

Von großem Interesse ist die Frage, ob sich bei den einzelnen Actinomycinen Unterschiede im Verhältnis Heildosis: toxischer Dosis finden, die so beträchtlich sind, daß ein bestimmtes Actinomycin verdient, therapeutisch bevorzugt zu werden. Von Interesse ist ferner die Frage, ob sich durch chemische Umformungen der Actinomycine wirksame Derivate gewinnen lassen, deren Toxizität geringer ist als die der nativen Actinomycine. Mit Versuchen in dieser Richtung sind wir seit längerer Zeit beschäftigt.

Schluß

Die Actinomycine, entdeckt und isoliert an Hand ihrer antibiotischen Wirksamkeit und unbrauchbar als Antibiotica wegen ihrer Toxizität, haben sich dennoch schließlich

als bemerkenswerte Therapeutica entpuppt; ein Beispiel für die eingangs angeführte Überlegung, daß der bakterio-statische Test auch zu Verbindungen führen kann, deren medizinische Bedeutung auf anderen Gebieten liegt als dem der mikrobiellen Infektionen. Ein Beispiel aber auch dafür, daß die absolute Größe toxischer Dosen wenig oder gar nichts über den therapeutischen Wert einer Verbindung aussagt. Einer imponierend kleinen toxischen Dosis kann eine noch kleinere curative zugeordnet sein; entscheidend für die therapeutische Verwendbarkeit ist nur der Quotient $\frac{\text{dosis curativa}}{\text{dosis letalis}}$ und nicht die Kleinheit seines Nenners.

Eingeg. am 23. November 1953 [A 538]

Fortschritte auf dem Gebiet der organischen Aniono-Chemie

Von Prof. Dr. GEORG WITTIG

Chemisches Institut der Universität Tübingen

Nach einem Plenarvortrag auf der GDCh-Hauptversammlung in Hamburg am 17. September 1953

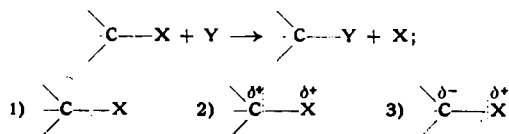
Die Methoden der Abspaltung eines Protons oder Halogen-Kations aus geeigneten organischen Verbindungen, die dabei in den metallierten bzw. anionisierten Zustand übergehen, werden an charakteristischen Beispielen dargelegt. Anschließend wird das reaktive Verhalten des anionischen Molekelrumpfes diskutiert, wobei die Erscheinungen der Isomerisation in den Vordergrund gerückt werden.

Mit der präparativen Auswertung der Vorgänge schließt der Bericht.

Einleitung

Bei einem Eingriff in die organische Molekel können davon berührte Atombindungen verschiedenartig aufgebrochen und wieder geknüpft werden. Entweder bilden sich dabei Radikale oder kationisierte bzw. anionisierte Formen, über die sich die ursprüngliche Verbindung zu einer neuen abwandelt. Ob diese Radikale bzw. Ionen als Träger der Umsetzung frei auftreten oder latent durch ein Reaktionsknäuel hindurchgehend ihre Wirksamkeit entfalten, bleibe ausdrücklich dahingestellt.

Am Beispiel der Substitution seien die drei Grundphänomene erläutert, die sinngemäß auch in die hier zu übergehenden Additionsprozesse¹⁾ hineinspielen. Bei der Verdrängung des Liganden X am Kohlenstoff durch das substituierende Y entsprechend dem Schema:



teilt sich entweder das bindende Elektronenpaar und bleibt mit einem Elektron am Kohlenstoff und mit dem anderen am austretenden X im Sinne einer radikalischen Substitution (Fall 1). Oder das Dublett löst sich zusammen mit dem austretenden Liganden X vom Kohlenstoff, wobei dieser intermediär positiv aufgeladen wird (Fall 2: nucleophile Substitution am kationisierten Molekelrumpf). Oder drittens das Dublett bleibt bei der Verdrängung von X am Kohlenstoff, der sich dabei vorübergehend negativ auflädt (Fall 3: elektrophile Substitution am anionisierten Molekelrumpf). Welche der drei Möglichkeiten zutrifft, hängt von der Natur des Liganden X und des Molekelrestes, ferner von der Art des substituierenden Y und

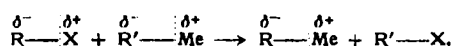
schließlich auch von den obwaltenden Bedingungen wie Lösungsmittel und Temperatur ab.

Während die Reaktionsweisen radikalischer und kationischer Formen umfassend bearbeitet sind und weiterhin auf breiter Grundlage untersucht werden, trifft das für die anionischen Zustände nur in begrenzten Bereichen zu. Hierher gehören metallorganisch geleitete Vorgänge der Addition bzw. Polymerisation und alkalisch ausgelöste Kondensationen etwa zu Aldolen oder β -Dicarbonyl-Verbindungen.

Hier soll nun ein Gebiet der Anionochemie abgesteckt werden, das bislang wenig beachtet wurde, und dessen präparative und theoretische Bedeutung sich erst abzeichnen beginnt. Es umschließt das Verhalten von Verbindungen, deren kationische Liganden X verhältnismäßig fest am Kohlenstoff haften, und die im Zustand der Anionisierung als besonders reaktionsfreudige Gebilde zu Umsetzungen mit neuen präparativen Perspektiven befähigt sind.

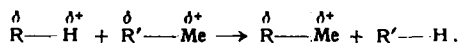
A. Methoden und Ablauf der Anionisierung

Voraussetzung zur Anionisierung derartiger Verbindungen ist natürlich die Kenntnis der Mittel und Bedingungen, die es gestatten, Protonen — um die es sich zumeist handelt — oder andere Kationen aus dem Molekelverband herauszuschlagen. Hierfür sind im grundsätzlichen Agenzien geeignet, deren anionischer Rest eine größere Affinität zum kationischen Liganden des Partners als dessen eigener Anionenrumpf besitzt. Besonders wirksame Anionisierer sind die alkalimetall-organischen Verbindungen ($\text{R}'\text{—Me}$), deren Metallsubstituenten ihr Elektron leicht abstoßen und daher die Anionisierung des ihnen zugeordneten Molekelrumpfes — namentlich im ätherischen Medium — begünstigen:



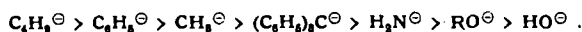
¹⁾ Vgl. K. Hamann, diese Ztschr. 63, 231 [1951].

Das frei werdende Anion R' ist bestrebt, sein Dublett wieder anteilig werden zu lassen, und entreißt daher seinem Partner den kationischen Liganden X unter Bildung von $R'-X$. Während also das Anion R' den Impuls zur Abspaltung von X und damit zur Anionisierung des Substrates erteilt, fällt dem Metallion Me im allgemeinen²⁾ die mehr oder weniger passive Rolle zu, sich mit dem entstehenden Anion R gleichzeitig im Reaktionsknäuel oder unter Umständen in einer Folgereaktion zur neuen metallorganischen Molekel $R-Me$ zu vereinigen. Für den meist zutreffenden Spezialfall, daß der Ligand X ein Proton ist, läßt sich der Vorgang folgendermaßen formulieren:



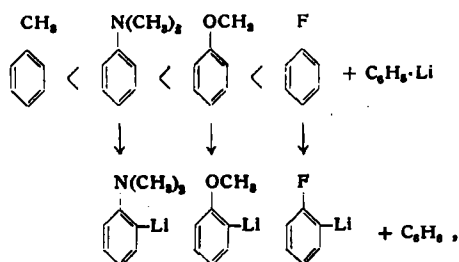
Im Prinzip entspricht er der Verdrängung der schwächeren Säure $R'H$ aus ihrem Salz $R'Me$ durch die stärkere Säure RH .

Da hiernach die anionischen Molekelreste R und R' im Sinne der Brönstedtschen Definition Basen unterschiedlicher Protonenaffinität darstellen, ist es verständlich, daß die zur Anionisierung von RH benutzten Protonen-Acceptoren R' auf den Donator abgestimmt sein müssen. Die bisherigen Erfahrungen lassen sich dahingehend zusammenfassen, daß besonders wirksam die alkalimetall-organischen Verbindungen sind. Aus ihnen greift man vorzugsweise die Lithium-Derivate heraus, da sie bequem zugänglich sind und sich in homogener ätherischer Lösung handhaben lassen. In der Reihe der gebräuchlichen Agenzien, die der Metallierung bzw. Anionisierung organischer Verbindungen dienen, steht vornan das Butyl-lithium, hiernach folgen mit absinkender Wirksamkeit das Phenyl-lithium, Methyl-lithium und Trityl-lithium, an dessen Stelle häufiger das Trityl-natrium verwendet wird:



Daran schließt sich Natriumamid in flüssigem Ammoniak und weiter Natriumalkoholat in Alkohol. Am Ende der Reihe steht das Hydroxyl-Anion quartärer Ammoniumsalze, das seine Wirksamkeit als Protonen-Acceptor erst unter den Bedingungen des Hofmannschen Abbaus, also bei erhöhter Temperatur entfaltet.

Die Reaktionsgeschwindigkeit, mit der „Ummetallierungen“ ablaufen, wird um so größer sein, je kleiner die Aktivierungsenergie ist, die zur ionogenen Spaltung der angegriffenen CX - bzw. CH -Gruppe aufzuwenden ist. Die notwendige Aktivierungsenergie wiederum wird um so kleiner sein, je stärker die betreffende Bindung zwischen Kohlenstoff und X bzw. H bereits polarisiert ist, je mehr also der mit der Aktivierung herbeizuführende Ionenzustand bereits vorgezeichnet ist. Demgemäß nimmt die Metallierungsgeschwindigkeit von Toluol, Dimethylanilin, Anisol und Fluorbenzol bei Einwirkung von ätherischem Phenyl-lithium als protonen-absplattendem Mittel in dieser Folge zu:



²⁾ Vgl. jedoch G. Wittig u. O. Bub, Liebigs Ann. Chem. 566, 119 bis 123 [1949].

wobei die genannten Verbindungen (Toluol ausgenommen) ein ortho-ständiges Proton gegen das Lithium-Kation austauschen³⁾.

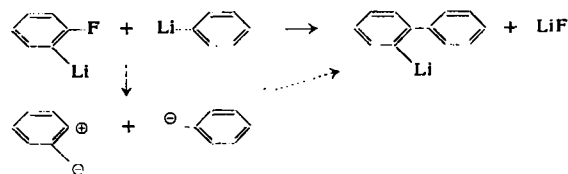
Die Ursache für die wachsende Protonenbeweglichkeit am ortho-ständigen Kohlenstoffatom ist in dem induktiven Effekt⁴⁾ der Schlüsselatome C , N , O und F zu suchen, die mit zunehmender Elektronegativität mehr und mehr benachbarte Elektronenpaare zu sich hinüberziehen und damit symbat die Polarisierung der ortho-ständigen CH -Bindung verstärken. Für den induktiven Effekt spricht auch die allgemeine Erscheinung, daß bevorzugt ortho-ständige Protonen gegen das Metallion ausgewechselt werden, weniger häufig meta-ständige und gar nicht para-ständige Protonen, da ja die Induktionswirkung mit wachsender Entfernung vom Schlüsselatom rasch abklingt. Aufschlußreich in diesem Zusammenhang erscheint die bekannte Tatsache, daß die gleiche Aziditätsreihe gebildet wird, wenn die vier Schlüsselatome unmittelbar mit Protonen verbunden werden, wie die Folge:



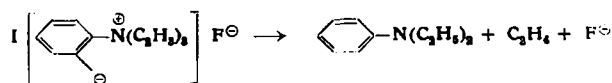
dokumentiert.

Natürlich verstärkt sich der induktive Effekt, wenn mehrere geeignete Gruppen meta-ständig am Benzol-Kern zusammenwirken. So läßt sich der Resorcin-dimethyläther mit Phenyl-lithium bereits bei Raumtemperatur — und zwar bevorzugt — zwischen den beiden Methoxylen metallieren⁵⁾. Ferner entwickelt *m*-Difluor-benzol bei Einwirkung von Methyl-lithium Methan, zeigt also eine Zerevitinow-Aktivität⁶⁾.

Während die Dimethylamino- und Methoxyl-Gruppe beim Metallierungsakt fest am Benzol-Kern haften bleiben, kondensiert sich das *o*-Lithium-fluorbenzol mit noch vorhandenem Phenyl-lithium unter Abspaltung von Lithiumfluorid zum *o*-Lithium-diphenyl⁷⁾:



Offenbar erleichtert das nach der Metallierung von Fluorbenzol am ortho-ständigen Kohlenstoff freier wirkende Dublett die Abtrennung des Fluor-Anions, das von dem Phenyl-Anion des lithium-organischen Reagenzes in nucleophiler Substitution verdrängt wird. Die anionische Beweglichkeit des Fluors ist hier so ausgeprägt, daß sich in die CF -Gruppe tert. Amine einlagern lassen. So bildet sich bei der Einwirkung von Phenyl-lithium auf Fluorbenzol in Gegenwart von Triäthylamin über den nicht faßbaren Komplex **I** neben Äthylen als Hauptprodukt Diäthyl-anilin⁸⁾:



³⁾ G. Wittig, Naturwiss. 30, 698 [1942].

⁴⁾ Der mesomere Effekt der Substituenten müßte die Aziditätsreihe umkehren!

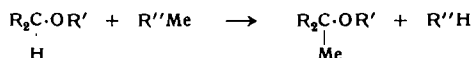
⁵⁾ G. Wittig, U. Pockels u. H. Dröge, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1905 [1938].

⁶⁾ G. Wittig u. W. Merkle, ebenda 75, 1495 [1942].

⁷⁾ G. Wittig, G. Pieper u. G. Fuhrmann, ebenda 73, 1193 [1940].

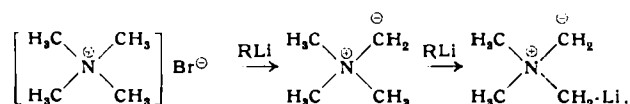
⁸⁾ G. Wittig u. W. Merkle, ebenda 76, 109 [1943].

Aus der größeren Zahl der bekannt gewordenen Metallierungsreaktionen⁹⁾ seien an weiteren nur einige charakteristische Beispiele herausgegriffen. So lassen sich bestimmte Äther entsprechend dem Schema:



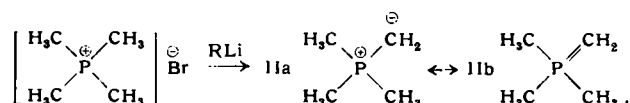
in ihre Metallderivate verwandeln, über deren weiteres Schicksal noch zu berichten ist. Dabei mag die komplexe Bindung eines Metallkations am Sauerstoff nach *H. Gilman*¹⁰⁾ den induktiven Effekt des Schlüsselatoms verstärken; ein Vorgang, der sich in einer weiteren Steigerung der Protonenbeweglichkeit am benachbarten Kohlenstoff auswirkt.

Auch in quartären Ammoniumsalzen wie im Tetramethylammoniumbromid ist die Protonenbeweglichkeit zum Unterschied von der etwa im Trimethylamin so groß, daß sich aus den Methyl-Gruppen mittels lithium-organischer Verbindungen stufenweise ein, dann zwei Protonen abspalten lassen¹¹⁾:



Die Vertreter der dabei entstehenden neuen Verbindungsklasse nennen wir Ylide, um mit der Vokabel zum Ausdruck zu bringen, daß der zentrale Stickstoff mit einem Kohlenstoffatom gleichzeitig homöopolar (*yl*) gebunden und diesem ionogen (*id*) zugeordnet ist. Auch diese zwitterionischen Gebilde sind hier aufzuführen, da der anionische Ligand (die CH₂-Gruppe) den Yliden ihre reaktiven Sonderheiten aufprägt, worauf noch zurückzukommen ist.

Bei der Einwirkung lithium-organischer Verbindungen auf Tetramethyl-phosphoniumbromid, dessen Metallierung erst bei der Abspaltung von je einem Proton aus allen vier Methylen haltmacht, bildet sich zunächst das Ylid IIa¹¹⁾:



Seinem Verhalten nach und im Hinblick auf die Fähigkeit des Phosphors, fünf Kohlenwasserstoff-Reste homöopolar zu binden¹²⁾, dürfte die Verbindung zutreffender mit einer C=P-Bindung im Sinne von IIb zu formulieren sein. Wahrscheinlich liegt eine Mesomerie zwischen der Ylid- und Ylen-Form (IIa ↔ IIb) vor, die weitgehend nach der Seite des Trimethyl-phosphin-methylens verlagert ist.

Analog liefert Tetramethyl-arsoniumbromid mit Methyl-lithium Trimethyl-arsin-methylen (IIb: As statt P), aber daneben in geringer Menge Pentamethyl-arsen, das allerdings nur indirekt nachzuweisen war¹³⁾. Seinem Verhalten nach vermittelt dieses Oniumsalz den Übergang zum Tetramethyl-stiboniumbromid, das mit Methyl-lithium ausschließlich Pentamethyl-antimon bildet¹³⁾:



⁹⁾ Vgl. *G. Wittig*, diese Ztschr. 53, 243 [1940].

¹⁰⁾ *S. V. Sunthakar u. H. Gilman*, J. org. Chemistry 16, 8 [1951].

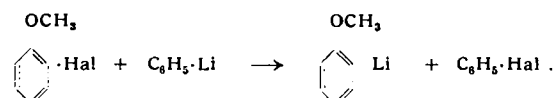
¹¹⁾ *G. Wittig u. M. Rieber*, Liebigs Ann. Chem. 562, 177 [1949].

¹²⁾ *G. Wittig u. M. Rieber*, ebenda 562, 187 [1949].

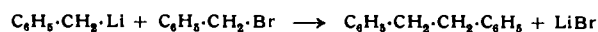
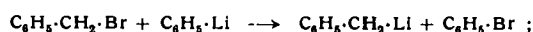
¹³⁾ *G. Wittig u. K. Torrsell*, erscheint demnächst in Acta Chem. Scand.

Es handelt sich um eine bei 127 °C siedende Flüssigkeit, die im Gegensatz zu den oben genannten zwitterionischen Gebilden eine rein homöopolare Verbindung ist.

Speziell mit lithium-organischen Reagenzien läßt sich auch Halogen gegen Metall austauschen, sofern die konstitutionellen Voraussetzungen jenes dazu prädestinieren. Hier seien aus der Fülle der Möglichkeiten¹⁴⁾ nur zwei Beispiele angeführt. Im o-Halogen-anisol sind Jod oder Brom, aber nicht Chlor oder Fluor bei der Umsetzung mit Phenyl-lithium gegen das Metall austauschbar. Unter dem induktiven Einfluß des Äther-sauerstoffs wird das die Bindung zwischen ortho-ständigem Kohlenstoff und Halogen vermittelnde Dublett so stark zum Schlüsselatom hingezogen, daß sich das Halogen, sofern seine Elektronenhülle stärker deformierbar ist, kationisch vom Kohlenstoff löst und mit dem Phenyl-Anion zu Halogenbenzol vereinigt:



Dieser Platzwechsel verläuft beim o-Jod-anisol augenblicklich und beim o-Brom-anisol in wenigen Minuten praktisch vollständig. Das Benzylbromid liefert mit Phenyl-lithium nicht das zu erwartende Diphenylmethan, sondern in ebenfalls beide Stufen rasch durchlaufenden Umsetzungen:



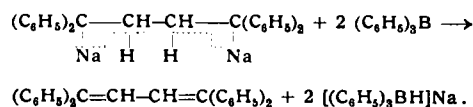
zunächst Brombenzol und Benzyl-lithium, das mit noch vorhandenem Benzylbromid nahezu quantitativ in Dibenzyl übergeht.

B. Verhalten des anionischen Molekelrumpfes

Eliminierung

Nachdem die Möglichkeiten der Metallierung bzw. Anionisierung organischer Verbindungen umrissen sind, soll auf das Verhalten des anionischen Molekelrumpfes eingegangen werden. Hierbei bietet einen besonderen Anreiz, seine Eigenschaften in Parallelbetrachtungen mit der Reaktionsfähigkeit des kationischen Torsos zu vergleichen.

Das Dinatrium-tetraphenyl-butan wandelt sich bei seiner Umsetzung mit Triphenyl-bor in das Tetraphenyl-butadien unter Abspaltung von Natriumhydrid um, das vom Triphenyl-bor komplex aufgefangen wird¹⁵⁾:



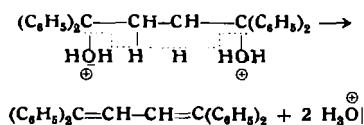
Der Vorgang ist so zu interpretieren, daß das Triphenyl-bor mit seiner Oktettlücke am Zentralatom, das sich aus sterischen Gründen nicht in die C-Na-Gruppierung komplex einlagern kann¹⁶⁾, am benachbarten Kohlenstoff den Wasserstoff anionisch, also mitsamt dem bindenden Dublett eliminiert, wobei das Sextett am Bor zu einem Oktett aufgefüllt wird. Die Abspaltung von Wasserstoff-Anionen ist hier erleichtert, da die durch partielle Abdissoziation der Natrium-Ionen frei werdende negative Ladung am Carb-Anion den gleichsinnig geladenen Wasserstoff abzustößen trachtet.

¹⁴⁾ *R. Adams*: Organic Reactions, Bd. VI, S. 339ff. (*R. G. Jones u. H. Gilman*), New York [1951].

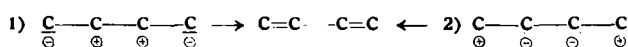
¹⁵⁾ *G. Wittig u. Mitarb.*, Liebigs Ann. Chem. 563, 113 [1949].

¹⁶⁾ Vgl. *G. Wittig*, diese Ztschr. 62, 234 [1950].

Tetraphenyl-butadien entsteht aber auch aus Tetraphenyl-butandiol in Gegenwart von Säuren¹⁷⁾, deren Wirkungsweise nach den bekannten Anschauungen von H. Meerwein wie folgt zu formulieren ist:



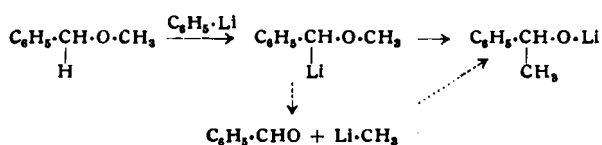
Danach spaltet sich bei der Anlagerung von Protonen an die beiden Hydroxyl-Gruppen Wasser ab, wobei die 1,4-Kohlenstoffatome positiv aufgeladen werden. Im Bestreben, ihr Sextett wieder aufzufüllen, ziehen sie benachbarte Dublette an sich heran, wodurch die Protonen an den 2,3-Kohlenstoffatomen freigegeben werden. Die Aufladung der Butan-Kette, die zur Bildung des konjugierten Systems von C=C-Bindungen führt, ist also hier der beim erstgenannten Vorgang entgegengesetzt, wie das Schema verdeutlicht:



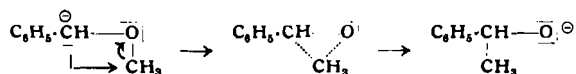
Isomerisation

In den Vordergrund der weiteren Betrachtungen über die Reaktionsweisen anionisierter Formen seien die Erscheinungen der Isomerisation gerückt. Die hierbei erzielten Resultate laden ebenfalls dazu ein, die Phänomene im Anion und Kation gegenüberzustellen. Wie sich zeigen wird, münden These und Antithese in einer Synthese auf der Basis der Oktett-Theorie.

Bei der Einwirkung von Phenyl-lithium auf Benzylmethyläther wird ein Proton der Benzyl-Gruppe gegen Lithium ausgetauscht, wie die Orangefärbung der Lösung ankündigt, und das entstehende Anion isomerisiert sich zum Methyl-phenyl-carbinolat¹⁸⁾:

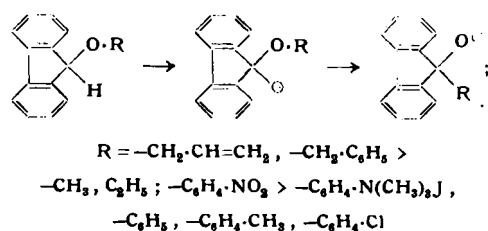


Die Möglichkeit scheidet aus, daß der metallierte Äther zunächst in Benzaldehyd und Methyl-lithium zerfällt, die sich dann in einer Grignard-Reaktion zum Carbinol vereinigen. Denn das noch vorhandene Phenyl-lithium müßte konkurrierend mit Methyl-lithium — zumindest in einer Nebenreaktion — Diphenyl-carbinol liefern, das aber hier nicht auftritt. Es handelt sich also um eine reale Isomerisation, bei der das Methyl im Kraftfeld des Anions vom Sauerstoff zum Kohlenstoff herüberwechselt. Man kann diesen Vorgang verdeutlichend so formulieren, daß das bei der Metallierung am Kohlenstoff frei werdende Dublett die Bildung eines Dreiringes als Übergangszustand herbeiführt, aus dem heraus das Methyl zum Kohlenstoff abwandert:



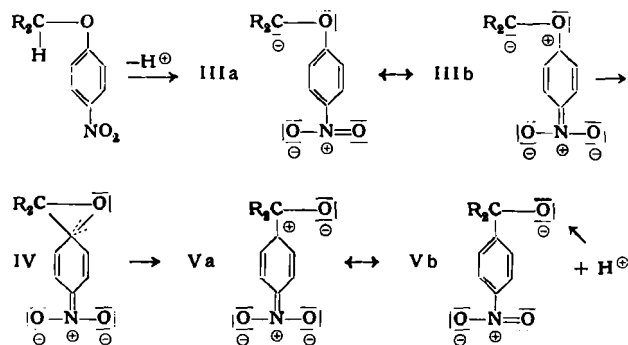
Da hierbei das ursprünglich die Methyl-Gruppe mit dem Sauerstoff verbindende Dublett am Sauerstoff verbleibt, gleitet der Ligand kationisch zum negativ geladenen Kohlenstoff hinüber.

Bei Fluorenyl-äthern wurde die Abhängigkeit der Isomerisationstendenz von den am Sauerstoff haftenden Liganden näher studiert¹⁹⁾:



Dabei stellte man fest, daß am leichtesten die Allyl- und Benzyl-Gruppe wandern, schwieriger Methyl und Äthyl und gar nicht Phenyl. Aufschlußreich war das Verhalten substituiert Phenyl-Gruppen am Sauerstoff. Fluorenyl-äther mit Phenylen, die para-ständig negativierende Substituenten wie Methyl oder Chlor tragen, bleiben bei der Äther-Metallierung ebenfalls unverändert. Dagegen ließ sich der p-Nitrophenyl-fluorenyläther zum 9-Nitrophenyl-fluorenyl-äther umlagern; als Anionisierungsmittel wurde Natrium-alkoholat in Alkohol verwendet, da lithium-organische Verbindungen die Nitro-Gruppe angreifen würden.

Ausschlaggebend für diese Umlagerung ist einerseits die mit der Anionisierung des Äthers zwangsläufig gekoppelte negative Aufladung des Kohlenstoffatoms, die erst die Isomerisation auslöst, und andererseits die durch die beiden Grenzformen IIIa und IIIb der Nitrophenyl-Gruppe gekennzeichnete Mesomerie, die zu einer positiven Aufladung des zum Nitro-Substituenten para-ständigen Kohlenstoffs führt:



In dessen Oktettlücke wird nun das durch die Äther-Anionisierung frei werdende Dublett hineingezogen, wobei das Dreiringgebilde IV entsteht. Es symbolisiert — energetisch als Potentialberg gesehen — nur ein Durchgangsstadium, in dessen Bereich das vom Sauerstoff her bindende Dublett — in stetig vom Kohlenstoff her sich verstärkender und gleichzeitig vom Sauerstoff her sich lockernder Bindung — vom para-ständigen Kohlenstoff des Benzol-Kerns abgelöst wird, bis schließlich die Nitrophenyl-Gruppe am Kohlenstoff verankert ist (V). Auch hier wandert also der bewegliche Ligand kationisch vom Sauerstoff zum anionischen Kohlenstoff hinüber.

Daß der mesomere und nicht der induktive Effekt des para-Substituenten die Verschiebung der Aryl-Gruppe ermöglicht, beweist das Verhalten des Fluorenyläthers, der an Stelle der Nitrophenyl-Gruppe am Sauerstoff den N-Trimethyl-aniliniumjodid-Rest¹⁹⁾ trägt. Dieser Ligand wandert bei der Metallierung des Äthers nicht, obwohl der positiv geladene Stickstoff das im Benzol-Kern para-ständige Kohlenstoffatom ebenfalls positiviert. Aber der hier

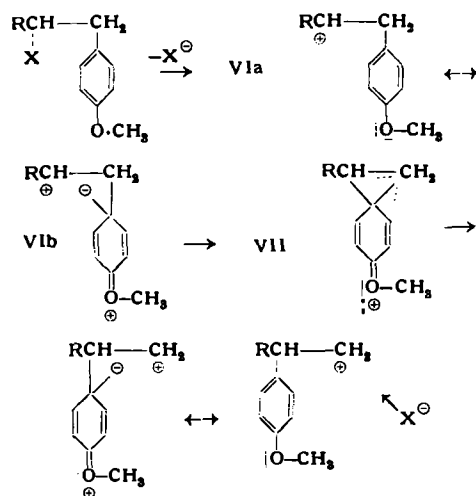
¹⁷⁾ A. Valeur, Bull. Soc. Chim. France (3) 29, 687 [1903].

¹⁸⁾ G. Wittig u. L. Lohmann, Liebigs Ann. Chem. 550, 260 [1942]; C. K. Ingold: Structure and Mechanism, S. 527, London [1953].

¹⁹⁾ G. Wittig, H. Döser u. I. Lorenz, Liebigs Ann. Chem. 562, 192 [1949].

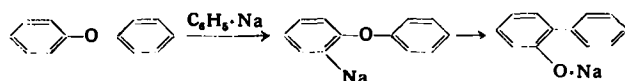
rein induktive Effekt ist in seiner Wirkung über das aromatische System hinweg am Para-ort zu abgeschwächt, als daß er zur Umlagerung beitragen könnte.

Wir halten also fest, daß sich anionisierte Äther dann umlagern, wenn das abwandernde Phenyl para-ständig die mesomer positivierende Nitro-Gruppe besitzt. Das ein-drucksvolle Pendant hierzu findet sich in dem von W. E. Bachmann und Mitarbeitern²⁰⁾ gesicherten Ergebnis, daß bei Isomerisationen vom Typus der Retropinakolin-Umlagerung, bei der sich Liganden im kationischen Feld verschieben, nun besonders leicht Aryl-Gruppen wandern, die *vice versa* para-ständig mesomer negativierende Substituenten wie Methoxyl tragen. Die Beweglichkeit der Anisyl-Gruppe läßt sich zwanglos so erklären:



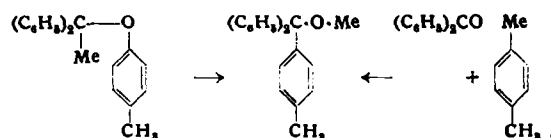
Das die Isomerisation auslösende Moment ist hier nach H. Meerwein die Abspaltung des Anions X (OH, Halogen), wobei der Kohlenstoff positiv aufgeladen wird. In die dabei entstehende Oktettlücke schiebt sich das durch den mesomeren Effekt des Methoxyls (VIa \leftrightarrow VIb) am para-ständigen Kohlenstoff des Benzol-Kerns frei werdende Dublett, wobei auch hier wieder ein Dreiring (VII) als Übergangszustand resultiert. Da das gleichzeitig vom Nachbarkohlenstoff sich ablösende Dublett bei der wandernden Anisyl-Gruppe bleibt, handelt es sich um eine anionische Verschiebung des Liganden. Der hier hervorgehobene Antagonismus, daß im Anion kationische Gruppen und *mutatis mutandis* im Kation anionische Gruppen bevorzugt wandern, erscheint mir bedeutungsvoll genug, ihn auf breiter Basis zu studieren.

Daß in besonders gelagerten Fällen auch die unsubstituierte Phenyl-Gruppe im Anion verschiebbar ist, haben bereits A. Lüttringhaus und G. v. Sääf²¹⁾ bei Diphenyläthern beobachtet. So isomerisiert sich der Diphenyläther selbst bei seiner Metallierung mit Phenyl-natrium in Benzol zum o-Oxy-diphenyl:



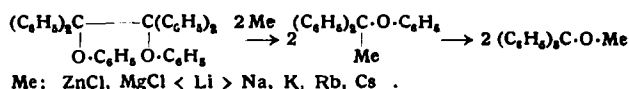
Auch der Benzhydryl-phenyläther lagert sich um, wenn man ihn mit Kaliumamid in Äther bei 100 °C behandelt, wobei Triphenyl-carbinolat entsteht²²⁾. Daß sich hierbei das wandernde Phenyl analog wie bei der Retropinakolin-Umlagerung mit einunddemselben Kohlenstoff vom Haft-

atom löst und an das Nachbaratom wieder bindet, läßt die Isomerisation des p-Tolyl-benzhydryläthers²³⁾ erkennen:



Er geht bei seiner Anionisierung in p-Tolyl-diphenylcarbinol über, das auch aus Benzophenon und p-Tolyl-lithium vergleichsweise hergestellt wurde.

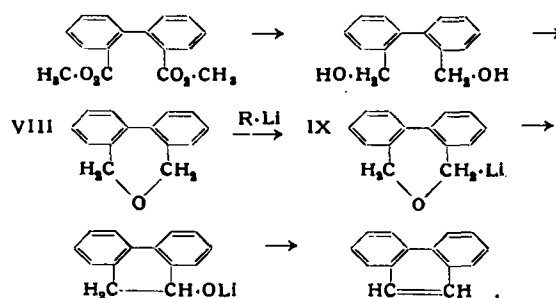
Zum metallierten Benzhyryl-phenyläther gelangt man außerdem auf dem Wege der Metallsplaltung des Benzpinakon-diphenyläthers; ein Verfahren, das gestattet, die Abhängigkeit der Isomerisationstendenz vom substituierenden Metall zu überprüfen²⁴⁾:



Dabei beobachtete man, daß sich die Äther mit dem ZnCl- und MgCl-Substituenten nicht isomerisieren, während das Lithium-Derivat — unter stets gleichbleibenden Bedingungen in Tetrahydrofuran bei 40 °C — nach mehreren Stunden nahezu quantitativ in Triphenyl-carbinolat umgelagert wird. Auffallenderweise geht die Isomerisationsgeschwindigkeit bei den durch Na, K, Rb und Cs substituierten Benzhydryl-phenyläthern wieder zurück. Das Maximum bei der lithium-organischen Verbindung kann — allerdings mit Vorbehalt — so gedeutet werden, daß das gegenüber den anderen Alkalimetallen stärker zur Komplexbildung neigende Lithium-Kation vom Kohlenstoff zum Äther-sauerstoff herüberwechselt, und daß dessen Oxonium-Struktur die Phenyl-Gruppe lockert.

Präparative Möglichkeiten

Präparativ erschließen sich mit diesen Umlagerungen metallierter Äther Möglichkeiten, aus denen nur eine herausgegriffen sei²⁴⁾:



Das durch Reduktion des Diphenylsäure-esters mit Lithium-alanat leicht zugängliche Glykol wird mit Toluolsulfonsäure zum cyclischen Äther VIII anhydriert, der sich mit Phenyl-lithium über IX in das Dihydro-phenanthrolat umwandeln läßt und bei der nachfolgenden Behandlung in Eisessig Phenanthren liefert. Die Ausbeuten sind in allen Stufen zufriedenstellend.

Stevenssche Umlagerung

Isomerisationen der hier beschriebenen Art vermögen auch Ylide einzugehen, sofern der zentrale Stickstoff mit einer beweglichen Gruppe verknüpft ist. So verwandelt sich das Dimethyl-dibenzyl-ammoniumbromid bei der Einwirkung von Phenyl-lithium in das Benzylid X, das sich

²⁰⁾ W. E. Bachmann u. F. H. Moser, J. Amer. chem. Soc. 54, 1121 [1932]; W. E. Bachmann u. J. W. Ferguson, ebenda 56, 2081 [1934].

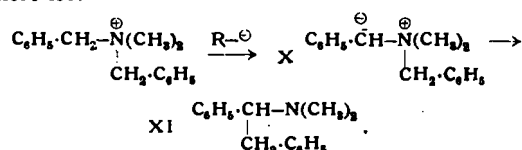
²¹⁾ Liebigs Ann. Chem. 542, 241 [1939]; 557, 25 [1945].

²²⁾ G. Wittig u. R. Clausnizer, unveröffentlicht.

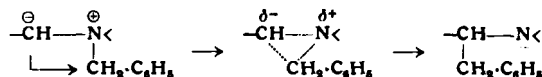
²³⁾ G. Wittig u. W. Happe, Liebigs Ann. Chem. 557, 205 [1947].

²⁴⁾ G. Wittig, P. Davis u. G. König, Chem. Ber. 84, 630 [1951]; A. J. Weinheimer, S. W. Kantor u. Ch. R. Hauser, J. org. Chemistry 18, 801 [1953].

als nicht isolierbare Zwischenverbindung zum Dimethylamino-dibenzyl (XI) umlagert²⁵), da hier der Benzyl-Rest gelockert ist:



Nach dem Entdecker der Reaktion²⁶), der als Protonen-Acceptor Natriumalkoholat bzw. Natriumamid verwendete, nennen wir sie die *Stevenssche Umlagerung*. Auch hier gleitet der bewegliche Ligand kationisch zum negativ geladenen Kohlenstoff hinüber, ohne das Valenzfeld des Ylides zu verlassen. Das folgende Schema:

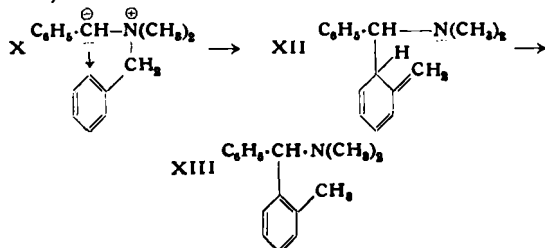


kennzeichnet die Ladungsverschiebung über den Dreiring als Übergangszustand^{26a)}.

Diese *Stevenssche Isomerisation* ist nicht auf die Ammoniumsalze beschränkt. Auch das Dimethyl-dibenzyl-arsonium- und -stibonium-bromid lagern sich bei der Umsetzung mit Phenyl-lithium über ihre Ylide bzw. Ylene (X: As oder Sb statt N) in die dem Amin XI analogen Arsine und Stibine um²⁷⁾.

Sommeletsche Umlagerung

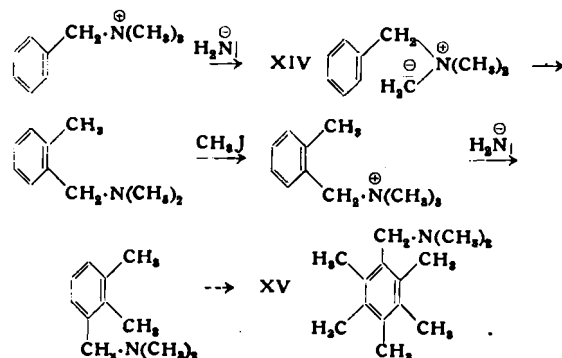
Bei der Einwirkung von Phenyl-lithium auf Dimethyl-dibenzyl-ammoniumbromid bildet sich neben dem tert. Amin XI ein Isomeres, das o-Dimethylamino-benzyl-toluol²⁸⁾:



Wie sich beweisen ließ, entsteht auch hierbei zunächst das Benzylid X, das nun in einer Nebenreaktion sein freies Dublett am ortho-ständigen Kohlenstoff des spannungsfrei sich nähernden Benzol-Kerns anteilig werden läßt. In dem Maße, wie sich im Fünfring als Übergangszustand die C-C-Bindung verfestigt, lockert sich gleichzeitig die N-C-Bindung; es bildet sich das Methylen-Derivat XII, das sich zum gefundenen Amin XIII aromatisiert. Diesen Typus der Isomerisation bezeichnen wir als die *Sommeletsche Umlagerung* nach dem Autor²⁹⁾, der sie erstmalig bei einem Ammoniumsalz — allerdings unter anderen Versuchsbedingungen — beobachtet hat.

Später haben S. W. Kantor und Ch. R. Hauser³⁰⁾ festgestellt, daß diese mit der *Stevenschen Umlagerung* konkurrierende Isomerisation den Vorrang hat, wenn man geeignete Ammoniumsalze mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak, also bei tiefen Temperaturen, in ihre Ylide umwandelt. Die unter diesen Bedingungen ausgelöste *Sommeletsche Umlagerung* vollzieht sich in wenigen Minuten. Offenbar ist bei tiefen Temperaturen der Übergangszustand

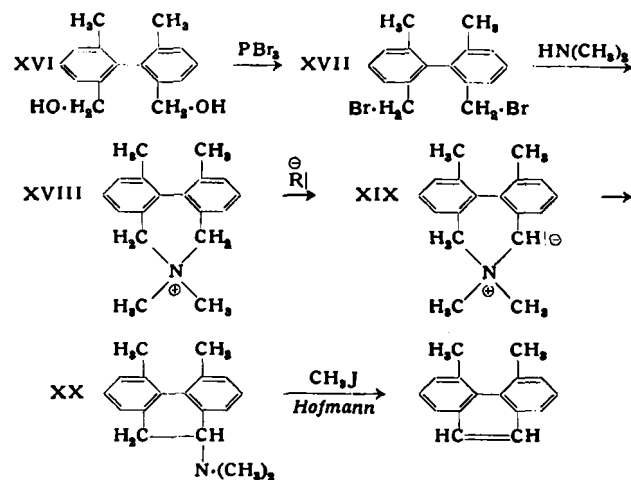
über den spannungsfreien Fünfring hinweg energetisch vor dem gespannten Dreiring, der die *Stevenssche Isomerisation* einleitet, begünstigt. Den genannten Autoren gelang es mit ihrer Methodik, Benzyl-trimethyl-ammoniumjodid über das intermediäre Methylen XIV nahezu quantitativ in das Dimethylamino-o-xylol und dieses über sein Jodmethylat analog in das Dimethylamino-trimethylbenzol umzuwandeln:



Nach dem gleichen Verfahren wurde eine Methyl-Gruppe nach der anderen in den Benzolkern eingeführt, bis als Endprodukt das Dimethylamino-hexamethylbenzol XV resultierte.

Präparative Möglichkeiten

Die präparative Bedeutung der *Sommeletschen Umlagerung* für die Synthese von Benzol-Homologen liegt danach auf der Hand. Aber auch die *Stevensche Isomerisation* läßt sich für präparative Zwecke nutzbar machen. So konnte auf ihrer Basis eine neue Phenanthren-Synthese entwickelt werden, wie an einem Beispiel gezeigt sei³⁰⁾:



Das aus Dimethyl-diphenylsäureester durch Reduktion mit Lithium-alanat gewonnene Glykol XVI geht beim Behandeln mit Phosphortribromid in das zugehörige Dibromid XVII und weiter mit Dimethylamin in das cyclische Ammoniumsalz XVIII über. Letzteres lagert sich in Gegenwart von ätherischem Phenyl-lithium oder Natriumamid in flüssigem Ammoniak über sein Ylid XIX zum Dihydrophenanthren-Derivat XX um. Das aus dessen Jodmethylat mit Silberoxyd gebildete Ammoniumhydroxyd spaltet schon bei Raumtemperatur im Sinne des *Hofmannschen* Abbaus Wasser und Trimethylamin ab, wobei das bereits von M. S. Newman und H. S. Whitehouse³¹⁾ anders präparierte 4,5-Dimethyl-phenanthren entsteht. Dieses Verfahren vereinfacht sich bei seiner Übertragung auf die

²⁵⁾ G. Wittig u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. 555, 133 [1943]; 560, 116 [1948]; 572, 1 [1951].

²⁶⁾ T. S. Stevens u. Mitarb., J. Chem. Soc. [London] 1928, 3193; 1932, 1932.

^{26a)} Vgl. J. H. Brewster u. M. W. Kline, J. Amer. chem. Soc. 74, 5179 [1952].

²⁷⁾ G. Wittig u. H. Laib, Liebigs Ann. Chem. 580, 57 [1953].

²⁸⁾ M. Sommelet, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 205, 56 [1937].

²⁹⁾ J. Amer. Chem. Soc. 73, 4122 [1951].

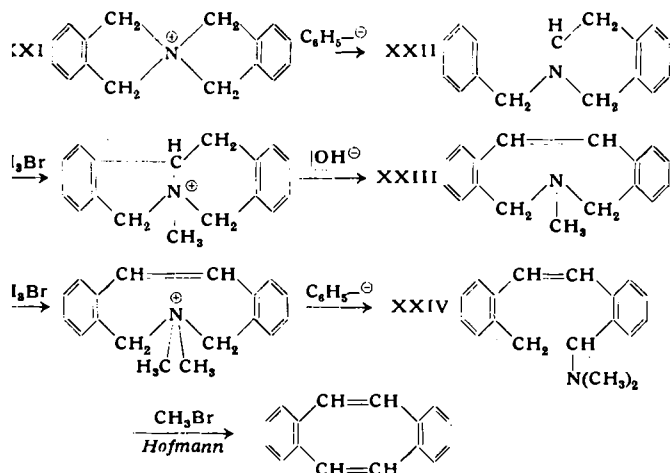
³⁰⁾ G. Wittig u. H. Zimmermann, Chem. Ber. 86, 629 [1953].

³¹⁾ J. Amer. Chem. Soc. 71, 3664 [1949].

Synthese des unsubstituierten Phenanthrens insofern, als das aus dem cyclischen Ammoniumsalz (XVIII: H statt CH₃ in 4,5-Stellung) mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak sich bildende Dimethylamino-dihydrophenanthren spontan Natrium-dimethylamid abspaltet und dabei in den Kohlenwasserstoff übergeht. Auch hier sind die Ausbeuten in allen Phasen recht gut.

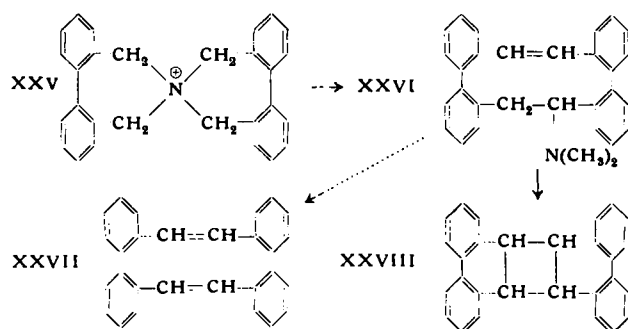
Cyclopolyene

Durch kombinierte Anwendung der Methodik der Stevensschen Umlagerung und des Hofmannschen Abbaus konnte fernerhin aus dem Di-o-xylylen-ammoniumbromid das Dibenzocyclooctatetraen hergestellt werden³²). Der Weg dahin führt über die folgenden Zwischenverbindungen:



Aus dem durch Umsetzung von o-Xylylen-dibromid mit Ammoniak bequem zugänglichen Ammoniumsalz XXI entsteht bei Einwirkung von Phenyl-lithium über das einzig mögliche Ylid — die vier Methylen-Gruppen sind gleichwertig — als Hauptprodukt das kondensierte Amin XXII, dessen Brommethylat beim Hofmannschen Abbau das ungesättigte Amin XXIII liefert. Sein Brommethylat wird unter der Einwirkung von Phenyl-lithium der Stevensschen Umlagerung unterworfen, wobei sich der Neunring zum Achtring verengert. Das resultierende Amin XXIV bildet nach Addition von Methylbromid unter den Bedingungen des Hofmannschen Abbaus schließlich Dibenzocyclooctatetraen, das sich mit dem von L. F. Fieser und M. M. Peche³³) ganz andersynthetisierten Kohlenwasserstoff als identisch erwies.

Wir sind daran, analog weitere Cyclopolyene aufzubauen. So wurde das cyclische Ammoniumsalz XXV über die XXII → XXIII → XXIV entsprechende Stufenleiter in das ungesättigte Amin XXVI verwandelt:

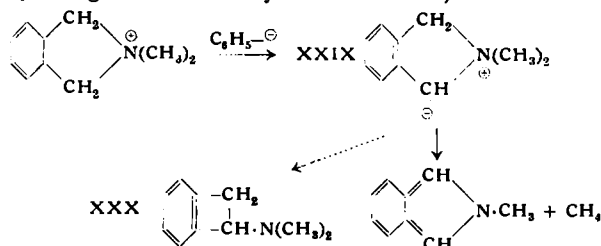


³²) G. Wittig u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. 572, 3 [1951].
³³) J. Amer. chem. Soc. 68, 2577 [1946].

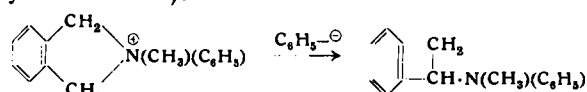
Das Ziel ist hier das Tetrabenzocyclododekahexaen XXVII. Bislang wurde aus dem beim Hofmannschen Abbau des Jodmethylates von XXVI anfallenden Kohlenwasserstoffgemisch das dimere Phenanthren XXVIII isoliert³⁴).

Methyl-isoindol und -Derivate

Eine Überraschung bot die Übertragung der geschilderten Verfahrensweise auf die Synthese des noch unbekannten, allerdings problematischen Benzo-cyclobutadiens. Bei der Umsetzung von Dimethyl-isoindolinium-bromid mit Phenyl-lithium bildet sich zunächst das vergängliche Ylid XXIX, aber dieses liefert nicht im Sinne der Stevensschen Umlagerung das erwartete Dimethylamino-benzo-cyclobuten XXX, sondern geht statt dessen unter Methan-Abspaltung in das N-Methyl-isoindol über³⁵):

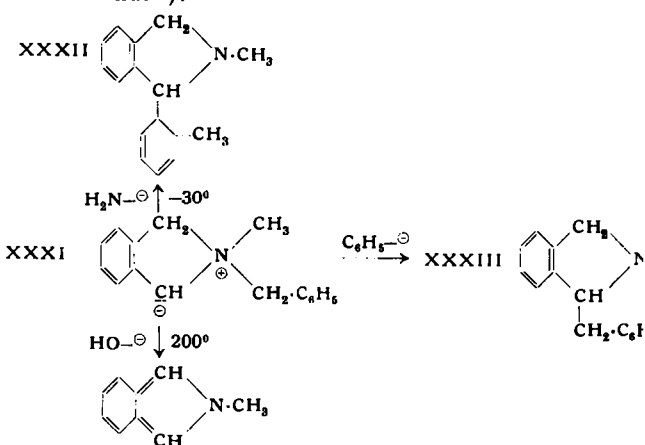


Erst das Methyl-phenyl-isoindolinium-bromid reagierte nach der gewünschten Richtung zum Methylanilino-benzo-cyclobuten hin³⁶):



mit dessen weiterer Abwandlung wir noch beschäftigt sind.

Da das aus dem Dimethyl-isoindolinium-bromid hervorgegangene Methyl-isoindol der Repräsentant einer neuen Verbindungsklasse ist, sind wir dazu übergegangen, sie eingehender zu untersuchen. Aus dem bislang gewonnenen Material sei nur ein Beispiel, das Methyl-benzyl-isoindolinium-bromid herausgegriffen, da dessen Abwandlung einen neuen Ausblick auf die Wirkungsweise verschiedenartiger Protonen-Abspalter eröffnete. Zunächst die experimentellen Befunde³⁶):



Bei der Einwirkung von Natriumamid in flüssigem Ammoniak auf dieses Ammoniumsalz erhält man nahezu quantitativ das Methyl-o-tolyl-isoindolin XXXII. Die Ausbeute daran sinkt von 95% auf 70%, wenn man als Protonen-Fänger ätherisches Phenyl-lithium bei Raumtemperatur verwendet. Mit demselben Acceptor in Butyl-äther bei etwa 120 °C entsteht statt des nun nicht mehr nachweisbaren Amins XXXII das isomere Methyl-benzyl-

³⁴) G. Wittig, G. Koenig u. K. Clauß, unveröffentlicht.

³⁵) G. Wittig u. F. Mindermann, unveröffentlicht.

³⁶) G. Wittig u. H. Streib, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

isoindolin XXXIII, dessen Bildung auch bei Anwendung von Natrium-äthylat in siedendem Äthanol dominiert. Unter den Bedingungen des *Hofmannschen* Abbaus schließlich — bei etwa 200 °C — isoliert man neben XXXIII N-Methyl-isoindol in 40% Ausbeute.

Aus diesen Daten ergibt sich, daß nicht so akzentuiert die Natur des Protonen-Acceptors den Reaktionsablauf bestimmt, da ja die benutzten Amid-, Phenyl-, Äthylat- und Hydroxyl-Anionen einunddasselbe Ylid XXXI bilden. Vielmehr fällt der jeweiligen Temperatur die entscheidende Rolle zu, die das weitere Schicksal des Ylides gestaltet.

Als Erklärung für diese betonte Temperaturabhängigkeit erscheint die folgende einleuchtend zu sein. Bei tiefen Temperaturen wird der die *Sommelettsche* Umlagerung zum o-Tolyl-isoindolin XXXII vermittelnde Übergangszustand mit dem Fünfring bevorzugt, da sich das den Ringschluß vermittelnde ortho-ständige Kohlenstoff-Atom im Kern der Benzyl-Gruppe spannungsfrei, also ohne sonderlichen Energieaufwand dem negativ geladenen Kohlenstoff des Ylides nähern kann. Diese günstige Ausgangsposition wird der Benzyl-Gruppe durch ihre mit Temperatursteigerung zunehmende Bewegung verwehrt. Daher lagert sich das Ylid bei höheren Temperaturen vorwiegend über den energiereicheren Dreiring hinweg im Sinne der *Stevensschen* Isomerisation zum Benzyl-isoindolin XXXIII um. Bei weiterer Temperatursteigerung schließlich schlingert die Benzyl-Gruppe so stark hin und her, daß sie sich unter Mit-

nahme des verfügbaren Wasserstoffs als Toluol abspaltet, wobei das Methyl-isoindol verbleibt.

Ausblick

Der Fortschritt auf dem Gebiet der organischen Anionenchemie berechtigt zu der Erwartung, daß sie einmal den gleichen Rang wie die Kationenchemie erhält, wenn das Brachland mit derselben Intensität wie das ertragreiche Feld der Kationenchemie kultiviert wird. Dabei darf aber eins nicht übersehen werden. Die eingangs gebrachte Aufgliederung organischen Geschehens in drei Grundphänomene mag als heuristisches Prinzip wertvoll sein, aber sie sollte nicht zu einem starren Schematismus führen. Gewisse Indizien³⁷⁾ weisen darauf hin, daß die drei Reaktionstypen nicht scharf abgegrenzte Bereiche darstellen, sondern in theoretisch noch unerfaßten Zonen ineinander fließen. Ihnen wird die künftige Forschung ihre besondere Aufmerksamkeit schenken. Ohne engen Kontakt mit der stetig sich verfeinernden Elektronentheorie wird das nicht möglich sein; denn experimentelle und theoretische Chemie können sich nur in einem Prozeß wechselseitiger Befruchtung weiterentwickeln. Dabei bleibt das durch das Experiment Gegebene, während das durch die Theorie Aufgegebene — im Doppelsinn des Wortes — kommt und geht.

Eingeg. am 2. Oktober 1953 [A 532]

³⁷⁾ S. u. a. M. S. Kharasch, G. Stampa u. W. Nudenberg, J. org. Chemistry 18, 575 [1953].

Selektive Wirkungen durch Ionenaustauscher

Von Dr. R. GRIESSBACH, Wolfen, Kreis Bitterfeld

In Wissenschaft und Technik haben sich seit fast 50 Jahren Ionenaustauscher auf Grund ihrer selektiven Eigenschaften zur Isolierung, Anreicherung und Gewinnung von Substanzen sowie zur Feinreinigung von Lösungen bewährt. Ihre Selektivität kann einmal durch Abwandlung der Arbeitsbedingungen, zum andern durch Variation des Austauschers selbst der speziellen Aufgabe angepaßt werden. Es wird eine Übersicht über Auftrennung von Ionen, Molekularelektrolyten von Kolloiden, Elektrolyten und Nichteletrolyten beschrieben. Von den neueren Arbeitsmethoden seien genannt der „Kontakt-austausch“, das „Elektrolyt-Vorlaufverfahren“ und die „maßgerechten“ Austauscher. Letztere scheinen eine neue Möglichkeit zur Lösung von Sonderproblemen zu bieten, wie sie die Medizin und Biologie häufig aufwerfen.

Einleitung

Als vor nahezu 50 Jahren die Riedel-A.G., Berlin, auf Grund der Vorarbeiten von *Gans* mit einem künstlichen Ionenaustauscher, dem bekannten Na-Permutit auf den Markt kam, eroberte sich dieses Material als Anwendungsgebiet zunächst die Enthärtung von Brauch- und Kesselspeisewässern. Schon diese erste Verwendungsmöglichkeit eines Ionenaustauschers beruht auf einer selektiven Reaktion, der bevorzugten Bindung des Ca und Mg durch den Basenaustauscher, der dafür Na in die Lösung schickt. *Gans*, dem zahlreiche weitere Anwendungsgebiete vorschwebten, untersuchte u. a. die Entfernung des Melassebildners Kalium aus Zuckersäften mittels Na-Permutits. Wenngleich Kalium vor dem Natrium adsorptiv bevorzugt ist, so vermochte er doch auf diesem schwierigen Arbeitsgebiete ebensowenig wie seine Vorgänger *Harms* und *Rümpler* oder *Majerl*, von denen der letztere den ersten Kohleaustauscher entwickelt hatte, praktische Erfolge zu erzielen. Noch weniger gilt dies für das wesentlich höher gespannte Ziel, das sich die Schöpfer der ersten künstlichen Permutite steckten: die selektive Anreicherung des Goldes aus dem Meerwasser. Es lassen sich noch mehr Beispiele dafür anführen, wie an ein neues technisches Hilfsmittel geknüpfte Hoffnungen und der Enthusiasmus der Erfinder oft einer Entwicklung weit vorausgreifen. Waren die damals zur Verfügung stehenden Ionenaustauscher schon hinsichtlich ihrer chemischen Stabilität den hohen Anforderungen der letzterwähnten Reaktionen nicht gewachsen, so waren auch weiterhin hinsichtlich ihrer Selektivität die Erwartungen überspannt. Inzwischen sind

eine ganze Reihe neuer Typen von Ionenaustauschern entwickelt worden und auf den Markt gekommen: Verschiedene Typen von Basenaustauschern silicatischen Charakters wurden entwickelt, sulfurierte Kohlen kamen hinzu, und schließlich sind die Kunstharzaustauscher hinzugetreten, die zu den Kationenaustauschern die zum Anionenaustausch befähigten Adsorbentien hinzufügten und vor allem die Möglichkeit einer außerordentlich vielseitigen Abwandelbarkeit bieten.

Knüpfen wir, um einen Vergleichsmaßstab zu gewinnen, an die natürlichen Vorbilder an, die Zeolith-Mineralien oder auch die Humusbestandteile unserer Kulturböden, so erkennt man, daß die Technik hinsichtlich der Quantität der Leistung (Kapazität) und auch der chemischen Stabilität Beachtliches geleistet hat. Zahlreiche synthetische Ionenaustauscher haben die Naturzeolithe hierin erreicht und z. T. sogar erheblich übertroffen. Doch gilt dies nicht bezüglich ihrer Selektivität. So besitzen die glimmerartigen Mineralien unserer Kulturböden ein starkes Kalium-Anreicherungsvermögen, während Humusstoffe Mg und Ca bevorzugt binden, was bekanntlich von hoher pflanzenphysiologischer Bedeutung ist. Erstaunlicher noch sind die Glanzleistungen, die hinsichtlich selektiver Anreicherung einiger chemischer Elemente gewisse Pflanzen und Tiere vollbringen.

Gewisse Manteltiere reichern den geringen Vanadin-Gehalt des Meerwassers von ca. 0,3 γ /l auf 10% im Aschegehalt des Chromogens ihrer Elutkörperchen an. Die Anreicherung des Goldes in gewissen Pflanzen ist so erheblich, daß diese Goldsuchern als Anzeiger für Goldlagerstätten dienen können u. a. mehr.