

WALTER MAYER und ROLF FIKENTSCHER *)

Über die nucleophile Substitution des Halogens in *o*-Brom-benzoesäuren

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 21. April 1958)

Das Halogen der Trimethylätherbromgallussäure läßt sich in Gegenwart von Kupferpulver, Cu^{I} - oder Cu^{II} -Ionen relativ leicht gegen verschiedene nucleophile Substituenten (HO^\ominus , NH_3 , $\text{CH}_3\text{O}^\ominus$, NC^\ominus , $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^\ominus$, $m\text{-(HO)}_2\text{C}_6\text{H}_3^\ominus$) austauschen. Der Mechanismus dieser Reaktion wird untersucht und diskutiert.

In einer früheren Arbeit¹⁾ hatten wir festgestellt, daß sich das Halogen in der Trimethylätherbromgallussäure bei Anwesenheit von Kupferpulver unter ungewöhnlich milden Bedingungen hydrolytisch und aminolytisch verseifen läßt. Daß Kupferpulver und auch Kupfer(II)-acetat die Reaktionsfähigkeit des Halogens in der *o*-Brom-benzoesäure stark erhöhen, haben schon K. W. ROSENMUND und H. HARMS²⁾ sowie W. R. H. HURTLEY³⁾ gezeigt. Wir haben nun gefunden, daß auch Cu^{I} -Ionen ebenso rasch wie Kupferpulver den Austausch des Halogens katalysieren. Wahrscheinlich ist die katalytische Wirkung bei diesen Umsetzungen nur der Anwesenheit von Kupferionen zuzuschreiben. P. E. WESTON und H. ADKINS⁴⁾ haben dies früher schon bei der ULLMANNschen Diaryläthersynthese festgestellt.

Da das Halogen in *o*-Brom-benzoesäuren sich schon bei 80 bis 120° substituieren läßt, beim Fehlen einer *ortho*-ständigen Carboxylgruppe jedoch erst bei 210 bis 230°⁵⁾, ist anzunehmen, daß sich diese Gruppierung aktiv am katalytischen Vorgang beteiligt. Ihre Wirkung erstreckt sich aber nur auf ein *ortho*-ständiges Halogen. So läßt sich beispielsweise die *p*-Brom-benzoesäure im Gegensatz zur *o*-Brom-benzoesäure bei 100° und Anwesenheit von Kupferpulver nicht alkalisch verseifen³⁾. Auch eine Nitrogruppe an Stelle der Carboxylgruppe erweist sich unter den hier diskutierten milden Bedingungen der Reaktion als unwirksam^{3,6)}. Ein gleiches Verhalten zeigt auch der 4-Brom-5-nitro-pyrogallol-trimethyläther⁷⁾.

Wir glauben daher, daß die Reaktion über ein intermediär sich bildendes Kupferchelat verläuft, dem die Struktur I zukommen dürfte. In diesem Sechsringkomplex

*) Teil der Dissertat. Univ. Heidelberg 1956.

1) W. MAYER und R. FIKENTSCHER, Chem. Ber. **89**, 511 [1956].

2) Ber. dtsh. chem. Ges. **53**, 2226 [1920]. ³⁾ J. chem. Soc. [London] **1929**, 1870.

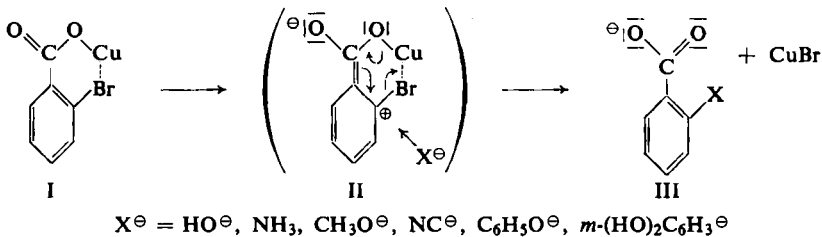
4) J. Amer. chem. Soc. **50**, 859 [1928].

5) F. ULLMANN und P. SPONAGEL, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 2212 [1905]; Liebigs Ann. Chem. **350**, 85 [1906].

6) Die erhöhte Reaktionsfähigkeit des Halogens in *o*- und *p*-substituierten Di- und Trinitrohalogenbenzolen ist auf den vereinten elektromeren Effekt der Nitrogruppen zurückzuführen. Vgl. F. KLAGES, Lehrbuch der organischen Chemie, Bd. II, S. 305. Verlag Walter de Gruyter, Berlin 1954.

7) Darstellung aus Trimethylätherbromgallussäure durch Nitrierung unter gleichzeitiger CO_2 -Abspaltung. Siehe jedoch auch W. WILL, Ber. dtsh. chem. Ges. **21**, 612 [1888].

ist das Kupfer(I)-bromid schon präformiert. Seine endgültige Bildung und Ablösung wird durch ein Zusammenwirken folgender Einflüsse erreicht: Die Kohlenstoff-Brom-Bindung ist bekanntlich auf Grund des großen Ionenradius des Broms verhältnismäßig leicht zu polarisieren⁸⁾. Im vorliegenden Falle wird die Polarisierung einerseits durch die elektronenziehende Wirkung des Chelatmetalles, andererseits aber vor



allem durch den elektromeren Effekt der in resonanzgünstiger Konstellation gehaltenen Carboxylgruppe verursacht. Dies führt zu einer ausreichenden Positivierung des *ortho*-ständigen Kohlenstoffatoms und ermöglicht schon unter milden Bedingungen den Angriff eines nucleophilen Reaktionspartners X^\ominus (Formel II). Der eintretende Substituent veranlaßt dann unter Rückaromatisierung zu Verbindung III die endgültige Abspaltung des Brom-Anions, bzw. des Kupferbromids. Der Ersatz des Halogens in *o*-Brom-benzoesäuren ist somit nichts anderes als eine durch Kupferchelatbildung katalysierte nucleophile Austauschreaktion.

Selbstverständlich ist auch ohne das Vorhandensein einer *ortho*-ständigen Carboxylgruppe — also ohne Chelatringbildung — ein kupferkatalysierter nucleophiler Austausch des Halogens möglich, jedoch erfordern diese Umsetzungen im allgemeinen Temperaturen über 200°. Da *o*-Brom-nitrobenzol und *p*-Brom-benzoesäure nicht befähigt sind, Chelatringe auszubilden, ist es leicht verständlich, daß sie unter den beschriebenen milden Bedingungen noch keinen Austausch des Halogens zeigen. Auch der Trimethylätherdibromgallussäure⁹⁾ ist diese Reaktion verwehrt, da hier die sterische Behinderung weder den ebenen Bau eines Chelates noch eine Carboxyl-Kern-Mesomerie gestattet. Die Reaktion bleibt auch aus, wenn das Kupferion zur Bildung eines anderen, stabileren Komplexes abgefangen wird. Im Natrium-tetracyanocuproat(I), welches sich zunächst aus Kupferpulver und Natriumcyanid bildet, ist das Kupfer beispielsweise nicht mehr in der Lage, die Austauschreaktion zu katalysieren. Erst bei einem Überschuß an Kupfer setzt sich Trimethylätherbromgallussäure zur gewünschten Trimethyläthercyanogallussäure um. Durch die Katalyse über ein Chelat ist auch hier die Reaktionstemperatur gegenüber der vergleichbaren, normalen ROSENMUND-V. BRAUNschen Nitrilsynthese¹⁰⁾ um etwa 100° erniedrigt.

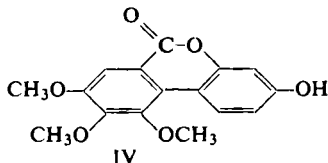
Genau so leicht reagiert Trimethylätherbromgallussäure bei Anwesenheit von Kupferpulver auch mit Natriummethylat in Methanol oder mit Natriumphenolat in

⁸⁾ Auf Grund der schwereren Polarisierbarkeit versagen die Reaktionen unter den beschriebenen milden Bedingungen mit Trimethylätherchlorogallussäure (vgl. I. c.¹⁾, S. 516).

⁹⁾ G. DELAIRE und F. TIEMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 2023 [1893].

¹⁰⁾ K. W. ROSENMUND und E. STRUCK, Ber. dtsh. chem. Ges. **52**, 1749 [1919]; J. v. BRAUN und G. MANZ, Liebigs Ann. Chem. **488**, 116 [1931].

Phenol unter Bildung von 2,3,4,5-Tetramethoxy-benzoesäure¹¹⁾ bzw. 3,4,5-Trimethoxy-2-phenoxy-benzoesäure. Im Gegensatz zum Phenol liefert Resorcin unter vergleichbaren Bedingungen kein Derivat eines Diphenyläthers, sondern unter Herstellung einer Biphenylbindung¹²⁾ das Lacton einer Trimethoxy-dihydroxy-biphenyl-carbonsäure der Konstitution IV.



IV gibt mit Diazomethan einen Tetramethyläther, während die Methylierung mit Dimethylsulfat und Alkali unter Lactonringöffnung zu einer Pentamethoxy-biphenyl-carbonsäure führt. Die Stellung der freien Hydroxylgruppe in IV wurde nicht bewiesen, sondern in Analogie zu ähnlichen Reaktionen des Resorcins angenommen.

Die Lactonringöffnung äußert sich auch, wie von K. BERNAUER¹³⁾ an entsprechenden Beispielen gezeigt, in charakteristischer Weise in der UV-Absorption. Der durch die Lactongruppierung erzwungene ebene Bau des Moleküls ermöglicht eine Mesomeriebeziehung zwischen den Kernen, die in einer längerwelligen Absorption (342 m μ) ihren Ausdruck findet. In der lactonoffenen Verbindung sind jedoch die Benzolkerne durch gegenseitige Behinderung der *ortho*-ständigen Substituenten nicht mehr zu coplanarer Lage und Resonanz befähigt, was sich durch Verschiebung des Absorptionsmaximums nach kürzeren Wellen bemerkbar macht.

Pyrogallol und Trimethylätherbromgallussäure zeigen in alkalischem Medium bei Ausschluß von Sauerstoff keine Reaktion. Bei Anwesenheit eines Kupferkatalysators kommt es dagegen zu einer sehr schnell verlaufenden Redoxreaktion, die zu undefinierten Oxydationsprodukten des Pyrogallols und zu Trimethyläthergallussäure führt. In gleicher Weise reagieren auch andere reduzierende Verbindungen, wie Hydrochinon oder Brenzcatechin. Dasselbe gilt auch für Kupferpulver in Pyridin als Reaktionsmedium.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMIE danken wir bestens für die Gewährung von Sachbeihilfen.

¹¹⁾ C. BIGNAMI und G. TESTONI, Gazz. chim. ital. **30**, 245 [1900]; C. **1900** I, 975; W. BAKER und R. J. SAVAGE, J. chem. Soc. [London] **1938**, 1602.

¹²⁾ Über ähnliche Beobachtungen bei der Umsetzung von *o*-Halogen-benzoesäuren mit Resorcinderivaten siehe W. R. H. HURTLEY, l.c.³⁾; R. ADAMS, D. C. PEASE, J. H. CLARK und B. R. BAKER, J. Amer. chem. Soc. **62**, 2197 [1940]; H. RAISTRICK, C. E. STRICKINGS und R. THOMAS, Biochem. J. **55**, 432 [1953].

¹³⁾ Liebigs Ann. Chem. **588**, 230 [1954].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

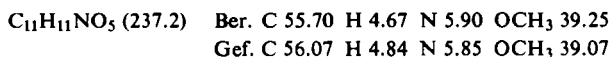
*Umsetzungen mit Trimethylätherbromgallussäure*¹⁴⁾

1. *Verseifung in Gegenwart von Kupfer(I)-oxyd*: Eine Lösung von 13 g *Trimethylätherbromgallussäure* in 60 ccm 3 n NaOH wurde zusammen mit 0.2 g *Kupfer(I)-oxyd* in einen 100-ccm-Dreihalskolben eingebracht, welcher mit einem Rührer, Rückflußkühler und einem Gas-Ein- und -Ableitungsrohr versehen war. Nachdem die Luft durch Wasserstoff verdrängt war, wurde unter dauerndem Rühren auf dem Dampfbad erhitzt. Nach 7 Std. war das Halogen vollständig abgespalten. Der durch Ansäuern gefällte Niederschlag lieferte aus Wasser (unter Zusatz von Aktivkohle) 7 g farbloser Kristalle, identisch mit der früher beschriebenen *2-Hydroxy-3.4.5-trimethoxy-benzoesäure*¹⁾.

2. *Trimethyläthergallussäure*: Im gleichen Apparat wurden 3 g *Trimethylätherbromgallussäure*, 0.2 g *Naturkupfer C*, 2 g *Pyrogallol* und 30 ccm 2 n NaOH unter Sauerstoffausschluß umgesetzt. Nach 2 stdg. Erhitzen auf 100° wurde vom Kupferpulver abfiltriert, das dunkelgefärbte Filtrat mit halbkonz. Salzsäure angesäuert, der ausgefallene Niederschlag aus Wasser (mit Aktivkohle) umkristallisiert. 1.6 g farbloser Prismen vom Schmp. 166–168°*). Misch-Schmp. mit authent. *Trimethyläthergallussäure* ohne Depression.

Zum gleichen Ergebnis führte auch ein Versuch, bei dem 3 g *Trimethylätherbromgallussäure* und 1.3 g *Naturkupfer C* in 40 ccm *Pyridin* erhitzt wurden. Hierbei ging das Metall unter Bildung einer tiefgrünen Färbung langsam in Lösung. Nach Wegdampfen der Hauptmenge des *Pyridins* und Ansäuern mit verd. Salzsäure fiel nur *Trimethyläthergallussäure* aus. Ausb. 1.5 g.

3. *Trimethyläthercyanogallussäure*: 2 g *Trimethylätherbromgallussäure* und 4 g *Kupfer(I)-cyanid* wurden mit 20-proz. wäßr. *Natriumcyanid* gerade in Lösung gebracht. Nach Zugabe von 0.5 g *Naturkupfer C* wurde die Luft durch Wasserstoff verdrängt und unter dauerndem Rühren 9 Std. auf 100° erhitzt. Alsdann wurde vom Kupferpulver abfiltriert, die erkaltete Lösung mit halbkonz. Salzsäure angesäuert und Lösung und Niederschlag mit Äther extrahiert. Die getrocknete Ätherlösung ergab nach dem Eindampfen 1.4 g eines schon fast reinen Produktes, das sich aus Wasser oder Benzol umkristallisieren ließ. Feine Nadeln vom Schmp. 149–151°.



1 stdg. Erhitzen in 2 n HCl lieferte *Trimethoxy-o-phthalsäure* vom Schmp. 175°¹⁵⁾.

Ein entsprechend behandelter Ansatz von 3 g *Trimethylätherbromgallussäure*, 0.2 g *Naturkupfer C*, 5.5 g *Natriumcyanid* in 30 ccm 0.33 n NaOH blieb infolge der Bildung des Kupfercyanokomplexes ohne die gewünschte Umsetzung.

4. *2.3.4.5-Tetramethoxy-benzoesäure*: Zu der Reaktionslösung von 6 g Natrium und 100 ccm absol. *Methanol* wurden 5 g *Trimethylätherbromgallussäure* und 0.2 g *Naturkupfer C* gegeben. Unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß wurde der Ansatz 8 Std. zum Sieden erhitzt. Noch heiß vom Kupfer abgetrennt, kristallisierte aus dem erkaltenden Filtrat das Natrium-salz der *2.3.4.5-Tetramethoxy-benzoesäure* aus. Es wurde durch Ansäuern mit 4 n HCl zerlegt

*) Alle Schmelzpunkte sind korrigiert (Monoskop Bock).

¹⁴⁾ K. FEIST und G. L. DSCHU, Festschr. f. A. TSCHIRCH, Leipzig 1926, S. 28; C. 1927 II, 58. Verbess. Darstellung s. l. c.¹⁾, S. 515.

¹⁵⁾ Es ist dies ein einfacher Weg zur Darstellung der *Trimethoxy-o-phthalsäure*. Vgl. hierzu G. BARGELLINI und O. MOLINA, Atti Reale Accad. naz. Lincei, Rend. [5] 21 II, 146 [1912]; C. 1912, 1114.

und die Lösung zur vollständigen Ausfällung der Carbonsäure weitgehend i. Vak. eingedampft. Lange Prismen vom Schmp. 87–88° (aus Wasser oder Petroläther). Ausb. 3.2 g.

$C_{11}H_{14}O_6$ (242.2) Ber. C 54.54 H 5.82 OCH_3 51.24 Gef. C 54.31 H 5.99 OCH_3 51.26

5. 3.4.5-Trimethoxy-2-phenoxy-benzoessäure: Ein Gemisch von 10 g Trimethylätherbromgallussäure, 10 g Natriumphenolat, 2 g Naturkupfer C und 30 g Phenol wurde unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 6 Stdn. auf 100° erhitzt. Danach wurde die Hauptmenge des überschüss. Phenols i. Vak. abdestilliert, das restliche nach Ansäuern mit verd. Salzsäure mit Wasserdampf ausgetrieben. Beim Abkühlen des Ansatzes schied sich ein brauner, rasch kristallisierender Sirup aus. Zur Reinigung wurde mehrmals unter Verwendung von Aktivkohle aus wäbr. Äthanol umkristallisiert. Kleine derbe Kristalle vom Schmp. 150–152°. Ausb.¹⁶⁾ 3 g.

$C_{16}H_{16}O_6$ (304.3) Ber. C 63.15 H 5.30 OCH_3 30.59 Gef. C 63.35 H 5.47 OCH_3 30.65

Methylester: Die Verbindung läßt sich mit Diazomethan quantitativ zum 3.4.5-Trimethoxy-2-phenoxy-benzoessäure-methylester methylieren. Prismen vom Schmp. 95–97° (aus Methanol oder Petroläther).

$C_{17}H_{18}O_6$ (318.3) Ber. C 64.15 H 5.70 OCH_3 38.99 Gef. C 64.08 H 5.80 OCH_3 38.81

Alkalische Verseifung liefert die Säure vom Schmp. 150–152° zurück.

6. 2'-4'-Dihydroxy-2.3.4-trimethoxy-biphenyl-carbonsäure-(6)-lacton (IV): Zur Lösung von 0.7 g Natrium in 50 ccm Methanol gab man 10 g Resorcin, dampfte i. Vak. zur Trockne, fügte 3 g Trimethylätherbromgallussäure und 0.4 g Naturkupfer C zu und erhitzte unter Rühren und Feuchtigkeits- und Luftausschluß 4 Stdn. auf 120°. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in 200 ccm *n* HCl aufgenommen und kurz erwärmt. Nach einiger Zeit wurde der ausgefallene Niederschlag gesammelt und 2 mal aus Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert. Schwach gelbliche Nadeln vom Schmp. 256–258°. Gut löslich in Aceton oder Dimethylformamid, nahezu unlöslich in Wasser oder Benzol. Ausb. 1.2 g.

$C_{16}H_{14}O_6$ (302.3) Ber. C 63.57 H 4.67 OCH_3 30.80 Gef. C 63.52 H 4.85 OCH_3 30.90

UV-Absorption¹⁷⁾: λ_{max} 224, 256, 280, 342 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.376, 4.637, 4.408, 3.886).

2'-Hydroxy-2.3.4.4'-tetramethoxy-biphenyl-carbonsäure-(6)-lacton: 1 g IV wurde in Aceton gelöst und mit einem Überschuß äther. Diazomethan-Lösung versetzt. Nach 24 stdg. Stehenlassen bei 0° wurde eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Farbl. Nadeln vom Schmp. 161°.

$C_{17}H_{16}O_6$ (316.3) Ber. C 64.55 H 5.10 OCH_3 39.24 Gef. C 64.53 H 4.83 OCH_3 38.94

UV-Absorption¹⁷⁾: λ_{max} 224, 256, 282, 302, 340 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.377, 4.632, 4.287, 4.215, 3.937).

2.3.4.2'-4'-Pentamethoxy-biphenyl-carbonsäure-(6): 1 g IV wurde in der Wärme mit 9 ccm 4 *n* NaOH in Lösung gebracht. Nach Zugabe von 2.3 g Dimethylsulfat wurde zunächst 30 Min. bei Raumtemperatur geschüttelt, dann 1 Sde. unter Rückflußkühlung erhitzt. Beim Ansäuern der abgekühlten Lösung schied sich ein Öl ab, das rasch durchkristallisierte. Zur Reinigung wurde in kalter Natriumcarbonatlösung aufgenommen und mit Säure wieder ausgefällt. Farbl., rhombische Blättchen vom Schmp. 176–178° (aus wäbr. Äthanol). Sie lösen sich gut in Essigester und lassen sich aus Benzol umkristallisieren.

$C_{18}H_{20}O_7$ (348.4) Ber. C 62.06 H 5.78 OCH_3 44.56 Äquiv.-Gew. 348

Gef. C 62.03 H 5.84 OCH_3 44.85 Äquiv.-Gew. 348

¹⁶⁾ Die verhältnismäßig geringe Ausbeute von nur 28% d. Th. erklärt sich aus einer gleichzeitig ablaufenden Nebenreaktion, die zu Trimethyläthergallussäure führt. Diese Verbindung ließ sich aus den Mutterlaugen des obigen Ansatzes in einer Ausbeute von 1.2 g gewinnen.

¹⁷⁾ Unicam-Spektrophotometer (Lösungsmittel Dioxan).

UV-Absorption¹⁷⁾: Von 220 bis 350 $m\mu$ kein Absorptionsmaximum. Vergleichswerte: $\lambda = 224, 256, 282, 302, 340 m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.542, 4.101, 3.797, 3.558, 2.334).

Verseifungsversuche mit nicht chelatisierbaren Brombenzolderivaten

4-Brom-5-nitro-pyrogallol-trimethyläther: 5 g *Trimethylätherbromgallussäure* wurden unter kräftigem Rühren langsam in eine Mischung von 20 ccm konz. *Salpetersäure* und 70 ccm Eisessig eingetragen. Die Temperatur wurde zunächst 2 Std. bei 50–60°, dann weitere 12 Std. bei 30–40° gehalten. Alsdann wurde mit 500 ccm Wasser versetzt, der ausgefallene Niederschlag mit Natriumcarbonatlösung digeriert und aus wäBr. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 86–87°¹⁸⁾. Ausb. 1.5 g.

$C_9H_{10}BrNO_5$ (292.1) Ber. C 37.01 H 3.45 Br 27.36 N 4.80
Gef. C 37.25 H 3.54 Br 27.10 N 4.79

Verseifungsversuche: 1 g *4-Brom-5-nitro-pyrogallol-trimethyläther* wurde in 15 ccm 3 *n* NaOH 9 Std. unter dauerndem Rühren auf 100° erhitzt. Die anschließende Aufarbeitung lieferte 0.81 g Ausgangsmaterial zurück. Die in der Lösung enthaltenen Bromidionen erbrachten bei der Ausfällung nur 0.050 g AgBr.

Bei einem entsprechenden Verseifungsversuch in Gegenwart von 0.1 g Naturkupfer C konnten 0.75 g Ausgangsprodukt zurückgewonnen werden. Dementsprechend war auch die Mehrausbeute an Silberbromid nur geringfügig.

Auch *Trimethylätherdibromgallussäure*⁹⁾ lieferte nach Verseifungsversuchen unter den gleichen Bedingungen jeweils gegen 90% des Ausgangsmaterials zurück.

¹⁸⁾ Den gleichen Schmelzpunkt hatte ein Präparat, das nach W. WILL (l. c.⁷⁾) durch Bromierung von 5-Nitro-pyrogallol-trimethyläther dargestellt worden war. Auch der Misch-Schmp. war ohne Depression. Die Weiterbromierung der beiden auf verschiedenen Wegen dargestellten Präparate führte zu dem von M. KOHN und E. GUREWITSCH (Mh. Chem. 49, 173 [1928]) beschriebenen 4.6-Dibrom-nitropyrogallol.