

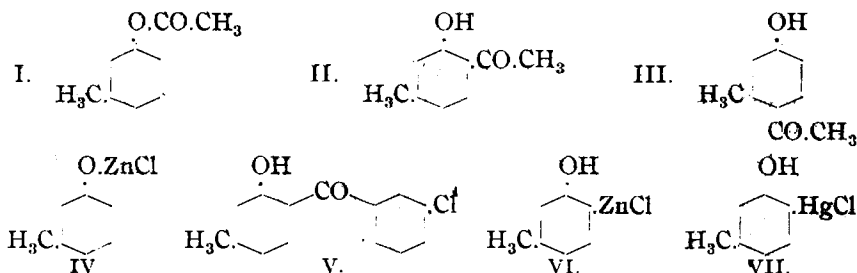
392. Siegfried Skraup und Kurt Poller: Beiträge zum Problem der Benzol-Substitution, I.: Zur Kenntnis der indirekten Substitution.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Würzburg.]

(Eingegangen den 13. September 1924.)

Im Zusammenhang mit den Untersuchungen über das Wernersche Prinzip vom wechselnden Affinitätswert einfacher Bindungen¹⁾ bei organischen Verbindungen, mit denen sich S. Skraup und Mitarbeiter seit mehreren Jahren befassen²⁾, ist beabsichtigt, die Gültigkeit oder richtiger Anwendbarkeit dieser Anschauungen bei den hauptsächlichsten Typen organischer Reaktionen (Additions-, Abspaltungsreaktionen, echte Substitutionen usw.) nachzuprüfen. Unter diesen interessierten uns zunächst besonders die Umlagerungsreaktionen, die z. B. bei den sogenannten indirekten Substitutionen von Benzolderivaten nach den bisher üblichen Ansichten die wichtige zweite Phase nach dem primären Eintritt eines Substituenten in die Seitenkette bedeuten.

Ein bisher nie bestrittenes typisches Beispiel dafür stellt die Umwandlung der *O*-Acyl-phenole in *ortho*- und *para*-Oxy-ketone dar. Während nun dabei im allgemeinen Gemische von *o*- und *p*-Derivat erhalten werden, gibt Eijkman³⁾ an, daß man aus *m*-Kresol, Acetylchlorid und Chlorzink durch längeres Stehen bei gewöhnlicher Temperatur das *p*-Aceto-*m*-kresol (III), dagegen bei 6-stündigem Erhitzen auf 140–160° das *o*-Aceto-*m*-kresol (II) erhält. Wenn darnach die beiden Möglichkeiten, nach denen das intermediär entstehende *m*-Kresolacetat (I) sich umlagern kann, hier von den Versuchsbedingungen besonders stark abhängig sind, so sollten durch genaueres Studium dieser Verhältnisse Aufschlüsse von allgemeiner Bedeutung für den Umlagerungsmechanismus zu erhalten sein.



An Stelle des von Eijkman gewählten Gemisches von *m*-Kresol, Acetylchlorid und Chlorzink verwandten wir, zwecks Vereinfachung des Systems, das dort zweifellos zunächst sich bildende *m*-Kresolacetat und erhitzen es mit Chlorzink 6 Stdn. auf 140–160°. Dies entsprach vollständig der Eijkmanschen Darstellung, und wir erhielten neben unverändertem Material (und etwas Kresol, s. u.) als einziges definiertes Produkt das *o*-Aceto-*m*-

¹⁾ B. 39, 1278 [1906].

²⁾ außer der zuletzt B. 57, 1295, Anm. 8 [1924] zitierten Literatur sei hier genannt: A. Müller, Dissertat., Würzburg 1924; und von anderen Autoren: Auwers und Mitarbeiter, B. 57, 1098, 1051 [1924] und früher: v. Braun und Engel, A. 486, 299 [1924]; Schönberg, A. 436, 205 [1924].

³⁾ C. 1904, I 1597.

kresol (II). Es lag nun die Möglichkeit vor, daß die *o*-Verbindung (II) aus der *p*-Verbindung (III) entstanden war. Als wir aber das Kresolacetat mit Zinkchlorid mehrere Wochen bei gewöhnlicher Temperatur stehen ließen, bekamen wir keine Spur des erwarteten *p*-Aceto-*m*-kresols (III), sondern eine teilweise Aufspaltung des Acetats zu freiem *m*-Kresol. Danach konnte also das *o*-Aceto-kresol (II) nicht über die *para*-Verbindung entstanden sein, die aus Acetat und Zinkchlorid allein sich gar nicht bildet.

Die Frage, ob man es bei der Bildung der *o*-Verbindung mit einer Umlagerung oder aber einer Resubstitution zu tun hat, beantwortet schon die beobachtete Tatsache, daß das Acetat unter dem Einfluß von Chlorzink teilweise gespalten wird, mit großer Wahrscheinlichkeit zugunsten der Resubstitution. Diese verläuft wohl so, daß aus dem Acetat zunächst das Chlorzink-kresolat (IV) und Acetylchlorid gebildet wird⁴⁾. Dieses greift dann im Sinne einer Reaktion nach Friedel-Crafts unter Regenerierung des Chlorzinks in den Kern ein. Bei dieser Auffassung des Vorganges war zu erwarten, daß bei Durchführung der Reaktion in Gegenwart eines anderen Säurechlorides von hohem Siedepunkt, dieses das flüchtigere Acetylchlorid verdrängen und an seiner Stelle das Kresol-zinksalz (IV) im Kern substituieren sollte. Bei der Annahme einer intramolekularen Umlagerung von I in II müßte dagegen die Gegenwart eines fremden Säurechlorids ohne Einfluß sein (bzw. höchstens zur *O*-Acylierung von II führen). Wir wählten zu einem entsprechenden Versuch das *m*-Chlor-benzoylchlorid, dessen Sdp. 225° hoch genug über der Reaktionstemperatur von 140° liegt, und erhielten so tatsächlich freies Acetylchlorid und das 4-Methyl-2-oxy-3'-chlor-benzophenon (V), dies allerdings in geringer Menge.

Nach diesen Befunden dürfte die Bildung des *o*-Aceto-*m*-kresols aus der Reihe der indirekten Substitutionen im engeren Sinne (Bildung eines Zwischenproduktes mit dem Substituenten in der Seitenkette und intramolekularer Umlagerung desselben) ausscheiden. Wir haben es vielmehr mit folgendem Mechanismus zu tun: Das *O*-Acylderivat I (erste Zwischenphase) wird verseift zum Salz des Ausgangsmaterials IV (zweite Phase), und dieses in einer bimolekularen Reaktion in *o*-Stellung des Kerns resubstituiert (II) (dritte Phase). Von einer eigentlichen intramolekularen Umlagerung kann hier keine Rede sein⁵⁾, wenn man nicht an einen Eintritt des Cl.Zn-Restes in den Kern denken will⁶⁾, wie er analog bei der Mercurierung der Phenole festgestellt ist⁷⁾, also etwa VI analog VII.

⁴⁾ Daß bei einem Versuch, das Acetylchlorid nachzuweisen, indem wir durch das auf 140° erhitzte Gemisch von Acetat und Chlorzink Wasserstoff leiteten, um in einer Vorlage mit Natronlauge das Acetylchlorid zu zersetzen, kein Chlorid gefunden, also auch kein Acetylchlorid herausdestilliert war, erklärt sich leicht durch die Tatsache, daß die Verseifung sehr langsam verläuft (s. Versuchsteil), während die Substitution offenbar rascher vor sich geht.

⁵⁾ Stephens experimentell nur sehr unsicher gestützte Ansicht über die Rolle der (monomolekularen?) Umlagerung anderer *O*-Acylderivate bei der Hoeschschen Synthese (Soc. 117, 1529) ist inzwischen von Chapman, Soc. 121, 1676, 123, 1150, widerlegt worden.

⁶⁾ Eine experimentelle Prüfung dieser Vorstellung erscheint kaum möglich, namentlich im Hinblick auf die neue Arbeit von Claisen, C. 1924, I 178, über die direkte Kern-Alkylierung von Phenolen.

⁷⁾ B. 32, 761 [1899], 31, 2154 [1898].

Noch völlig unbekannt war darnach der Mechanismus der Entstehung des *p*-Aceto-*m*-kresols. Wir erinnern daran, daß wir aus *m*-Kresolacetat und Chlorzink die *p*-Verbindung nicht bekommen konnten. Bei den Eijkmanschen Versuchen mußte bei der Esterbildung Salzsäure entstehen, und diese war die einzige Komponente, die in unserem System, Acetat-Chlorzink, gegenüber dem seinen fehlen konnte. Als wir nun unser Gemisch, Acetat-Chlorzink, mit Salzsäure sättigten, trat beinahe sofort eine gelbe Färbung der ursprünglich wasserhellen Lösung, nach einigen Tagen eine rotgelbe Kruste auf, nach 8 Wochen wurden bei der Aufarbeitung 30% d. Th. an *p*-Aceto-*m*-kresol (III) erhalten, während der Eijkmansche Ansatz nur etwa 10% Ausbeute liefert.

Damit steht zwar fest, daß auch die *p*-Verbindung aus dem Acetat entstehen kann; offen bleiben noch die Fragen, ob sie erstens direkt aus dem Acetat oder über die *o*-Verbindung gebildet wird, und ob wir es zweitens mit einer Umlagerung oder mit einer Resubstitution zu tun haben. Die erste Frage beantwortet sich dahin, daß das *o*-Isomere die Zwischenphase darstellt. Denn einmal erfolgt die Bildung der *p*-Verbindung auf Kosten der *o*-Verbindung, wie zwei Versuche zeigten, in denen wir den Ansatz nach einem Tag bzw. nach 14 Tagen aufarbeiteten, wobei wir (jeweils neben unverändertem Acetat und freiem Kresol) im ersten Fall 15% d. Th. an *o*-Aceto-*m*-kresol neben Spuren des *p*-Isomeren, im zweiten Fall dagegen nur 10% d. Th. an *o*-, aber etwas über 20% der *p*-Verbindung erhielten. Sodann gelang auch die direkte Umwandlung des *o*- in das *p*-Keton: durch 8-wöchiges Stehenlassen bei gewöhnlicher Temperatur nach Chlorzink-Zusatz und Salzsäure-Sättigung in geringer Ausbeute, aber ohne Nebenprodukte, reichlicher bei 4-tägigem Erhitzen auf 77° in mäßigem Salzsäure-Strom, wobei dann noch etwa 12% freies Kresol auftraten.

Dieser Umstand macht die Annahme einer Resubstitution als Beantwortung der zweiten Frage wahrscheinlich, die mit Bestimmtheit allerdings nicht entschieden werden konnte, weil die Versuche bei gewöhnlicher Temperatur viel zu lange Zeit beanspruchen, bei noch höheren Temperaturen größtenteils zu Verharzungen führen.

Für die Bildung der beiden Isomeren steht also fest: Wenn sich aus Acetat und Zinkchlorid das System Zink-kresolat und Acetylchlorid allein bildet, beobachtet man die *o*-Substitution; ist dagegen noch Salzsäure anwesend, so tritt *p*-Substitution ein. Man kann diese entscheidende Rolle der Salzsäure zurzeit kaum erklären, es sei hier aber auf Analogien hingewiesen:

Bei der Sulfurierung des Anilins bildet sich bekanntlich aus der primär entstehenden Phenyl-sulfaminsäure durch Umlagerung, je nach den Bedingungen, die *o*- oder *p*-Sulfonsäure, und zwar entsteht durch starke Säuren die Sulfanilsäure, die auch aus der *o*-Säure durch Einwirkung konz. Schwefelsäure, allerdings bei erhöhter Temperatur, erhalten werden kann. Auch hier wird also in Gegenwart einer starken Mineralsäure das *p*-Derivat bevorzugt. Eine ähnliche Begünstigung des Eintritts in die *p*- gegenüber der *o*-Stellung durch starke Säuren wird bei der Nitrierung des Anilins, bzw. der Umlagerung des Phenyl-nitramids beobachtet⁸⁾

Die obiger Umwandlung entgegengesetzte Überführung des *p*-Aceto-*m*-kresols in das *o*-Isomere (11% d. Th., neben etwas freiem Kresol) durch

⁸⁾ B. 44, 704 [1911].

Erhitzen mit Zinkchlorid auf 140° entspricht unserer Auffassung der Verhältnisse unter der Annahme, daß sich das Zinksalz (IV) des Kresols und Acetylchlorid bilden, die danach ohne freie Salzsäure nur zur *ortho*-Verbindung führen können.

Es ist wohl dem Einfluß der Methylgruppe, der sich zur Wirkung der in *m*-Stellung stehenden auch nach *ortho* und *para* dirigierenden Hydroxylgruppe hinzuaddiert, zuzuschreiben, daß sich die Bildungsweisen der beiden Isomeren, *o*- und *p*-Aceto-*m*-kresol, hier so scharf unterscheiden⁹⁾. Beim Acetat des nicht weiter substituierten Phenols ist dieser Unterschied weniger deutlich. Zwar liefert ein Versuch mit Phenolacetat, Chlorzink und Salzsäure auch nur *p*-Verbindung, der Versuch mit Chlorzink allein dagegen beide Isomere, was beim *m*-Kresolacetat mit Sicherheit ausgeschlossen ist¹⁰⁾.

Anhangsweise sei erwähnt, daß bei einer anderen Substitution des *m*-Kresols, der Kern-Allylierung nach Claisen¹¹⁾ durch Überhitzen des Kresol-allyläthers, dieser Einfluß des Methyls nicht zu einem einheitlichen Produkt führt, es bilden sich dabei zwei Isomere.

Vergegenwärtigt man sich eine Anzahl von Parallelerscheinungen bei den Umwandlungen von Diazo-amino- in Amino-azo-Verbindungen neben unseren Feststellungen, nach denen bei der Bildung der Aceto-kresole eine monomolekulare Umlagerung als Zwischenphase bestimmt ausgeschlossen ist, so wird man zu der Vermutung gedrängt, daß solche einwandfrei nur da vorkommen, wo — wie bei Keto-Enol-Tautomeren und ähnlichen oder den Halogeniden etwa der Camphanreihe und ihren Isomeren¹²⁾ — die Möglichkeit zur Bildung mehr oder weniger weitgehend ionisierter Formen vorliegt. Die experimentelle Prüfung einiger naheliegender Folgerungen aus dieser Hypothese, die sich, insbesondere für die Auffassung der Claisenschen Phenol-allyläther-Umlagerung¹³⁾, ergeben, bitten wir uns einige Zeit zu überlassen.

Beschreibung der Versuche¹⁴⁾.

Einwirkung von Chlorzink und Acetylchlorid auf *m*-Kresol (vgl. Eijkman³⁾).

Werden 9 Tle. *m*-Kresol mit 7 Tln. Acetylchlorid und 3 Tln. Chlorzink nach Beendigung der HCl-Entwicklung bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen, so bilden sich nach einigen Tagen auf dem Chlorzink gelbe Krusten, die von Zeit zu Zeit neu durchzumischen sind. Die Masse wird schließlich gut abgesaugt und das anhaftende zähe Öl mit Benzol weggelöst.

a) Das mit Wasser chlorzink-frei gewaschene Pulver auf dem Filter wird durch Aufnehmen in der 6-fachen Menge 5-proz. heißer Natronlauge

⁹⁾ vgl. analoge Verhältnisse bei den Versuchen von Steinruck, Dissertat., Würzburg 1923.

¹⁰⁾ Die Versuche von Fries und Fink, B. 41, 4272 [1908], die Chlor-acetate der Phenole mit Aluminiumchlorid erhitzen und meist reine *o*-Aceto-phenole erhielten, gehören insofern nicht hierher, als sie (der Weiterverarbeitung auf Cumarone wegen) Phenole mit besetzter *p*-Stellung verwandten. Wohl aus gleichem Grunde wurde das aus dem Chlor-acetat des *m*-Kresols neben 50% der *o*-Verbindung möglicherweise gebildete *p*-Chloraceto-kresol weder isoliert noch sicher nachgewiesen.

¹¹⁾ A. 401, 57.

¹²⁾ vgl. die meisterhaften Untersuchungen von Meerwein und seinen Mitarbeitern, B 55, 2500, 2529 [1922].

¹³⁾ außer der Literatur der Anmerkungen 11 und 6 si ehe auch A. 418, 91.

¹⁴⁾ ausführlicher in der Dissertation von K. Poller, Würzburg 1924.

von einem unlöslichen violetten Rückstand befreit, und aus der alkalischen Lösung nach den Angaben Eijkmans über das Natriumsalz in einer Ausbeute von 14% d. Th. das reine *p*-Aceto-*m*-kresol (III) vom Schmp. 127° gewonnen, das weder mit alkohol. Ferrichlorid-Lösung noch mit Boressigsäureanhydrid in Essigsäureanhydrid Farbänderungen zeigt.

b) Die benzolische Lösung des Filtrats (oder der ätherische Auszug der Reaktionsprodukte in allen anderen Versuchen) wird zunächst durch Ausschütteln mit wäßriger Natriumsulfat-Lösung vom Chlorzink befreit, dann zur Entziehung der freien Phenole mit 20-proz. Natronlauge behandelt und hinterläßt schließlich das Kresolacetat vom Sdp. 214° in einer Menge von 40% d. Th. Die aus der alkalischen Lösung in Freiheit gesetzten Phenole sind durch Fraktionieren zu zerlegen in etwas *m*-Kresol, Sdp. 204°, identifiziert als Tribrom-kresol vom Schmp. 81°, und das *o*-Aceto-*m*-kresol (II), Sdp. 245°, das mit alkohol. Ferrichlorid-Lösung Dunkelviolett färbung und die Borester-Reaktion nach Dimroth¹⁵⁾ mit braungelber Farbe gibt und zur Identifizierung durch Erwärmen seiner alkalischen Lösung mit dem gleichen Gewicht Äthylsulfat in den schon von Eijkman erwähnten Äthyläther vom Schmp. 71° überführbar ist. Aus dem Rückstand vom *o*-Aceto-*m*-kresol krystallisiert (wo vorhanden) nach dem Erkalten noch etwas vom *p*-Isomeren aus.

Es sei hier bemerkt, daß die (unter b) beschriebene Aufarbeitung der öligen Mutterlaugen von Eijkman nicht ausgeführt und daher das Vorhandensein des *o*-Derivates auch in seinem „Kälteprodukt“ übersehen worden ist. Zugleich ist nach diesem Verfahren jedes der beiden Isomeren auch in Gemischen mit Sicherheit aufzufinden.

Einwirkung von Chlorzink allein auf Kresolacetat.

Der Ansatz enthielt stets 1 Tl. Zinkchlorid auf 4 Tle. Kresolacetat, nachdem in einigen Versuchen Steigerung des Chlorzink-Zusatzes bis zur äquivalenten Menge (etwa 4 Tle.) keine merklichen Abweichungen bewirkt hatte. Hier und im folgenden traten bei den Versuchen bei erhöhter Temperatur 40–60%, gelegentlich sogar noch mehr, an äther- und alkali-unlöslichen Kondensationsprodukten auf. Die Aufarbeitung geschah nach dem eben beschriebenen Verfahren. Erhalten wurden a) nach 2-wöchigem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur: 75% unverändertes Acetat und 25% freies Kresol, b) nach 4-tägigem Erhitzen auf Wasserbadtemperatur: 18% unverändertes Acetat, 22% freies Kresol und 20% *o*-Aceto-kresol, c) nach 4–6-stdg. Erhitzen¹⁶⁾ auf 140–160°: 7–20% unverändertes Acetat, gelegentlich etwas freies Kresol und 20% *o*-Aceto-kresol.

Einwirkung von Chlorzink auf Kresolacetat in Gegenwart von *m*-Chlor-benzoylchlorid.

4 Tle. Kresolacetat wurden mit 1 Tl. Chlorzink und 9.5 Tln. *m*-Chlorbenzoylchlorid (der doppelt¹⁷⁾-äquimolekularen Menge) 6 Stdn. unter Durchleiten von Wasserstoff auf 140° erhitzt, wobei sich in geeigneter gutgekühlter Vorlage¹⁸⁾, von einer Badtemperatur von 70° an mit lebhafter Reaktion be-

¹⁵⁾ vergl. B. 54, 3020 [1921].

¹⁶⁾ Längere Dauer erhöht nur die Menge an Kondensationsprodukten.

¹⁷⁾ wegen der möglichen *O*-Acylierung des Endproduktes.

¹⁸⁾ Figur in der Dissertation von K. Poller, Ann. 14.

ginnend, schließlich 20% d. Th. an Acetylchlorid kondensierten, Sdp. 52°, identifiziert als Acetanilid. Das schwarzteerige Reaktionsgemisch im Kolben wurde mit absol. Äther ausgekocht, die Ätherlösung dann mit einer Lösung von Sulfanilsäure in überschüssiger verd. Natronlauge gut durchgeschüttelt¹⁹⁾, aus der durch CO₂-Fällung und die gleich zu beschreibende Reinigung etwas freies 4-Methyl-2-oxy-3'-chlor-benzophenon (V) zu isolieren war, während die Hauptmenge davon in der Ätherschicht als Chlor-benzoat verblieb. Nach seiner Verseifung mit methylalkoholischer Kalilauge und Verdünnen mit Wasser fällte Kohlensäure ein Öl aus, das mit Äther aufgenommen und aus diesem als dunkelbraune, zähflüssige Masse erhalten wurde. Durch Auskochen mit Petroläther konnten nach wiederholtem Umkrystallisieren aus diesem farblose Krystalle vom Schmp. 147⁰ erhalten werden. Am Kupferdraht in der Bunsenflamme Grünfärbung; die farblose Lösung in Essigsäureanhydrid wird auf Zusatz von Boressigsäure-anhydrid grünstichig gelb¹⁵⁾. In Anbetracht der geringen Menge zur Verfügung stehenden Materials mußten wir uns zur weiteren Identifizierung mit einer Mikro-Mol.-Gew.-Bestimmung (nach Rast²⁰⁾ begnügen:

Substanzmenge: 0.0048 g, Campher Menge: 0.0613 g, Schmp. des Camphers 175°, Schmp. des Gemisches 160°; Erniedrigung 15°. — Mol.-Gew. Ber. 246. Gef. 222.

Gemeinsame Einwirkung von Chlorzink und Salzsäure auf Kresolacetat.

Der Raumer sprachs halber sollen hier die einzelnen darüber angestellten Versuche¹⁴⁾ nicht näher aufgeführt werden, da deren Versuchsbedingungen und Ergebnisse aus dem allgemeinen Teil, die Ansätze und Aufarbeitsverfahren aus obigen Abschnitten des Versuchsteiles zur Genüge hervorgehen. Gleiches gilt für die gegenseitige

Umwandlung der beiden isomeren Aceto-kresole ineinander, zu der noch ergänzend nachgetragen sei: *o*-Aceto-kresol, allein mehrere Stunden unter Rückfluß auf 245° erhitzt, zeigte keinerlei Veränderung (vergl. dagegen die Umlagerung des Kresol-allyläthers¹⁰⁾). *o*-Aceto-kresol, mit Chlorwasserstoff gesättigt und bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen, blieb ebenso unverändert wie nach 8-wöchigem Stehen mit Chlorzink allein.

Die Versuche mit Phenolacetat²¹⁾

geben z. T. recht schlechte Ausbeuten; die Trennung des *o*- vom *p*-Oxyacetophenon gelingt ja aber leicht durch Wasserdampf-Destillation, sodaß das Auftreten beider Isomeren mit Bestimmtheit festgestellt wurde, als 4 Tle. Phenolacetat mit 1 Tl. Chlorzink erst 12 Wochen bei gewöhnlicher Temperatur gestanden, dann 4 Tage auf dem Wasserbad erhitzt waren: etwa 3% *o*-, 8% *p*-Oxy-keton neben 12% freiem Phenol und 25% unverändertem Acetat. 8-wöchiges Stehen einer salzsäure-gesättigten Mischung von Phenolacetat und Chlorzink gab nur wenig *p*-Oxyacetophenon, frei vom Isomeren, neben 20% d. Th. an freiem Phenol.

¹⁹⁾ Noch unveröffentlichte Versuche von W. Wirth zeigen, daß auf diese Weise überschüssiges Säurechlorid ohne die lästige Anhydrid-Bildung in kurzer Zeit zerstört wird, vielleicht unter Bildung des Na-Salzes einer acylierten Sulfanilsäure; Ar. CO.NH.C₆H₄.SO₃Na.

²⁰⁾ B. 55, 1051 [1922].

²¹⁾ vergl. dazu B. 48, 30 [1915].