten kleinen Halogenide *zunehmen*³³⁾. Deswegen ist zu erwarten, daß die Addition von Chlorid in aprotischen Lösungsmitteln ein Isomeren-Verhältnis näher an 1 ergibt als die in Äthanol.

Um dies zu prüfen, zersetzte man IV ($R' = 5\text{-CH}_3$) in gesättigten Lösungen von LiCl in Tetrahydrofuran/Nitromethan und Dimethylsulfoxyd/Nitromethan, wobei Nitromethan als Protonenquelle für die intermediär auftretenden 2-Chlor-phenyl-Anionen dienen sollte. Die *p/m*-Verhältnisse veränderten sich zwar mit 43:57 und $44.5:55.5 \pm 2$ in die erwartete Richtung, doch liegt der Effekt kaum außerhalb der Fehlergrenze.

Offensichtlich ist VIII zu wenig selektiv, so daß das *p/m*-Verhältnis für die Addition von Chlorid schon zu nahe bei 50:50 liegt, um eine Veränderung noch leicht beob-

³⁰⁾ R. W. HOFFMANN, Chem. Ber. **98**, 222 [1965].

³¹⁾ J. Amer. chem. Soc. **85**, 3533 [1963].

³²⁾ J. O. EDWARDS und R. G. PEARSON, J. Amer. chem. Soc. **84**, 16 [1962].

³³⁾ S. Z. B. W. M. WEAVER und J. D. HUTCHISON, J. Amer. chem. Soc. **86**, 261 [1964]; A. J. PARKER, Quart. Rev. (chem. Soc., London) **16**, 163 [1962].

achten zu können. Deswegen wandten wir uns dem 3,4-Dehydro-chlorbenzol zu. Die Zersetzung von 5-Chlor-1.2.3-benzothiadiazol-1.1-dioxyd in gesättigten Lösungen von LiCl in Äthanol, Dimethylsulfoxyd/Nitromethan und Dimethylsulfoxyd ergab folgende gaschromatographisch bestimmten *p/m*-Verhältnisse der resultierenden Dichlorbenzole: 79 : 21, 68 : 32, 60 : 40 ($\pm 5\%$ relativ). Hier zeigt sich deutlich die mit steigender Nucleophilie des Chlorids geforderte Annäherung des *p/m*-Verhältnisses an den statistischen Wert.

Zusätzlich untersuchten wir noch die konkurrierende Addition von Bromid und Chlorid an 3,4-Dehydro-chlorbenzol einmal in Äthanol und einmal in Dimethylsulfoxyd, wobei das *p/m*-Verhältnis auch für Bromid auf eine Zunahme der Nucleophilie hinweist:

	<i>p/m</i> in Äthanol	in Dimethylsulfoxyd
Dichlorbenzole	84 : 16	72 : 28 ³⁴⁾
Chlorbrombenzole	66 : 34	56 : 44

Die Konkurrenzkonstanten für die Addition von Bromid und Chlorid an 3,4-Dehydro-chlorbenzol sind mit 3.8 jedoch in beiden Lösungsmitteln gleich, d. h., daß beide Halogenide in gleichem Maße beim Wechsel des Lösungsmittels an Nucleophilie gewonnen haben.

Einschränkend muß jedoch gesagt werden, daß in aprotischen Lösungsmitteln die Irreversibilität der Chlorid-Addition zwar wahrscheinlich, aber nicht gesichert ist. Der Lösungsmittelleffekt könnte also auch auf einem Wechsel von kinetischer zu thermodynamischer Produktkontrolle beruhen.

Abgesehen von den selten zu beobachtenden sterischen Effekten²⁾ läßt sich in allen uns bekannten Fällen die Variation des Additionsverhältnisses bei der Addition von Nucleophilen an unsymmetrische Dehydroaromaten zwanglos als Einfluß der Nucleophilie des Addenden deuten. Nur ein einziger Befund widerspricht diesem Schema: Die Thiophenolat-Addition an 1.2-Dehydro-naphthalin in flüss. Ammoniak führt trotz der enormen Nucleophilie von Thiophenolat gegenüber Dehydroaromaten²⁾ zum gleichen Additionsverhältnis wie die Addition schwacher Nucleophile³⁵⁾. Doch steht in diesem Fall nicht fest, wieweit sich das Isomeren-Verhältnis bei der komplizierten Aufarbeitung geändert hat.

Herrn Prof. G. WITTIG möchten wir für die Förderung dieser Arbeit und vor allem für die Zustimmung dazu danken, daß wesentliche Teile der Dissertation von G. E. V., die unter seiner Anleitung angefertigt wurde, in diesem Rahmen veröffentlicht werden durften. Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit mit Sach- und Personal-Mitteln.

³⁴⁾ Ob der Unterschied dieses Isomeren-Verhältnisses zu dem oben für die Addition von Chlorid allein in Dimethylsulfoxyd bestimmten auf einer unterschiedlichen Assoziation der Lithiumhalogenide beruht, ist nicht untersucht.

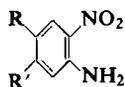
³⁵⁾ J. F. BUNNETT und T. K. BROTHERTON, J. org. Chemistry **23**, 904 [1958].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE³⁶⁾

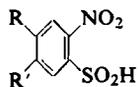
1) Darstellung kernsubstituierter 2-Amino-benzolsulfinsäuren

Substituierte 2-Nitro-benzolsulfinsäuren (II): 0.30 Mol des substituierten 2-Nitro-anilins I wurden in einer Mischung von 150 ccm konz. Schwefelsäure, 200 ccm Phosphorsäure (*d* 1.7) und 100 ccm Wasser unter Rühren gelöst. Nach Abkühlen auf 0° wurde mit 24.8 g (0.36 Mol) Natriumnitrit in 50 ccm Wasser bei konstanter Temperatur diazotiert und anschließend bei -10° mit 150 ccm flüss. Schwefeldioxyd versetzt. Die Mischung wurde sofort in ein 4-l-Becherglas auf 167 g (0.60 Mol) Eisen(II)-sulfat·7 H₂O und 3 g entfettetes Kupferpulver gegossen, worauf unter starkem Schäumen Schwefeldioxyd und Stickstoff entwichen. Nach einer Stde. saugte man auf einer Glasfritte ab, von der die Sulfinsäure mit einer Mischung von 1 l Äther und 1 l Methylenchlorid gelöst wurde. Diese Lösung wurde einmal mit 250 ccm und dreimal mit je 100 ccm 2*n* NaOH ausgeschüttelt und die alkalischen Extrakte bis zur vollständigen Ausfällung der 2-Nitro-benzolsulfinsäuren unter Kühlung mit halbkonz. Salzsäure versetzt. Die Säure wurde noch einmal aus verd. Ammoniak mit verd. Schwefelsäure umgefällt und über KOH im Exsikkator getrocknet. Weitere Daten s. Tab. 4.

Tab. 4. Darstellung kernsubstituierter 2-Nitro-benzolsulfinsäuren (II) aus 2-Nitro-anilinen (I)



I



II

R	R'	Lit.	Mol	% Ausb.	Zers.-P.	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	N	S
CH ₃	H	37)	0.3	52	107—108° ³⁸⁾	C ₇ H ₇ NO ₄ S (201.1)	Ber. 41.80 Gef. 42.03	3.51 3.75	6.96 6.77	15.91 15.78
H	CH ₃	39)	0.2	57	123° ⁴⁰⁾	—	Gef. 41.57	3.40	6.86	16.18
Cl	H	41)	0.1	56	135—138°	C ₆ H ₄ ClNO ₄ S (221.6)	Ber. 32.51 Gef. 32.36	1.82 2.12	6.16 —	14.47 14.61
H	Cl	42)	0.1	78	137—138°	—	Gef. 32.42	2.06	6.16	—
Br	H	43)	0.1	37	110—115°	C ₆ H ₄ BrNO ₄ S (266.1)	Ber. 27.09 Gef. 27.10	1.52 1.67	5.26 5.40	12.05 12.25
H	Br	44)	0.1	39	140—143°	—	Gef. 27.16	1.72	5.32	—
CH ₃ O	H	45)	0.1	40	108—110°	C ₇ H ₇ NO ₅ S (217.2)	Ber. 38.71 Gef. 38.45	3.25 3.24	—	14.76 14.65

Substituierte 2-Amino-benzolsulfinsäuren: Je 20 mMol der 2-Nitro-benzolsulfinsäuren II wurden, wie früher¹⁶⁾ beschrieben, als Natriumsalze hydriert. Dabei war die Wasserstoff-

³⁶⁾ Sämtliche Schmelzpunktangaben sind korrigiert.

³⁷⁾ L. GATTERMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. 18, 1482 [1885].

³⁸⁾ T. ZINCKE und H. RÖSE, Liebigs Ann. Chem. 406, 103 [1914], geben einen Zers.-P. von 116° an.

³⁹⁾ L. A. ELSON, C. S. GIBSON und J. D. A. JOHNSON, J. chem. Soc. [London] 1929, 2735.

⁴⁰⁾ S. COFFEY, J. chem. Soc. [London] 1926, 3222 gibt einen Schmp. von 112—113° an.

⁴¹⁾ Produkt der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik, Schmp. 115°.

⁴²⁾ R. C. FUSON, R. A. BAUMAN, E. HOWARD JR. und E. N. MARVELL, J. org. Chemistry 12, 799 [1947].

⁴³⁾ W. FUCHS, Mh. Chem. 36, 113 [1915], und zwar S. 139.

⁴⁴⁾ W. KOERNER, Gazz. chim. ital. 4, 305 [1874], und zwar S. 349.

⁴⁵⁾ P. S. FANTA und D. S. TARBELL, Org. Syntheses, Coll. Vol. III, S. 661.

aufnahme stets größer als 98%. Nur im Falle der Methyl-2-amino-benzolsulfonsäuren wurden die erhaltenen Natriumsalze zur Kontrolle aus 90-proz. Äthanol umkristallisiert und analysiert.

2-Amino-4-methyl-benzolsulfinsaures Natrium (III, R' = 4-CH₃):

NaC₇H₈NO₂S (193.2) Ber. C 43.51 H 4.17 N 7.25 S 16.59
Gef. C 43.59 H 4.27 N 7.32 S 16.42

2-Amino-5-methyl-benzolsulfinsaures Natrium (III, R' = 5-CH₃):

NaC₇H₈NO₂S (193.2) Ber. C 43.51 H 4.17 N 7.25 S 16.59
Gef. C 43.54 H 4.33 N 7.07 S 16.35

5-Nitro-2-amino-benzolsulfonsäure (VI): 47 g (0.22 Mol) *5-Nitro-2-amino-benzolsulfonsäure (V)*⁴⁶ wurden mit 100 g (0.48 Mol) *Phosphorpentachlorid* $\frac{1}{2}$ Stde. auf 70° erhitzt. Man goß die Schmelze auf 1 kg Eis und saugte das ausgeschiedene Sulfochlorid ab, das sofort unter Rühren in eine Lösung von 125 g (0.50 Mol) *Natriumsulfit* in 250 ccm Wasser eingetragen wurde. Dabei hielt man durch Zugabe von Natronlauge den pH-Wert zwischen 8 und 9. Nachdem alles gelöst war, fügte man eine konz. wäbr. Lösung von 23 g (85 mMol) *Eisen(III)-chlorid · 6 H₂O* hinzu und saugte das ausgeschiedene Eisensalz ab. Dieses wurde durch Digerieren mit 200 ccm verd. *Ammoniak* zerlegt. Nach Abfiltrieren des Eisenhydroxyds wurde die Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand dreimal mit je 100 ccm Methanol extrahiert, aus dem beim Einengen 18.5 g (39%) des gelben kristallinen *Ammoniumsalzes der 5-Nitro-2-amino-benzolsulfonsäure (VI)* vom Zers.-P. 185° anfielen.

NH₄C₆H₃N₂O₄S (219.2) Ber. C 32.87 H 4.13 N 19.17 S 14.62
Gef. C 33.07 H 4.08 N 18.90 S 14.57

2) *Darstellung substituierter 1.2.3-Benzothiadiazol-1.1-dioxyde (IV)*

Jeweils 10 mMol des *Natriumsalzes* der betreffenden *2-Amino-benzolsulfonsäure* wurden, wie früher beschrieben¹⁶⁾, diazotiert. Dabei erhielt man deutlich bessere Ausbeuten durch Diazotieren und Extrahieren bei 0° anstelle von -20°: 5-CH₃ 82%, 6-CH₃ 79%, 5-Cl 45%, 6-Cl 54%, 5-Br 38%, 6-Br 44%, 5-CH₃O 17%, 6-NO₂ 40%. Im letzteren Falle war das Produkt nicht kristallin, sondern ein gelber Lack.

Addukt von 6-Nitro-1.2.3-benzothiadiazol-1.1-dioxyd (IV, R' = 6-NO₂) und 2.5-Diphenyl-3.4-benzofuran (VII): Die bei der Diazotierung von 10 mMol *VI* resultierende äther. Lösung von *IV* (R' = 6-NO₂) wurde bei 0° mit einer benzol. Lösung von 2.7 g (10 mMol) *2.5-Diphenyl-3.4-benzofuran*⁴⁷⁾ versetzt. Nach einer Stde. wurde das Produkt abgesaugt, mit wenig Äther, Äthanol und Aceton gewaschen und aus Benzonitril umkristallisiert: 0.92 g (19%) vom Schmp. 234°.

C₂₆H₁₇N₃O₅S (483.5) Ber. C 64.58 H 3.54 N 8.69 Gef. C 64.72 H 3.85 N 8.91

Addukt von 6-Nitro-1.2.3-benzothiadiazol-1.1-dioxyd (IV, R' = 6-NO₂) und Glycerin: 2.2 g (10 mMol) *VI* wurden wie üblich diazotiert; zur Extraktion wurde aber äthanolhaltiger Äther verwandt. Man trocknete dann bei 0° über CaCl₂ und zog das Lösungsmittel bei 0° i. Vak. ab, wobei 1.4 g (46%) orangefarbene Prismen vom Zers.-P. 130° zurückblieben. Zur Analyse wurde noch einmal aus Aceton/Petroläther (40–60°) umgefällt:

C₉H₁₁N₃O₇S (305.2) Ber. C 35.40 H 3.63 Gef. C 35.47 H 3.74
Mol.-Gew. 298 (osmometr. in Aceton)

⁴⁶⁾ Produkt der Farbenfabriken Bayer, Leverkusen.

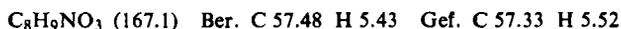
⁴⁷⁾ A. GUYOT und J. CATEL, Bull. Soc. chim. France [3] 35, 1124 [1906].

3) Zersetzung der 1.2.3-Benzothiadiazol-1.1-dioxyd-Derivate (IV) in Äthanol

Entsprechend den Ausbeuten an IV bei der Diazotierung von III wurden 5–30 mMol Natriumsalz der 2-Amino-benzolsulfinsäure (III), wie unter 2) beschrieben, umgesetzt. Das erhaltene IV wurde sofort in 20–30 ccm Äthanol aufgenommen, worauf die einsetzende Gasentwicklung bei 20° in etwa 2 Std. beendet war. Nach Zugabe von Chlorbenzol als inneren Standard wurde der Gehalt an isomeren Phenetol-Derivaten gaschromatographisch (1-m-Säule, je 5% Diisodecylphthalat und Benton 34, 100–160°, 30 ccm N₂/Min., 0.5 atü) gegen Vergleichslösungen bestimmt (s. Tab. 2). Das Gemisch der isomeren Phenetol-Derivate wurde dann, wie früher beschrieben⁷⁾, nach Einengen und Destillieren gaschromatographisch abgetrennt und IR-spektroskopisch untersucht. Zur Bestimmung des Isomeren-Verhältnisses (s. Tab. 2) dienen die folgenden Absorptionen: 4-Äthoxy-toluol 925, 820, 800/cm; 3-Äthoxy-toluol 950, 765, 690/cm; 4-Chlor-phenetol 1170, 1010, 820/cm; 3-Cl- 860, 775, 765/cm; 4-Br- 1175, 1005, 825/cm; 3-Br- 990, 935, 840/cm.

5-Methoxy-1.2.3-benzothiadiazol-1.1-dioxyd wurde wie oben erzeugt und analog in Methanol zersetzt. Zur IR-spektroskopischen Analyse wurden die Absorptionen 825, 790, 710/cm (Hydrochinon-dimethyläther) und 910, 760, 685/cm (Resorcin-dimethyläther) benützt.

Zersetzung von 6-Nitro-1.2.3-benzothiadiazol-1.1-dioxyd (IV, R' = 6-NO₂): 4.0 mMol IV (R' = 6-NO₂) wurden wie oben bei 20° in Äthanol zersetzt, anschließend wurde kurz unter Rückfluß gekocht, das Lösungsmittel über eine Vigreux-Kolonie abgezogen und der Rückstand mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde fünfmal mit je 50 ccm Äther extrahiert, aus dem 495 mg (74%) Nitrophenetol-Gemisch vom Schmp. 30–60° gewonnen wurden. An einer Probe wurde als 3-proz. Lösung in CS₂ das Isomeren-Verhältnis IR-spektroskopisch bestimmt (4-Nitro-phenetol 752/cm, 3-Nitro-phenetol 735/cm, s. Tab. 2). Zur Analyse wurde aus wenig Äthanol umkristallisiert.



Der Rest wurde schließlich durch Chromatographie mit Benzol an 100 g Aluminiumoxyd (BROCKMANN) in die beiden isomeren Nitrophenetole getrennt.

Zersetzung des Adduktes aus IV (R' = 6-NO₂) und Glycerin in Äthanol: 1.07 g (3.5 mMol) Addukt wurden in 10 ccm Äthanol erhitzt, worauf bei 60° eine Gasentwicklung einsetzte, die nach 5 Min. Kochen beendet war. Nach Abdestillieren des Alkohols wurde der Rückstand mit 15 ccm Schwefelkohlenstoff extrahiert, aus dem 285 mg (48%) Nitrophenetol-Gemisch erhalten wurden. Die IR-Analyse zeigte wie oben das Isomeren-Verhältnis *para/meta* = 73 : 27.

4) Addition von Lithiumhalogeniden an 3.4-Dehydro-toluol

a) In Äthanol: Jeweils 3.0 mMol 5-Methyl-1.2.3-benzothiadiazol-1.1-dioxyd (IV, R' = 5-CH₃) wurden in 30 ccm absol. Äthanol zersetzt, in dem 115 mMol des wasserfreien Lithiumhalogenids gelöst waren. Die Lösungen wurden über eine Kolonne auf ca. 3 ccm eingengt, worauf die Ausbeuten wie oben gaschromatographisch bestimmt wurden. Die isomeren Halogentoluole wurden außerdem wie früher⁷⁾ gaschromatographisch abgetrennt und das Isomeren-Verhältnis IR-spektroskopisch bestimmt (s. Tab. 3), wozu folgende Absorptionen benutzt wurden: 4-Chlor-toluol 805/cm, 3-Cl- 770/cm, 4-Br- 800/cm, 3-Br- 770/cm, 4-J- 796/cm, 3-J- 767/cm. Im Falle der Chlor- und Jodtoluole wurden zufriedenstellende Kontrollanalysen des Isomeren-Gemisches erhalten.

Die isomeren Methylphenetole, die als Nebenprodukt auftraten, wurden in einem Falle wie oben gaschromatographisch abgetrennt und zeigten ein Isomeren-Verhältnis von *para/meta* = 38.5 : 61.5.

b) In Nitromethan/Tetrahydrofuran: Das aus 50 mMol 2-amino-5-methyl-benzolsulfinsaurem Natrium wie unter 2) bereitete IV (R' = 5-CH₃) wurde in einer gesätt. Lösung von Lithium-

chlorid in je 15 ccm absol. Nitromethan und Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur zersetzt. Nach Filtrieren wurde das Lösungsmittel über eine Kolonne abdestilliert und das Gemisch der isomeren *Chlortoluole* wie oben abgetrennt und bestimmt. Die IR-spektroskopische Auswertung bei 1090, 1020 und 805/cm (4-Chlor-toluol) und 860, 770 und 680/cm (3-Chlor-toluol) ergab ein *p/m*-Verhältnis von 43 : 57.

c) In Nitromethan/Dimethylsulfoxyd: 4.0 mMol IV ($R' = 5-CH_3$) wurden in einer gesätt. Lösung von *Lithiumchlorid* in einer Mischung aus je 15 ccm absol. Nitromethan und Dimethylsulfoxyd zersetzt. Nach Eingießen in 500 ccm Wasser wurde kontinuierlich mit Äther extrahiert und aus der äther. Lösung nach Einengen und Trocknen das Gemisch der *Chlortoluole* wie oben abgetrennt und bestimmt: *p/m* = 44.5 : 55.5.

5) Addition von Lithiumhalogeniden an 3.4-Dehydro-chlorbenzol

a) *Lithiumchlorid*: Zwischen 1.2 und 2.6 mMol 5-Chlor-1.2.3-benzothiadiazol-1.1-dioxyd wurden in je 25 ccm mit *Lithiumchlorid* gesätt. Äthanol, Nitromethan/Dimethylsulfoxyd (1 : 1) und Dimethylsulfoxyd zersetzt. Nach Zugabe von Chlorbenzol als inneren Standard wurde die Ausbeute an isomeren *Dichlorbenzolen* zu 13, 15 und 15% sowie das Isomeren-Verhältnis (s. S. 2081) wie oben gaschromatographisch bestimmt.

b) *Konkurrierende Addition von Lithiumbromid und Lithiumchlorid*: 362 mg (1.79 mMol) 5-Chlor-1.2.3-benzothiadiazol-1.1-dioxyd wurden in einer Lösung von 4.48 g (52 mMol) *Lithiumbromid* und 2.18 g (52 mMol) *Lithiumchlorid* in 40 ccm absol. Äthanol zersetzt, worauf die Isomeren-Verhältnisse (s. S. 2081) und die Ausbeuten an *Chlorbrombenzolen* (17%) und an *Dichlorbenzolen* (4.6%) wie oben bestimmt wurden. Aus den Ausbeuten errechnet sich eine Konkurrenzkonstante von 3.8.

357 mg (1.78 mMol) 5-Chlor-1.2.3-benzothiadiazol-1.1-dioxyd wurden analog in einer Lösung von 1.80 g (21 mMol) *Lithiumbromid* und 1.30 g (31 mMol) *Lithiumchlorid* in 40 ccm absol. Dimethylsulfoxyd zersetzt. Aus den Ausbeuten der *Chlorbrombenzole* (11.5%) und der *Dichlorbenzole* (3.5%) folgt eine Konkurrenzkonstante von 3.8. [571/64]