

Untersuchungen über den Einfluß von Temperatur und von Katalysatoren bei der Substitution am aromatischen Kern

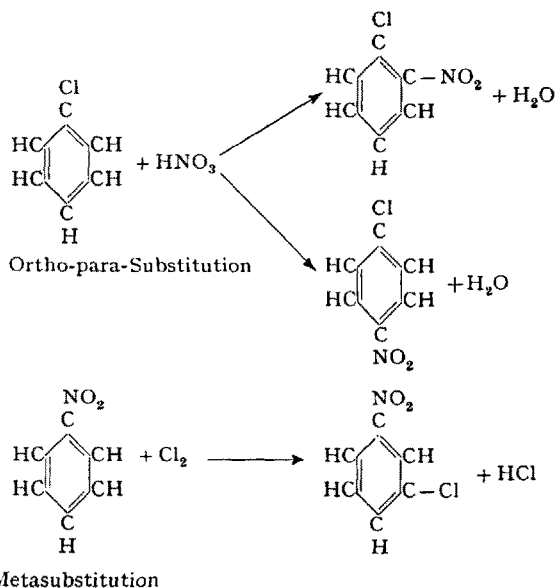
Von J. P. WIBAUT¹, Amsterdam²

1. Einleitung

In der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts, als die Chemie der aromatischen Verbindungen einen schnellen Aufschwung erlebte, dessen theoretische Grundlage das von KEKULÉ aufgestellte Formelbild für Benzol war, hat man auf Grund eines sehr ausgedehnten experimentellen Materials Regeln festgestellt, die für die Substitutionsreaktionen am Benzolkern gelten.

Bei der Einführung einer zweiten Gruppe in ein monosubstituiertes Benzol gibt es zwei Möglichkeiten: Die zweite Gruppe tritt entweder im wesentlichen in die Ortho- und Parastellungen oder hauptsächlich in die Metastellung ein. Welcher dieser beiden Fälle vorkommt, ist in erster Linie von der Art des bereits anwesenden Substituenten abhängig.

Bei der Halogenierung ebenso wie bei der Nitrierung oder der Sulfurierung des Chlorbenzols erfolgt Ortho-para-Substitution; demgegenüber tritt der zweite Substituent an die Metastellung bei der Halogenierung, der Nitrierung oder der Sulfurierung des Nitrobenzols:



¹ Bearbeitet nach einem Vortrag, gehalten für die Basler Chemische Gesellschaft und für die Zürcher Chemische Gesellschaft im Mai 1946.

² Laboratorium für organische Chemie der städtischen Universität Amsterdam.

Man unterscheidet deshalb ortho-para-dirigierende Substituenten, wie die Halogene, OH, NH_2 , CH_3 , die einen zweiten Substituenten nach para-ortho dirigieren, und metadirigierende Substituenten, COOH , $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CN}$, NO_2 , die eine zweite Gruppe nach der Metastellung lenken.

Während der ersten Jahrzehnte des zwanzigsten Jahrhunderts ist der Inhalt dieser empirischen Regel erweitert und ihre Gültigkeit durch die quantitativen Untersuchungen von HOLLEMAN und seinen Schülern bestätigt worden. Auch englische Forscher haben auf diesem Gebiete vieles geleistet, vor allem INGOLD und seine Mitarbeiter. Entsprechend der von HOLLEMAN aufgestellten Regel der Erhaltung des Substitutionstypus ist das Auftreten von Ortho-, Para- oder Metasubstitution ausschließlich abhängig von der Art des im Benzolkern anwesenden Substituenten und nicht von der Natur des einzuführenden Substituenten; außerdem konnte HOLLEMAN feststellen, daß der Substitutionstypus nicht von der Reaktionstemperatur oder von Milieueinflüssen beeinflusst wird, wenn auch durch diese Faktoren wohl das gegenseitige Verhältnis der Ortho-para-Isomeren bei der Ortho-para-Substitution geändert werden kann.

Es erübrigt sich, hier auszuführen, daß diese Regel von großer praktischer Bedeutung für präparative Untersuchungen ist, zumal auch bei der Einführung eines dritten Substituenten in ein disubstituiertes Benzol $\text{C}_6\text{H}_4\text{AB}$ die Substituenten A und B eine para-ortho-dirigierende oder eine metadirigierende Wirkung ausüben, wie HOLLEMAN aus umfangreichem experimentellem Material schließen konnte.

Obwohl es nicht gelungen ist, eine vollkommen befriedigende theoretische Erklärung für diese empirisch ermittelten Orientierungsregeln zu finden, billigte man diesen dennoch allgemeine Gültigkeit zu, weil vor 1933 keine Beobachtungen bekanntgeworden waren, die diesen Regeln nicht entsprachen.

Bis zu diesem Zeitpunkt wurden Substitutionsreaktionen am Benzolkern nur in einem engen Temperaturbereich untersucht, und zwar von 0° an (oder von einer nur um ein Geringes tieferen Temperatur an) bis zu $100-150^\circ$, oder in einzelnen Fällen (Sulfurierungen) bis zu etwa 200° . Aus dieser Übersicht wird hervor-

gehen, daß diese Substitutionsreaktionen bei bedeutend höheren Temperaturen einen ganz unerwarteten Verlauf nehmen können. Zum erstenmal wurde derartige bei präparativen Arbeiten in der Gruppe des Pyridins beobachtet.

2. Die Bromierung des Pyridins

Zur Bereitung bromierter Pyridine stand die Methode von HOFMANN zur Verfügung, bei der das salzsaure Salz der Base mit Brom im Einschmelzrohr auf 200° erhitzt wird, wobei ein Gemisch von 3-Brompyridin und 3,5-Dibrompyridin entsteht.

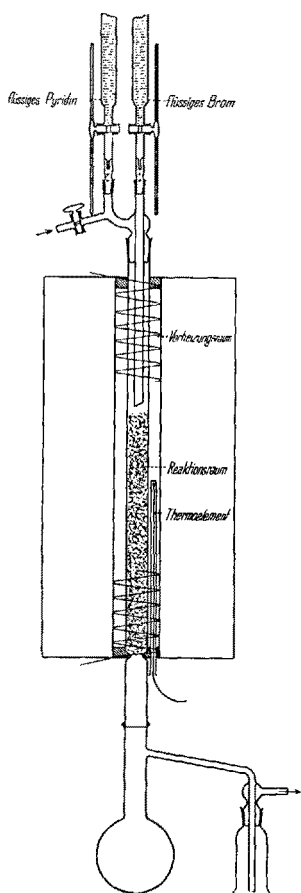


Abb. 1.

In Zusammenarbeit mit DEN HERTOG¹ wurde eine praktischere Methode für die Herstellung dieser Brompyridine durch Bromierung des Pyridins in der Gasphase bei Temperaturen oberhalb 250° entwickelt. Die Apparatur ist so eingerichtet, daß die Brom- und Pyridindämpfe einzeln erhitzt werden und sich nachher erst im Reaktionsrohr, wo die erwünschte Temperatur herrscht, mischen.

Bei 300° wurde in einem Reaktionsrohr, das mit Bimsstein oder Kokosnußkohle gefüllt war, das 3-Brompyridin neben dem 3,5-Dibrompyridin in erheblicher Ausbeute erhalten.

Eine Beobachtung von DEN HERTOG und OVERHOFF¹ über die Bildung des 2-Nitropyridins durch direkte Nitrierung des Pyridinsulfats bei etwa 400°, veranlaßte uns die Bromierung des Pyridins in der Dampfphase bei hoher Temperatur zu studieren. Es stellte sich heraus, daß bei dieser Bromierung des Pyridins in der Dampfphase bei 500° ein Gemisch von 2-Brompyridin und 2,6-Dibrompyridin in sehr guter Ausbeute erhalten wird. Dieses Ergebnis war sehr überraschend, einerseits, weil bei dieser hohen Temperatur nur in sehr geringem Maße Zersetzung der organischen Stoffe stattfindet, andererseits, weil bei der Bromierung des Pyridindampfes der Substitutionstypus anscheinend von der Temperatur bedingt wird. Bei 300° treten die Bromatome überwiegend an β -Stellungen, bei 500° jedoch an α -Stellungen ein, indem bei etwa 400° β - und α -Substitution stattfindet.

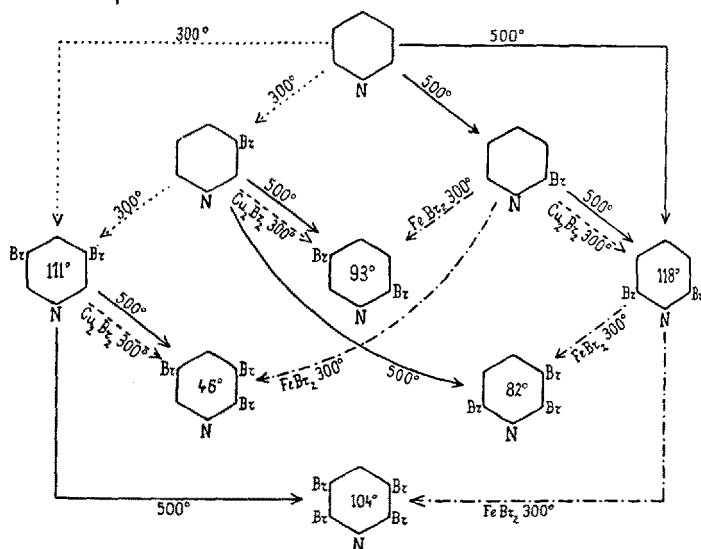


Abb. 2. Bromierung von Pyridin.

Die Abb. 1 zeigt die zu diesen Versuchen verwendete Apparatur in ihrer einfachsten Form.

Bei der weiteren Bromierung der Monobrompyridine wurden spezifisch katalytische Einflüsse beobachtet, die zwar experimentell feststehen, jedoch noch nicht verständlich gemacht werden können.

So wird das 2-Brompyridin bei 300° vom Brom nicht angegriffen, wenn Bimsstein oder Kohle als Kontaktsubstanz verwendet wird; bei einem Kontakt von mit Kupferbromid imprägniertem Bimsstein wird aber das 2-Brompyridin bei 300° weiterbromiert, wobei das 2,6-Dibrompyridin entsteht. Bei Verwendung von mit Ferrobromid oder Zinkbromid imprägniertem Bimsstein ergibt sich bei der Bromierung des 2-Brompyridins bei 300° jedoch 2,5-Dibrompyridin; es findet also β -Substitution statt. Im obenstehenden Formelbild sind diese gesamten Reaktionen zusammengefaßt worden.

¹ H. J. DEN HERTOG und J. P. WIBAUT, Rec. Trav. chim. 51, 381, 940 (1932); vgl. Rec. Trav. chim. 64, 229 (1945).

¹ H. J. DEN HERTOG und J. OVERHOFF, Rec. Trav. chim. 49, 552 (1930).

Die bromierten Pyridine sind für viele präparative Zwecke verwendbar. Die Bromatome können unter geeigneten Bedingungen von NH_2 , $-\text{CN}$, $-\text{OH}$ oder $-\text{NR}_2$ oder von Oxyalkyl¹ ersetzt werden. Die an der α -Stellung² ebenso wie an der β -Stellung³ bromierten Pyridine reagieren unter gewissen Bedingungen mit Magnesium, wobei Verbindungen entstehen, die sich in verschiedenen Reaktionen wie Pyridyl/Magnesium-Verbindungen verhalten und die für synthetische Zwecke verwendbar sind. Unsere Methode der Bromierung in der Gasphase wurde von BURSTALL in der Gruppe der Dipyridyle angewandt, bei der ebenfalls je nach der Temperatur β - oder α -Substitution vor sich geht; die entstandenen Bromderivate fanden für synthetische Zwecke Verwendung⁴.

Auch bei der Chlorierung des Pyridins in der Dampfphase wird der Substitutionstypus von der Reaktionstemperatur bedingt, obwohl der Temperaturbereich, in dem man arbeiten kann, enger ist als bei der Bromierung: im Bereich von 270–400° entsteht ein Gemisch von 2-Chlorpyridin und 2,6-Dichlorpyridin, während bei 220° Substitution an 3 und 5 stattfindet⁵.

Bemerkenswert ist, daß bei der Bromierung des Chinolins in der Dampfphase am Bimssteinkontakt ausschließlich Substitution in der Pyridinhälfte des Moleküls vor sich geht; auch hier ist der Substitutionstyp von der Temperatur abhängig, weil bei 450–500° das 2-Bromchinolin gebildet wird, und bei 300° das 3-Bromchinolin⁶.

3. Die Substitution in Monohalogenbenzolen bei hoher Temperatur⁷

Es lag nunmehr nahe, zu untersuchen, ob auch bei der Substitution am Benzolkern die Temperatur einen derartigen Einfluß ausübt, daß eine Änderung des Substitutionstyps eintritt, so daß z. B. das Chlorbenzol bei hoher Temperatur an die Metastellung oder das Nitrobenzol an die Ortho-para-Stellungen substituiert werden würde. Zur Untersuchung bei hoher Temperatur eignet sich am meisten die Chlorierung oder die Bromierung, weil bei der Nitrierung durch oxydativen Abbau Nebenprodukte entstehen.

Bei dem Versuch, das Nitrobenzol bei hoher Temperatur zu bromieren, stellt es sich heraus, daß die Nitrogruppe von einem Bromatom ausgetauscht wird. Aus diesem Grunde haben wir für unsere Untersuchung die

Einführung eines Chlor- oder Bromatoms in das Monohalogenbenzol gewählt.

Bei der Chlorierung des Chlorbenzols in der Gasphase im Temperaturbereich von 500–600° unter Anwendung von reinem Bimsstein als Kontaksubstanz stellte es sich heraus, daß Metasubstitution vor sich ging, weil das entstandene Gemisch der Dichlorbenzole zu 50–60% das Metaisomer enthält. Bekanntlich dirigiert bei Temperaturen unter 200° das im Chlorbenzol sitzende Chloratom den zweiten Substituenten fast ausschließlich an Ortho-para-Stellungen.

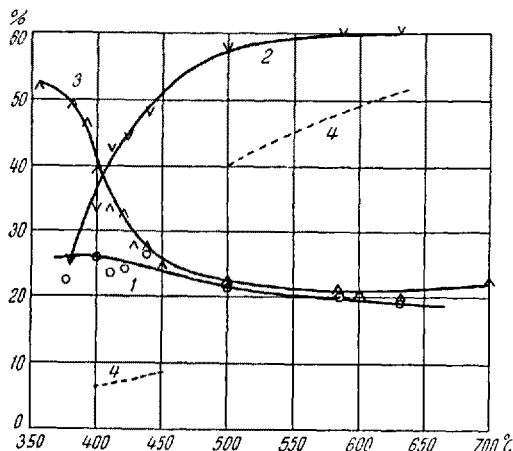


Abb. 3. Nichtkatalysierte Bromierung von Brombenzol in der Gasphase.

—○—○— % ortho —V—V— % meta —Λ—Λ— % para
----- Gesamtausbeute an Dibrombenzolen, auf Brom berechnet

Weil sich die Chlorierung bei hoher Temperatur wegen ihres heftigen Verlauf wenig zu einer genauen Untersuchung eignet, studierten wir die Bromierung des gasförmigen Brombenzols im Temperaturbereich von 200–650°. Bei diesen Versuchen wird das Brombenzol in der Dampfphase auf die erwünschte Temperatur vorgeheizt, und dann im auf konstanter Temperatur erhaltenen Reaktionsraum mit dem ebenfalls vorgeheizten Bromdampf gemischt.

Beide Gase werden mit konstanter Strömungsgeschwindigkeit in einem Molekularverhältnis $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br} : \text{Br}_2 = 1:0,5$ durch den Reaktionsraum geführt. Durch das Übermaß des Brombenzols kann die Bildung von Tribrombenzolen zwar zurückgedrängt, jedoch nicht ganz verhindert werden. Aus dem Reaktionsprodukt wird das Gemisch der Dibrombenzole mittels sorgfältiger Destillation abgetrennt und das Mengenverhältnis ortho:meta:para ermittelt.

Aus den Kurven 1, 2 und 3 der Abb. 3 ist der Prozentsatz dieser Isomeren zu erkennen.

Bei diesen Versuchen war das Reaktionsrohr mit einer indifferenten, von Eisenverbindungen befreiten Kontaksubstanz (Bimsstein oder künstlicher Graphit) gefüllt.

Die obenerwähnten Kurven haben einen sehr bemerkenswerten Verlauf. Unterhalb 350° erfolgt praktisch keine Reaktion; bei 380° bilden sich überwiegend

¹ H. J. DEN HERTOEG und J. P. WIBAUT, *Rec. Trav. chim.* 55, 122 (1935); H. J. DEN HERTOEG, 64, 85 (1945).

² J. OVERHOFF und W. PROOST, *Rec. Trav. chim.* 57, 179 (1938); W. PROOST und J. P. WIBAUT, *ib.* 59, 971 (1940).

³ Noch nicht publizierte Versuche.

⁴ F. H. BURSTALL, *J. Chem. Soc.* 1663 (1938).

⁵ J. P. WIBAUT und J. R. NICOLAI, *Rec. Trav. chim.* 58, 709 (1939).

⁶ H. E. JANSEN und J. P. WIBAUT, *Rec. Trav. chim.* 56, 694, 709 (1937).

⁷ J. P. WIBAUT, L. M. F. VAN DE LANDE und G. WALLAGH, *Rec. Trav. chim.* 52, 794 (1933); 56, 65 (1937). — M. VAN LOON und J. P. WIBAUT, *ib.* 56, 815 (1937).

Para- und Orthodibrombenzol (Ortho-para-Substitution). Im Temperaturbereich von 400–450° nimmt die Menge des Paraisomeren bei steigender Temperatur rasch ab, die Menge des Metaisomeren nimmt schnell zu, während sich die Menge des Orthodibrombenzols nicht viel ändert. Im Temperaturbereich von 450–700° zeigt sich eine geringe, gleichmäßig verlaufende Änderung im Mengenverhältnis der Isomeren. Die gestrichelte Kurve 4 in der Abb. 3 bezeichnet die auf Brom berechnete Gesamtausbeute der Dibrombenzole.

Wir haben festgestellt, daß sich die isomeren Dibrombenzole unter den Versuchsbedingungen nicht ineinander umlagern und daß die Bildung des Metadibrombenzols bei hoher Temperatur nicht die Folge sekundärer Reaktionen ist. Die Bromierung des gasförmigen Chlorbenzols an einem Graphitkontakt im Temperaturbereich von 375–475° läßt ähnliche Ergebnisse erkennen.

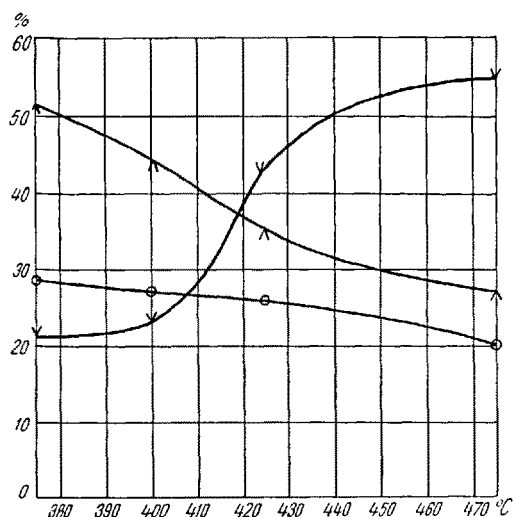


Abb. 4. Nichtkatalysierte Bromierung von Chlorbenzol in der Gasphase.

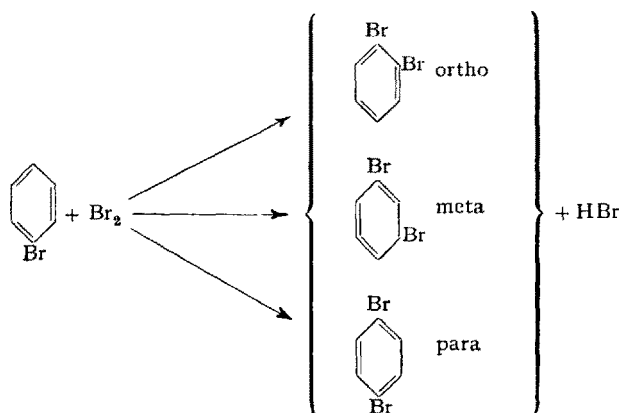
—○—○— % ortho —△—△— % meta —×—×— % para

Auch die Bromierung des gasförmigen Fluorbenzols an einem Graphitkontakt zeigt grundsätzlich denselben Verlauf, weil die Menge des Parabromfluorbenzols im Temperaturbereich von 400–500° rasch abnimmt und sich zwischen 500 und 600° nicht mehr viel ändert. (Die vollständige thermische Analyse des Gemisches der Isomeren läßt sich in diesem Falle nicht durchführen.)

4. Die theoretische Behandlung des Temperatureinflusses

Nach der klassischen Auffassung wird der Substitutionstypus von der Art des am Benzolkern sitzenden Substituenten bestimmt. Bleibt man bei dieser Auffassung, dann führen unsere Versuche zu der Schlußfolgerung, daß das Halogenatom in einem Halogenbenzol bei Temperaturen unter etwa 400° nach der Ortho-para-, jedoch bei Temperaturen oberhalb 450° nach der Metastellung dirigiert.

Die Regel HOLLEMANS, nach der sich der Substitutionstypus infolge der Reaktionstemperatur nicht ändert, stellt sich nur bei Temperaturen unter 400° als allgemein gültig heraus. Es ergibt sich daher die Frage, weshalb sich der Erhöhung der Reaktionstemperaturen zufolge die dirigierende Kraft des Halogenatoms in C_6H_5X so durchgreifend ändert und weshalb diese Änderung sich innerhalb eines kleinen Temperaturbereiches vollzieht. Um die Bedeutung dieser Fragestellung beurteilen zu können, muß man den Einfluß der Temperatur auf die Substitution im monosubstituierten Benzol näher betrachten. Es handelt sich hier um die simultanen Reaktionen:



Wenn die verschiedenen Isomeren sich unter den Versuchsbedingungen nicht ineinander umlagern, so wird das Mengenverhältnis der Isomeren im Endprodukt: $C_{ortho}:C_{meta}:C_{para}$ von dem Verhältnis der sich auf die Substitutionsgeschwindigkeit an einer Ortho- bzw. an einer Meta- oder Parastellung beziehenden partiellen Geschwindigkeitskonstanten $k_{ortho}:k_{meta}:k_{para}$ bedingt. Es gilt hierfür $k_o + k_m + k_p = k$, wenn k die Geschwindigkeitskonstante der Bruttoreaktion darstellt. Aus den auf experimentellem Wege ermittelten Werten des Mengenverhältnisses der Isomeren im Endprodukt kann man also unter Berücksichtigung der Tatsache, daß für die Einführung des zweiten Substituenten zwei Ortho- und zwei Metastellungen, somit eine Parastellung zur Verfügung stehen, das Verhältnis $k_o:k_m:k_p$ berechnen.

SCHEFFER¹ hat aus einer von ihm in den Jahren 1911 bis 1913 entwickelten allgemeinen Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit die folgenden Formeln für die simultanen Reaktionen des obenerwähnten Typus ermittelt

$$\ln \frac{k_o}{k_m} = \frac{\epsilon_m - \epsilon_o}{RT} - \frac{\eta_m - \eta_o}{R}, \quad (1)$$

in denen ϵ_o und ϵ_m die Aktivierungsenergien der Substitution an der Ortho- bzw. an der Metastellung dar-

¹ F. E. C. SCHEFFER, Proc. Akad. van Wetenschappen Amsterdam 15, 1118 (1913). — F. E. C. SCHEFFER und W. F. BRANDSMA, Rec. Trav. chim. 45, 522 (1926).

stellen und η_o und η_m die entsprechenden Entropiegrößen. SCHEFFER erprobte seine Formeln an den von HOLLEMAN bei der Einführung einer Nitrogruppe in C_6H_5A erzielten quantitativen Daten; diese Reaktionen waren in einem verhältnismäßig engen Temperaturbereich studiert worden, nämlich im Bereich von -30° bis $+30^\circ$, oder in einzelnen Fällen auch bis $+60^\circ$. Es stellte sich heraus, daß das Verhältnis der bei diesen Reaktionen gebildeten Isomeren von den folgenden vereinfachten Formeln dargestellt werden kann

$$\log \frac{k_o}{k_m} = \frac{\epsilon_m - \epsilon_o}{RT} \quad (2); \quad \log \frac{k_p}{k_o} = \frac{\epsilon_o - \epsilon_p}{RT} \quad (3)$$

bzw., daß der Entropieterm in bezug auf den Energieterm vernachlässigt werden darf. Das Mengenverhältnis der Isomeren wird also von dem Unterschied der Aktivierungsenergien bei der Substitution an den Ortho-, Meta- oder Parastellungen bedingt; der Einfluß von sterischen Faktoren kann in erster Annäherung vernachlässigt werden.

Es ist klar, daß die Kurven 1, 2 und 3 oder die Kurven in der Abb. 4 nicht von den Formeln (2) und (3) dargestellt werden können und ebensowenig von einer Formel des Typus (1), in der ein Energie- und ein Entropieterm vorkommen.

5. Der Einfluß von Katalysatoren

Einfachere Ergebnisse werden erzielt, wenn bei der Bromierung der Halogenbenzole in der Gasphase Ferribromid als Katalysator angewendet wird. Die Reaktion setzt bei bedeutend tieferer Temperatur als bei der nichtkatalytischen Bromierung ein. Die Änderung im Mengenverhältnis der Isomeren kann im Temperaturbereich von $200-450^\circ$ von SCHEFFERS Formeln (2) und (3) ausgedrückt werden. Die in der Abb. 5 als berechnet bezeichneten Werte sind durch die Gleichungen

$$\log \frac{k_o}{k_m} = \frac{2036}{RT} \quad \text{und} \quad \ln \frac{k_p}{k_m} = \frac{2890}{RT}$$

ermittelt worden, wobei die Unterschiede der Aktivierungsenergien in Grammkalorien pro Molekül ausgedrückt sind.

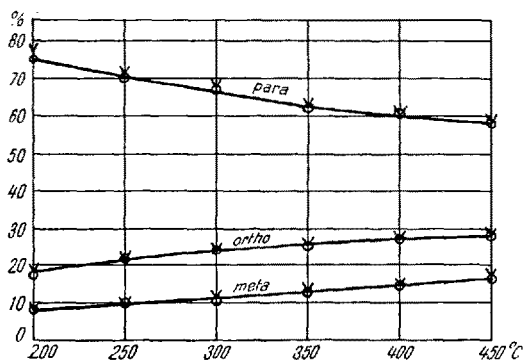


Abb. 5. Bromierung von Brombenzol in der Gasphase mit Ferribromid als Katalysator.

○ beobachtete Zahlen; ▽ berechnete Zahlen

Die Bromierung des Chlorbenzols und des Fluorbenzols im Temperaturbereich von 300 bis 450° an einem Ferribromidkontakt zeigt einen der Bromierung des Brombenzols ähnlichen Verlauf.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Formeln SCHEFFERS in einem Temperaturbereich von etwa 250° ihre Gültigkeit behalten und daß bei der katalytischen Bromierung des Brombenzols (oder des Chlorbenzols) der Ortho-para-Substitutionstypus bis zu 450° erhalten bleibt.

Aus dem Vergleich der Kurven der katalytischen Bromierung mit denen der nichtkatalytischen Bromierung ergibt sich, daß im Temperaturbereich von $420-450^\circ$ an einem Ferrihalogenidkontakt Ortho-para-Substitution, an einem indifferenten Kontaktstoff, wie Bimsstein oder Graphit, dagegen Metasubstitution vor sich geht. Die katalytische Bromierung kann nicht über 450° durchgeführt werden, weil dann das Ferribromid merklich sublimiert und die experimentellen Bedingungen infolgedessen nicht mehr streng definierbar sind.

Bei den von uns studierten Halogenierungen handelt es sich um heterogene Gasreaktionen; viele Beobachtungen deuten darauf hin, daß im Gebiete unter 400° vorwiegend die absorbierten Moleküle in der oberflächenschicht des Kontaktstoffes eine Reaktion miteinander eingehen, während im Bereich von $450-650^\circ$ die Reaktion der freien Moleküle in der Gasphase hervortritt. Auf diese Tatsache wurde von SPEEKMAN¹ hingewiesen, der ebenfalls die Annahme machte, daß oberhalb 450° eine dirigierende Wirkung des am Benzolkern sitzenden Halogenatoms nicht zur Geltung kommt, d. h. daß die Unterschiede der Aktivierungsenergien keine Rolle mehr spielen. Wäre für jedes Wasserstoffatom eines Brombenzolmoleküls die Wahrscheinlichkeit, von Brom substituiert zu werden, gleich groß, dann würde das Gemisch des Dibrombenzols zu 40% ortho-, zu 40% meta- und zu 20% para- bestehen.

Die Annahme liegt jedoch sehr nahe, daß infolge einer sterischen Hinderung die Substitution an den Orthostellungen weniger wahrscheinlich ist. In diesem Falle muß sich aber auch das Orthoisomer in geringerem Maße bilden, als es der statistischen Verteilung entspricht.

Hiervon unabhängig müssen sich über 450° die Meta- und die Paraisomeren im Verhältnis 2:1 bilden. Bis zu 500° steht diese Annahme auch mit den Beobachtungen in ziemlich guter Übereinstimmung (Tabelle I); bei höheren Temperaturen bilden sich jedoch mehr Metaisomeren, als diesem Verhältnis entspricht.

Es muß in Betracht gezogen werden, daß bei diesen hohen Temperaturen die Genauigkeit der Versuche infolge der Bildung von Nebenprodukten beeinträchtigt wird.

¹ B. W. SPEEKMAN, Diss. (Amsterdam 1941).

Tabelle I

Die Bromierung des gasförmigen Brombenzols am Bimsstein oder am Graphit

Temperatur ° C	Die Zusammensetzung des Gemisches der Dibrombenzole		
	ortho	meta	para
380	23	25	52
400	26	33	40
420	25	43	32
440	26	47	27
450	21	53	25
500	21	56	23
585	20	59	22
630	19	60	21

Weil die Aktivierungsenergie für die Wandreaktion einen anderen Wert als für die Gasreaktion haben wird, ist es verständlich, daß der Temperaturbereich, in dem das Mengenverhältnis der Isomeren von den Unterschieden der Aktivierungsenergien bedingt wird, und der Bereich, in dem diese Unterschiede keine Rolle mehr spielen, von einem ziemlich engen Übergangsbereich getrennt werden. Der bei der katalytischen Bromierung noch bei 450° existierende überwiegende Einfluß der erstgenannten Reaktionsart ergibt sich selbstverständlich aus dem schnelleren Verlauf der Reaktion an einer Eisenbromidoberfläche als an einer indifferenten Oberfläche, so daß im ersteren Fall die Wandreaktion bis zu einem höheren Temperaturbereich über die Gasreaktion vorherrschen wird.

Die am Anfang unter Abschnitt 4 erörterte Frage, weshalb infolge der Erhöhung der Reaktionstemperatur eine Umwandlung des Substitutionstypus vor sich geht, nämlich von Ortho-para-Substitution nach Metasubstitution, kann jetzt folgendermaßen beantwortet werden:

Im Temperaturbereich unterhalb 400° ist das Mengenverhältnis der Isomeren von dem Unterschied der Aktivierungsenergien bei der Substitution an der Ortho-, Meta- oder Parastellung bedingt. Dieser Unterschied der Aktivierungsenergien drückt das dirigierende Vermögen des am Benzolkern sitzenden Substituenten aus.

Oberhalb einer bestimmten Temperatur spielt jedoch der Unterschied der Aktivierungsenergien keine Rolle, und es kann da von einer dirigierenden Wirkung gar nicht mehr die Rede sein. In diesem Temperaturbereich wird das Mengenverhältnis der Isomeren in erster Annäherung von einer statistischen Verteilung der am Benzolkern verfügbaren Stellen bestimmt, wobei aber die Orthostellen einer sterischen Hinderung unterliegen können. Diese Betrachtungen haben nur Gültigkeit, wenn sich die Isomeren unter den vorherrschenden experimentellen Umständen nicht ineinander umlagern. Bei der nichtkatalytischen Bromierung wie

auch bei der oben beschriebenen katalytischen Bromierung sind diese Bedingungen erfüllt worden.

Bei der Bromierung des Naphthalins werden wir einen Fall kennenlernen, in dem die isomeren Substitutionsprodukte sich ineinander umwandeln können. Ehe wir aber zur Besprechung der Bromierung des Naphthalins übergehen, wollen wir noch auf die Bromierung des Phenols hinweisen, bei welcher der Substitutionstypus innerhalb eines größeren Temperaturbereiches erhalten bleibt. Es geht hier Ortho-para-Substitution in einem Temperaturbereich von 40–500° vor sich; die Bildung des Metabromphenols konnte nicht einwandfrei nachgewiesen werden¹.

Tabelle II

Die Bromierung des Phenols

Temperatur ° C	Gesamt- ausbeute d. Monobrom- phenols, auf Brom ber.	Zusammensetzung des Gemisches der Monobromphenole	
		ortho	para
153 Flüssigkeitsphase	90 %	21	79
247 Gasphase am	68 %	31	67
365 Glaswollekontakt	42 %	48	51
503	30 %	69	30

Die Zahlen können nicht mit einer Formel von SCHEFFER in Einklang gebracht werden. Wahrscheinlich vollzieht sich bei dieser Reaktion nicht ausschließlich eine direkte Kernsubstitution, sondern ebenfalls eine indirekte Substitution, weil primär das H-Atom der OH-Gruppe von Brom ersetzt werden wird.

7. Die Monobromierung des Naphthalins²

Die Einführung eines Substituenten in Naphthalin ist vom theoretischen Standpunkt aus einfacher als die Substitution in C_6H_5A , weil das Naphthalinmolekül keinen Substituenten enthält und außerdem nur zwei isomere Monosubstitutionsprodukte möglich sind. Tatsächlich wurden bei einer experimentellen und theoretischen Untersuchung der Monobromierung des Naphthalins Ergebnisse erzielt, die für die Theorie der aromatischen Substitution im allgemeinen wichtig sind. Seitdem LAURENT im Jahre 1835 die Bromierung des flüssigen Naphthalins beschrieben hat, wurde diese Reaktion wiederholt überprüft. Der Literatur nach entsteht hierbei das α -Bromnaphthalin neben Dibromnaphthalinen, je nach der verwendeten Menge Brom.

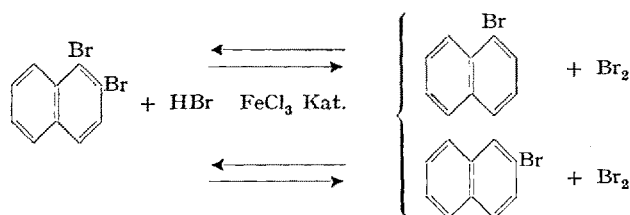
¹ B. W. SPEEKMAN, Dissertation (Amsterdam 1941). – A. F. HOLLEMAN und I. J. RINKES, Rec. Trav. chim. 30, 48 (1911). – B. W. SPEEKMAN und J. P. WIBAUT, Rec. Trav. chim. 61, 383 (1942).

² Vgl. J. F. SUYVER und J. P. WIBAUT, Rec. Trav. chim. 64, 65 (1945). – J. P. WIBAUT, F. L. J. SIXMA und J. F. SUYVER, ib. 68, 525 (1949).

¹ J. P. WIBAUT und F. L. J. SIXMA, Proc. Kon. Ned. Akad. v. Wet., Amsterdam, **51**, 776 (1948). — J. P. WIBAUT, F. L. J. SIXMA und J. F. SUYVER, Rec. Trav. chim. **68**, 525 (1949).

nur langsam und in geringem Maße vor sich geht, wenn man das α -Bromnaphthalin längere Zeit auf 150° mit vier Prozent des Gewichts an Ferrichlorid erhitzt. Die reversible Reaktion $\alpha \rightleftharpoons \beta$ -Bromnaphthalin verläuft also nicht über eine direkte Umlagerung, sondern über die obenerwähnte Bromierungs- $\rightleftharpoons$ Debromierungsreaktion.

Man kann die Gleichgewichtseinstellung $\alpha \rightleftharpoons \beta$ noch auf anderem Wege erreichen, indem man das Bromnaphthalin bei 150° der weiteren Bromierung unterzieht, wobei man weniger als ein Äquivalent Brom (0,5 bis 0,3) und Ferribromid als Katalysator anwendet. Das Reaktionsprodukt enthält Monobromnaphthalin, Dibromnaphthaline und Naphthalin. Die zurückgewonnene Menge des Monobromnaphthalins stellte sich als ein Gemisch von etwa 60% des β -Isomeren und 40% des α -Isomeren heraus, gleichgültig, ob vom α - oder vom β -Isomeren ausgegangen worden war. Die Ursache ist die reversible Debromierung der Dibromnaphthaline unter dem Einfluß des Ferrichlorids. Aus dem 1,2-Dibromnaphthalin gewannen wir auf diese Weise außer einer geringen Menge Naphthalin auch ein Gemisch von 44% des α - und 56% des β -Bromnaphthalins, welche Zahlen um nicht viel von den Gleichgewichtswerten (bei 150°) differieren.



Wir haben die Gleichgewichtswerte der Umlagerung $\alpha \rightleftharpoons \beta$ -Bromnaphthalin bei verschiedenen Temperaturen bestimmt.

Temperatur °C . .	100	150	200	250
% β im Gleichgewichtsgemisch . .	63,1	62,3	60,4	58,8

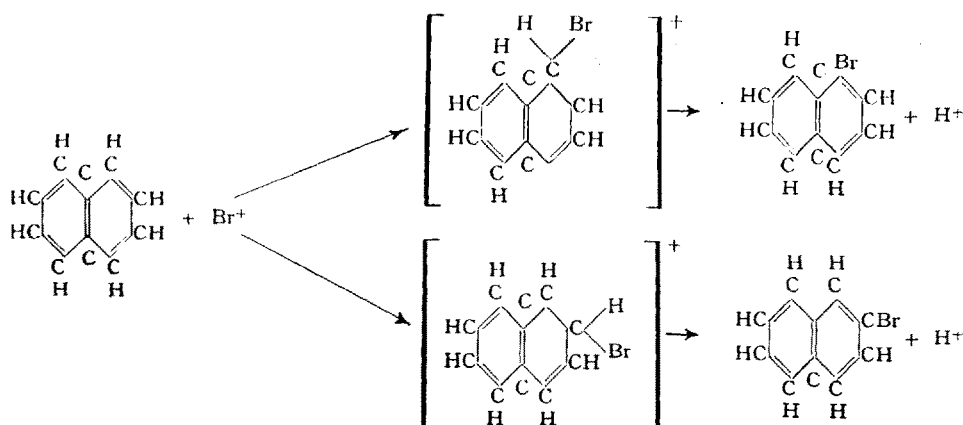
Hieraus errechnet man für die Umlagerungswärme $q_{\beta \rightarrow \alpha} = 500 \text{ cal/Mol}$ (± 130 unter Berücksichtigung der experimentellen Fehler in den Gleichgewichtsbestimmungen).

Zur Erklärung der Bildung großer Quantitäten des β -Bromnaphthalins bei der von Ferrichlorid oder Ferribromid katalysierten Bromierung des Naphthalins braucht man nicht eine β -dirigierende Wirkung des Katalysators anzunehmen, weil auch in Abwesenheit eines Katalysators, wenn auch in geringem Maße, β -Substitution vor sich geht. Die Energie des Zwischenzustandes der Reaktion wird infolge der Anwesenheit des Katalysators erniedrigt, wodurch die Bromierungsreaktion umkehrbar wird. Demzufolge kann sich unter günstigen Bedingungen ein Gemisch von α - und β -Bromnaphthalin bilden.

Tatsächlich konnten wir durch die Bromierung des Naphthalins bei Gegenwart von reinem anhydriertem Ferrichlorid als Katalysator bei 150° einen Gehalt von 60% β - im Gemisch der Bromnaphthaline erzielen; diese Methode eignet sich zu der präparativen Herstellung der β -Isomeren. Bei den von der Kurve 3 dargestellten Versuchen wurde das Gleichgewicht $\alpha \rightleftharpoons \beta$ nicht erreicht.

9. Der Chemismus der Bromierung

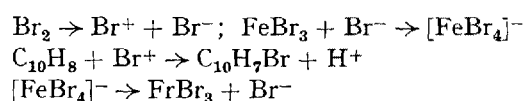
Aus verschiedenen Untersuchungen der Substitution an aromatischen Kernen bei verhältnismäßig tiefen Temperaturen (in der Flüssigkeitsphase) ist hervorgegangen, daß diese Reaktionen wahrscheinlich nach einem ionogenen Mechanismus verlaufen. Es wird deswegen für eine Bromierungsreaktion vorausgesetzt, daß sich das Brommolekül in ein positives und in ein negatives Teilchen spaltet, oder, was für die Erörterung auf dasselbe hinauskommt, daß das Brommolekül polarisiert wird. Der positive Teil des Brommoleküls bildet dann eine kovalente Bindung mit einem Kohlenstoffatom des aromatischen Ringes, wozu diesem Kohlenstoffatom zwei Elektronen zur Verfügung stehen müssen:



Wir nehmen an, daß unter dem Einfluß des positiv geladenen Bromteilchens der Naphthalinring derart polarisiert wird, daß am reagierenden Kohlenstoffatom (α oder β) zwei Elektronen lokalisiert werden. Diese Lokalisierung, durch die der Grundzustand des aromatischen Ringes gestört wird, erfordert Energie. Mit Hilfe der der Wellenmechanik entnommenen «molecular orbital method» hat SIXMA¹ die Energiedifferenz zwischen einem Naphthalinkern, in dem zwei π -Elektronen an einem α -Kohlenstoffatom und einem Naphthalinkern, in dem zwei π -Elektronen an einem β -Kohlenstoffatom lokalisiert worden sind, berechnet; es wird hierfür $\Delta E = E_\beta - E_\alpha = 3180$ cal/Mol gefunden. Dieser Unterschied der Lokalisierungsenergien wird annähernd dem Unterschied der Aktivierungsenergien der α - und der β -Substitution entsprechen. Für die letztere Größe berechneten wir aus unseren Versuchen mit Hilfe von SCHEFFERS Formel 2498 cal/Mol für die Reaktion in der Flüssigkeitsphase, und 4215 cal/Mol für die Reaktion in der Gasphase (siehe Abschnitt 10).

Die Übereinstimmung mit dem nach der «molecular orbital method» errechneten Wert ist befriedigend, wenn in Betracht gezogen wird, daß bei dieser theoretischen Ableitung einige Annäherungen vorgenommen worden sind. Aus der Berechnung geht weiter hervor, daß derselbe Wert für ΔE erhalten wird, wenn man anstatt einer elektrophilen Substitution eine Substitution durch Bromatome (Radikalsubstitution) oder eine nukleophile Substitution annimmt.

Wenn man einen elektrophilen Mechanismus annimmt, ist es einleuchtend, daß das Ferribromid infolge der Bildung eines komplexen Ions die Bildung positiv und negativ geladener Bromteilchen fördern kann.



10. Die Bromierung des Naphthalins ohne Katalysatoren; der Einfluß der Temperatur

Der Verlauf der nichtkatalytischen Monobromierung des Naphthalins in der Gasphase wird von der Kurve 1 in der Abb. 7 dargestellt (das Molekularverhältnis Brom:Naphthalin = 1:2; der Kontaktstoff ist Bimsstein oder Glaswolle). Die Ausbeuten an Monobromnaphthalin belaufen sich auf 55–35% (auf Brom berechnet); sie nehmen jedoch oberhalb 550° infolge thermischer Zersetzung der primär gebildeten Bromnaphthaline rasch ab.

Der untere Teil der Kurve 1, bis etwa 300°, entspricht der Formel $\ln k_\beta/k_\alpha = 4215/RT$. In diesem Bereich wird also das Verhältnis $\alpha:\beta$ von dem Unterschied der Aktivierungsenergie der α - und der β -Substi-

tution bedingt, wie auch bei der nichtkatalytischen Bromierung in der Flüssigkeitsphase.

Im Bereich von 350 bis 500° nimmt die relative Menge des β -Bromnaphthalins rasch zu; oberhalb 500° nähert sich das Verhältnis $\alpha:\beta$ dem Grenzwert 1. Das heißt gemäß einer Erörterung SPECKMANS¹, daß über 500° das Verhältnis $\alpha:\beta$ nicht von dem Unterschied der Aktivierungsenergie, sondern ausschließlich von der Häufigkeit der Zusammenstöße eines Brommoleküls (oder eines Bromatoms) mit einer α - oder β -Stelle des Naphthalinmoleküls bedingt wird; weil nun diese Häufigkeit für die beiden Stellen gleich groß ist, bilden sich auch gleiche Mengen des α - und des β -Isomeren.

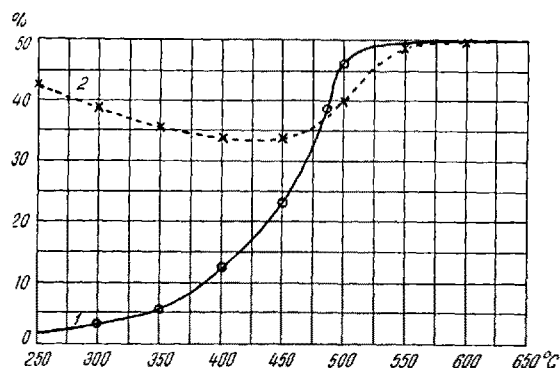
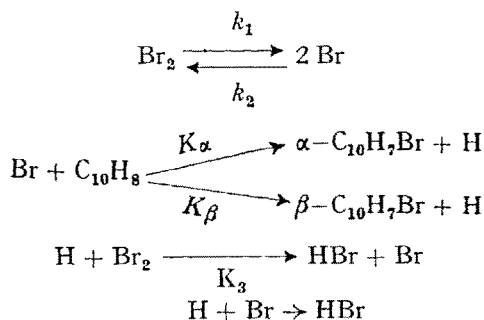


Abb. 7.

—○—○— % β -Bromnaphthalin in der nichtkatalytischen Bromierung von Naphthalindampf

--x--x-- % β -Bromnaphthalin in der katalytischen Bromierung von Naphthalindampf

Auf Grund einer von SIXMA und WIBAUT² entwickelten Theorie kann die S-förmige Gestaltung der Kurve 1 in der Abb. 7 erklärt werden. Wir nehmen an, daß die unterhalb 400° verlaufende Wandreaktion eine elektrophile Substitution sei. Oberhalb 400° wird die Adsorption der reagierenden Stoffe an der Wand sehr gering, wodurch die Geschwindigkeit der elektrophilen Reaktion stark abnimmt. Es findet dann vorwiegend die Gasphasereaktion statt, die nach einem atomaren Substitutionsmechanismus verläuft. Es handelt sich hier um eine Kettenreaktion:



Die Aktivierungsenergie der atomaren Reaktionen K_α und K_β ist sehr niedrig, so daß diese Aktivierungs-

¹ B. W. SPECKMAN, Dissertation (Amsterdam 1941).

² F. L. J. SIXMA und J. P. WIBAUT, Proc. Kon. Ned. Akad. v. Wet. Amsterdam 52, 214 (1949).

energie bei 400° bei jedem Zusammenstoß überschritten wird. Es geht hieraus hervor, daß $K_\alpha/K_\beta = 1$ ist. Eine quantitative Formulierung dieser Theorie führt zu der Formel

$$\frac{\alpha}{\beta} = \frac{e^{\Delta E/RT} + Ce^{Q/RT}}{1 + Ce^{Q/RT}} \quad (4)$$

In dieser Formel ist e die Basis der natürlichen Logarithmen, $\Delta E = 4215 \text{ cal/Mol}$ = die Differenz der Aktivierungsenergien der elektrophilen Substitution an der α - und an der β -Stellung; Q und C sind Konstanten, die aus den experimentell gefundenen Werten für α/β bei zwei Temperaturen bestimmt werden können. Für die Bromierung des Naphthalins finden wir

$$Q = -38200 \text{ cal/Mol}, \\ C = 5 \cdot 10^{12}.$$

Wenn man diese Werte in die Gleichung (4) einsetzt, dann stellt sich heraus, daß diese Formel die experimen-

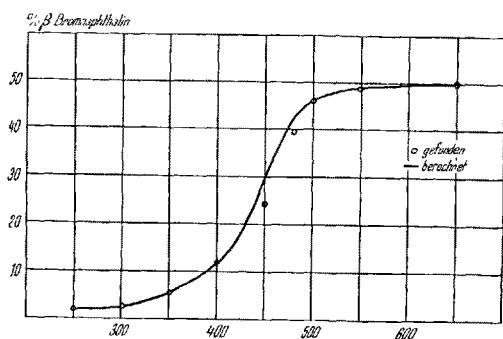


Abb. 8. Bromierung von Naphthalindampf.

tellen Ergebnisse sehr befriedigend ausdrückt. Die ausgedogene Kurve in der Abb. 8 stellt die berechneten Zahlen dar; die experimentell gefundenen Zahlen sind mit Kreisen (°) bezeichnet worden.

Für die Monochlorierung von Naphthalindampf im Temperaturbereich von 220–550° ist ebenfalls eine S-förmige Kurve aufgefunden worden¹. Auch diese Kurve wird nach Einsetzen der für Q und C geeigneten Werte in sehr befriedigender Weise von der Formel (4) dargestellt.

Ähnliches gilt für das Verhältnis para:meta, das bei der nichtkatalytischen Bromierung des Brombenzols in der Gasphase experimentell gefunden worden ist (vgl. die Kurven 2 und 3 in der Abb. 3). Bei Senkung der Temperatur geht der Wert des Terms $Ce^{Q/RT}$ der Formel (4) rasch zurück, so daß dieser Term bei niedrigen Temperaturen dem ersten Term gegenüber vernachlässigt werden kann. Die Formel (4) ist dann mit der Formel von SCHEFFER identisch.

¹ J. P. WIBAUT und G. P. BLOEM, wird publiziert in: Rec. Trav. chim.

11. Die katalytische Bromierung des Naphthalindampfes

Die katalytische Bromierung des Naphthalindampfes (an einem Bimssteinferribromid- oder an einem Bimssteinferriehlorid-Kontakt) wird von der Kurve 2 in der Abb. 7 dargestellt. Unter dem Einfluß des Katalysators nimmt nicht nur die gesamte Reaktionsgeschwindigkeit zu, sondern auch die β -Substitution wird stark gefördert. Analog unseren Feststellungen bei der katalytischen Bromierung in der Flüssigkeitsphase geht während der heterogenen Gasreaktion unter der Einwirkung des Katalysators eine Umlagerung $\alpha \rightarrow \beta$ vor. Auch hier verläuft diese Umsetzung nicht auf direktem Wege, sondern über das reversible Bromierungs-Debromierungs-Gleichgewicht (vgl. Abschnitt 7). Wird ein Gemisch von gasförmigem Bromnaphthalin und Bromwasserstoff in beträchtlichem Übermaß bei 300° sehr langsam über einen Ferribromidkontakt geleitet, dann enthält das Reaktionsprodukt außer einer geringen Menge Naphthalin α - und β -Bromnaphthalin, und zwar etwa im Gleichgewichtsverhältnis 40% α und 60% β . Dieses Ergebnis wurde übereinstimmend mit α - und β -Bromnaphthalin als Ausgangsprodukt erhalten.

Wird derselbe Versuch bei 400° angestellt, dann ist die Umsetzungsgeschwindigkeit viel geringer, so daß die Gleichgewichtslage nicht erreicht wird. Dieses anscheinend paradoxe Ergebnis kann folgendermaßen erklärt werden:

Je nachdem die Temperatur steigt, nimmt die Adsorption des Bromnaphthalins und des Bromwasserstoffes an der Katalysatoroberfläche ab, so daß das Verhältnis (absorbierte Moleküle):(Moleküle in der Gasphase) gleichfalls abnimmt. Weil wir mit strömenden Gasen arbeiten und die reversiblen Umsetzungen nur an der Katalysatoroberfläche vor sich gehen, werden, je nachdem die Temperatur höher ist, pro Zeiteinheit weniger Moleküle des α -Bromnaphthalins in das β -Bromnaphthalin (oder umgekehrt) umgewandelt werden.

Bei der von Ferribromid katalysierten Bromierung des Naphthalindampfes wird sich infolge der Umkehrbarkeit der Bromierungsreaktion ein Gemisch von α - und β -Bromnaphthalin bilden, in dem sich das Verhältnis $\alpha:\beta$ unter günstigen Bedingungen dem Gleichgewichtsverhältnis nähern kann. Die Kurve 2 in der Abb. 7 stellt keine Gleichgewichtswerte dar, weil diese nicht erreicht worden sind. Andererseits kann bei der nichtkatalytischen Bromierung das Verhältnis von 50% α und 50% β nicht überschritten werden, weil ohne Katalysator sogar bei 500° und darüber die Bromierungsreaktion nicht reversibel ist.

Die komplizierten Vorgänge, die bei der Monobromierung des Naphthalins stattfinden, können, wie oben gezeigt wurde, in theoretisch befriedigender Weise erklärt werden.

Summary

Investigations on pyridine derivatives have lead us to the study of the bromination of pyridine in the gaseous phase. At a reaction temperature of about 300°C the hydrogen atoms are substituted by bromine mainly at the 3- or 3:5-positions, while at a reaction temperature of 500°C the hydrogen atoms in 2- or 2:6-positions are substituted by bromine atoms.

Many dibromopyridines and tribromopyridines have become available by these bromination methods; some of these compounds are useful starting materials for synthetical work.

By the study of the high temperature bromination of monohalogenobenzenes or of naphthalene results of theoretical importance have been obtained.

The monobromination of bromobenzene in the gaseous phase, using a *pumice-ferric-bromide catalyst*, belongs to the ortho-para substitution type in the temperature range of 200–450°C; the ratio of the isomeric dibromobenzenes is determined by the differences in energy of activation required for substitution in the ortho-meta- or para-position in the bromobenzene molecule.

When the vapour phase bromination of bromobenzene or of chlorobenzene is carried out in a tube filled with pumice or graphite the substitution reaction belongs to the *ortho-para-type* below 410°C; from 410–600°C meta-substitution predominates.

In the *non-catalytic bromination of liquid naphthalene* in the temperature range of 85–215°C α -bromonaphthalene, besides small amounts of β -bromonaphthalene are formed. The ratio in which the two isomeric monobromonaphthalenes are formed is determined by the difference in energy of activation required for substitution in the α - or β -position in the naphthalene molecule. The same conclusion is valid for the non-catalytic bromination of gaseous naphthalene in the temperature range 250–300°C.

The value of the difference in activation energies for the bromination in the α - and β -positions of the naphthalene molecule is in accordance with the result of quantum-mechanical calculations.

If the non-catalytic bromination of naphthalene vapour is carried out in the temperature range 500–650°C equal amounts of α - und β -bromonaphthalene are formed. At these high temperatures the α : β -ratio is not determined by the difference in energy of activation for α - and β -substitution, but is exclusively dependent on the probability of collision of the bromine molecule (or the bromine atom) and an α - or β -position of the naphthalene molecule.

Theoretical considerations lead to a formula which accounts for the influence of the temperature on the ratio of α - and β -bromonaphthalenes formed in the whole temperature range of 215–650°C.

Quite different results have been obtained in the *catalysed bromination of naphthalene, using ferric-bromide or ferric-chloride* as a catalyst. In the catalytical bromination of liquid naphthalene at 150°C as much as 60% of β -bromonaphthalene may be formed. The bromination of naphthalene is reversible under the catalytic influence of ferric-chloride.

As a result of the reversible reaction: $C_{10}H_8 + Br_2 \rightleftharpoons HBr + C_{10}H_7Br$ (α or β) an equilibrium α -bromonaphthalene $\rightleftharpoons$ β -bromonaphthalene is established. At 150°C the equilibrium mixture contains 62.3% β -bromonaphthalene. The equilibrium values vary only slightly with the temperature.

In the catalytic bromination of naphthalene vapour (catalyst ferric-bromide on pumice) considerable amounts of β -bromonaphthalene are formed in the temperature range 250–400°C. Here again the formation of β -bromonaphthalene is the result of the reversible bromination-debromination of naphthalene.

The Internal Structure of Protein Molecules¹

By FELIX HAUROWITZ², Bloomington, Ind.

I. Constellation and internal structure of globular protein molecules

The protein molecule consists, doubtlessly, of one or of several chains of amino acids linked to each other by peptide bonds. Measurements of the osmotic pressure, the diffusion rate and of the sedimentation equilibrium indicate molecular weights of 50,000 to 100,000 for serum proteins and for similar soluble proteins. If a mean value of 115 is assumed for each of the amino acid residues, a protein of the molecular weight of 100,000 must contain about 870 amino acid molecules.

According to x-ray analyses the length of each of the amino acid residues in the peptide chain is equal to 3.67 Å¹. Hence, the length of a straight peptide chain of 870 amino acids corresponds to 3,200 Å. Solutions of thread-like molecules of such a length are highly viscous or gelatinous and show a strong flow-birefringence². Since neither the serum proteins nor ovalbumin or hemoglobin have these properties, one has to conclude that their molecules are not threadlike, but that they have a sphere-like or ellipsoidal shape². The classification of proteins according to which they consist either of sphere-like or of more or less thread-

¹ Presented in a colloquium of the Department of Chemistry of the Eidgenössische Technische Hochschule in Zürich (June 7, 1948).

² Present address: Dept. of Chemistry, Indiana University, Bloomington, Ind., U.S.A.

¹ R. COREY, J. Amer. Chem. Soc. 60, 1598 (1938).

² G. BOEHM and R. SIGNER, Helv. chim. acta 14, 1370 (1931).