

Über p-Cymol und seine Derivate. XXII¹⁾

Ortho-Metallierung mit 2-Brom-p-cymol

Von W. STRUBELL

Inhaltsübersicht

Mit Hilfe der Ortho-Metallierung von 2-Brom-p-cymol mit Lithium-dimethylamid, Natriumäthylat, Phenyllithium und p-Cymyllithium werden neue isomere Verbindungen beschrieben. Ferner wird versucht, die Ortho-Metallierung auf Grund dieser und bereits früher veröffentlichter Ergebnisse theoretisch zu klären.

Das Benzol besitzt insgesamt 30 Valenzelektronen. Nach der Bildung von 6 C—C- und 6 C—H-Bindungen durch σ -Elektronen bleiben noch 6 Elektronen übrig. Diese 6 Elektronen sind locker gebundene π -Elektronen, die sich quantenmechanisch in verschiedener Weise verteilen lassen.

Tritt nun ein Substituent R an ein Ringkohlenstoffatom an Stelle von Wasserstoff, so ist zunächst die Verteilung der σ -Elektronen der C—R-Bindung eine andere als in der C—H-Bindung. Das wird eine Rückwirkung auf die σ - und die π -Elektronen haben. Es tritt eine Störung des normalerweise im Benzol herrschenden Zustandes ein. Quantenchemisch läßt sich der Einfluß eines Substituenten auf die leichter verschieblichen π -Elektronen berechnen. Die π -Elektronen, die dem Einfluß der Störung unterliegen, sind zunächst die 6 π -Elektronen des Benzolringes und eventuell die des Substituenten. Solche Elektronen besitzen alle Substituenten mit einsamen Elektronenpaaren. Eine Wirkung auf die π -Elektronen des Aromaten bezeichnet man nach WHELAND und PAULING²⁾ als induktiven Effekt, die Beeinflussung der π -Elektronen des Substituenten als mesomeren Effekt³⁾.

Beim Toluol ist der mesomere Effekt gleich Null. Der induktive Effekt bewirkt jetzt eine Anreicherung an π -Elektronen in den beiden o-

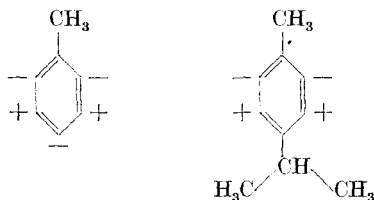
¹⁾ 21. Mitteilung W. STRUBELL: Z. Chemie **1**, (1960).

²⁾ G. W. WHELAND u. L. PAULING, J. Amer. chem. Soc. **57**, 2086 (1935).

³⁾ E. HÜCKEL, Z. physik. Chem. (B) **35**, 175 (1937).

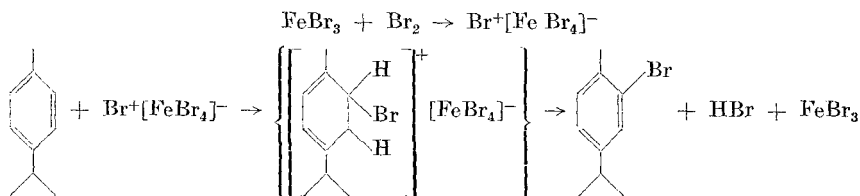
und der p-Stellung sowie eine Verarmung in den beiden m-Stellungen, wodurch sich nach R. RAMSAUER⁴⁾ ein Dipol ausbildet.

Beim p-Cymol, dem 1-Methyl-4-isopropylbenzol, ist der mesomere Effekt ebenfalls gleich Null zu setzen. Der induktive Effekt bewirkt jetzt, von der 1-Stellung aus betrachtet, eine Verschiebung der π -Elektronen wie beim Toluol. Dabei bedeutet + eine Elektronenverarmung und – eine Elektronenanreicherung.

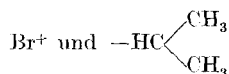


Die Isopropylgruppe in 4-Stellung hebt zunächst einmal das Dipolmoment des Toluols auf. Die Methyl- und Isopropylgruppe konkurrieren also miteinander⁵⁾. Die Methylgruppe besitzt jedoch einen größeren dirigierenden Einfluß als die Isopropylgruppe, d. h. sie drängt die π -Elektronen in die 2- und 6-Stellung des Aromaten, weil deren einsames Elektronenpaar sich mit den π -Elektronen des aromatischen Ringes in Wechselwirkung befindet⁶⁾, wodurch weiterhin der Energieinhalt im Molekül verringert wird⁷⁾. Dabei erhalten o- und p-ständige Kohlenstoffatome einen Überschuß an Elektronendichte und somit die stärkste Affinität gegenüber Kationen. Aus diesem Grunde verlaufen Substitutionen so, daß der nukleophile Substituent elektrophile Reagenzien in die o- und p-Stellung dirigiert. Da beim p-Cymol die p-Stellung besetzt ist, findet hier die Substitution bevorzugt in o-Stellung statt.

Für die Bromierung von p-Cymol mit Eisen-III-bromid gilt dann⁶⁾:



Nun treten die beiden Substituenten



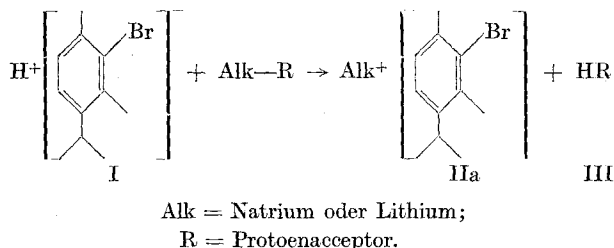
4) R. RAMSAUER, Z. physik. Chem. (B) **35**, 157 (1937).

5) R. J. W. LEFIÈRE, J. chem. Soc. (London) **1933**, 980.

6) W. STRUBELL, Chem. Techn. **9**, 597 (1957).

7) W. HÜCKEL, J. prakt. Chem. [4] **5**, 105 (1957).

miteinander in Wechselwirkung. Der induktive Effekt wird jetzt durch die Isopropylgruppe, die sich in metha-Stellung zum Bromsubstituenten befindet, verstärkt und der vordem herrschende dirigierende Einfluß der Methylgruppe unterdrückt. Unter diesen Bedingungen bildet sich eine Säure I aus, die mit Metallen Salze bilden kann:



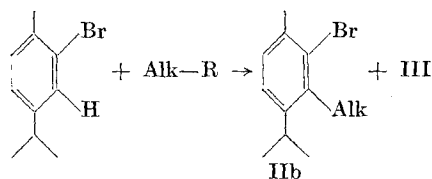
Das Brom vermag auf Grund des induktiven Effektes ortho-ständigen Wasserstoff zu positivieren und erleichtert dadurch die ortho-Metallierung d. h. den Austausch eines ortho-ständigen Protons gegen das Alkalikation.

Der Vorgang entspricht im Prinzip der Verdrängung einer schwächeren Säure aus ihrem Salz durch eine stärkere Säure.

Nach BRÖNSTEDT stellen nun der anionische Molekelrest (I) und R-Basen mit unterschiedlicher Protonenaffinität dar. Daraus wird nach G. WITTIG⁸⁾ verständlich, daß die zur Anionisierung von I benutzten Protonenacceptoren auf den Donator abgestimmt sein müssen. Hierzu eignen sich besonders alkalimetallorganische Verbindungen. Auch Natriumamid⁹⁾, Lithiumamid¹⁰⁾ und Dimethylithiumamid sowie Ätzkali in Glykol¹¹⁾ wirken in dieser Richtung.

Bekanntlich ist die nötige Aktivierungsenergie um so kleiner, je stärker die Bindung zwischen aromatischem Kern und Proton gelockert, d. h. polarisiert wird. Dies trifft besonders für I zu, da der Aromat stark durch verschiedene Substituenten belastet ist.

Die Orthometallierung von 2-Brom-p-cymol nimmt dann folgenden Verlauf:



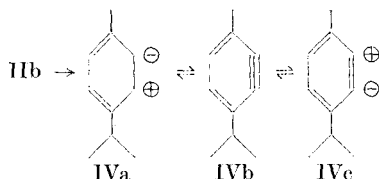
⁸⁾ G. WITTIG, Z. angew. Chem. **66**, 10 (1954).

⁹⁾ W. STRUBELL u. H. BAUMGÄRTEL, Chem. Ber. **90**, 649 (1957).

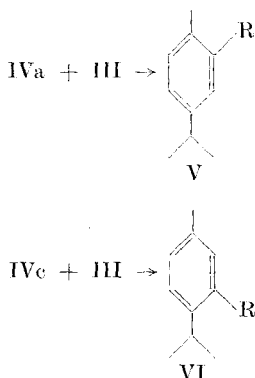
¹⁰⁾ W. STRUBELL, Liebigs Ann. Chem. **631**, 100 (1960).

¹¹⁾ W. STRUBELL u. H. BAUMGÄRTEL, Arch. Pharm. **291**, 66 (1958).

wobei der Protonenacceptor zuerst das Proton in o-Stellung entfernt. Nun tritt das Alkalikation mit dem Brom in Wechselwirkung, unter Bildung des thermodynamisch sehr stabilen Alkalibromids. Diese Reaktion läuft exotherm ab und bildet mit IIb die polaren Gebilde IVa und IVc und intermediär ein sogenanntes Arin IVb



das wir in Anlehnung an WITTIG¹²⁾, der diesen intermediären Reaktionspartner zur Deutung der Metallierungsreaktion von Fluorbenzol mit Phenyllithium beim Benzol zuerst postulierte, Dehydrocymol nannten¹¹⁾. IVa und IVc reagieren dann mit der Alkaliverbindung in seiner Säureform III unter Bildung der entsprechenden Substitutionsverbindungen V und VI.

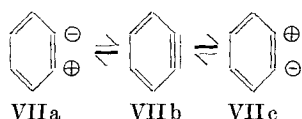


Unsere Ausbeuten an V und VI sind alle niedriger als nach der Theorie zu erwarten gewesen wäre. Eine Erklärung dafür kann jetzt nach G. WITTIG und H. HÄRLE¹³⁾ gegeben werden. Im Dehydrobenzol treten zu den 6 π -Elektronen des Benzols noch die beiden einzelnen sp^2 -Elektronen hinzu, die durch die Wegnahme zweier ortho-ständiger Wasserstoffatome im Benzol frei werden, und deren Ladungswolke sich im Gegensatz zu der der π -Elektronen des Benzols in der Aromatenebene ausbreitet. Das Dehydrobenzol stellt danach eine stark energiegeladene Verbindung dar, so daß alle Reaktionen, die über die Arinstufe verlaufen sollen, sich günstigere Wege suchen werden. Diese günstigeren Wege

¹²⁾ G. WITTIG, Naturwiss. **30**, 696 (1942).

¹³⁾ G. WITTIG u. H. HÄRLE, Liebigs Ann. Chem. **623**, 17 (1959).

verlaufen über die mesomeren Verbindungen VIIa und VIIc unter Umgehung von VIIb. Das setzt voraus, daß beim Dehydrobenzol das Gleichgewicht mehr nach VIIa und VIIc verschoben ist.



Beim Dehydrocymol tritt gerade der umgekehrte Fall ein. Die benachbarte Methyl- und Isopropylgruppe scheinen nach WITTIG und HÄRLE¹³⁾ den Ort des energiereichen Bindungszustandes im Dehydrocymol zu stabilisieren, d. h. daß sich in der Hauptsache IV b neben IV a und IV c bildet. Aus energetischen Gründen müssen dann die Ausbeuten von V und VI naturgemäß zurückgehen, was eine Bestätigung der Angaben von WITTIG und HÄRLE¹³⁾ sein kann.

Bei den Umsetzungen von 2-Brom-p-cymol mit Natriumamid⁹⁾ und Lithiumamid¹⁰⁾ erhielten wir 2-Amino-p-cymol und 3-Amino-p-cymol (R = NH₂ in V und VI), mit Kaliumhydroxyd¹¹⁾ Carvacrol und Thymol (R = -OH in V und VI), mit Lithiumdimethylamid 2-Dimethylamino-p-cymol und 3-Dimethylamino-p-cymol (R = -N(CH₃)₂ in V und VI) und mit Natriumäthylat in Toluol Carvacryläthyläther und Thymyläthyläther (R = C₂H₅O- in V und VI). In Gegenwart von Phenyllithium entsteht einmal 2-Phenyl-cymol, zum anderen Male 3-Phenylcymol (R = C₆H₅- in V und VI) und bei Umsetzungen mit Cymyllithium entsprechend 2-Cymyl-cymol (2,2'-Bicymyl und 3-Cymyl-cymol (2,3'-Bicymyl) (R = C₁₀H₁₃ in V und VI).

2-Phenylcymol wurde bereits von H. RUPE und W.

TONI¹⁴⁾ aus Carvacrylnatrium und Chlorbenzol dargestellt, während das 3-Phenyl-cymol nicht beschrieben wurde.

Tabelle 1
Ausbeuten der durch Orthometallierung
von 2-Brom-p-cymol erhaltenen
Verbindungen

1. 2-Amino-p-cymol	32%*)	58%†)
2. 3-Amino-p-cymol . . .	25%*)	40%†)
3. 2-Dimethylamino-p-cymol	53%	
4. 3-Dimethylamino-p-cymol	39%	
5. Carvacrol	65%	
6. Thymol	30%	
7. Carvacryläthyläther . .	35%	
8. Thymyläthyläther . . .	25%	
9. 2-Phenyl-cymol	38%	
10. 3-Phenyl-cymol	30%	
11. 2-Cymyl-cymol	36%	
12. 3-Cymyl-cymol	31%	

*) Umsetzungen mit Natriumamid.

†) Umsetzungen mit Lithiumamid.

¹⁴⁾ H. RUPE u. W. TONI, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 3065 (1914).

2-Cymyl-cymol (2,2'-Bicycymyl) wurde zuerst von W. STRUBELL und H. BAUMGÄRTEL¹⁵⁾ beschrieben. Es stellt eine bei 8 Torr und 228 bis 230 °C siedende, wasserklare, angenehm riechende Flüssigkeit dar. Das 3-Cymyl-cymol ist noch nicht beschrieben worden.

Bei der Betrachtung von Tab. 1 überrascht die unterschiedliche Ausbeute der einzelnen Isomeren.

Theoretisch wäre zu erwarten gewesen, daß beide Produkte in gleicher Menge entstehen würden, wie J. ROBERTS und E. JENNY¹⁶⁾ bei der Umsetzung von Chlorbenzol mit Natriumamid zu Anilin auch fanden. Der Grund für die unterschiedlichen Ausbeuten der Isomeren ist einmal darin zu suchen, daß bei aromatischen Bromverbindungen die Neigung zur ortho-Metallierung wesentlich geringer ist als bei den entsprechenden Chlor- oder Fluorverbindungen. Das bedeutet, daß ein Teil des 2-Brom-p-cymol sich unter Umgehung der Zwischenstufen IVa–IVc direkt umsetzt, womit eine unterschiedliche Ausbeute der einzelnen Isomeren gegeben ist.

Experimentelles

1. Darstellung des 2-Dimethylamino-p-cymol und 3-Dimethylamino-p-cymol

In einer Lösung von 6 g Lithiumdimethylamid in Äther wurden 26,5 g 2-Brom-p-cymol so zugetropft, daß das Reaktionsprodukt im leichten Sieden gehalten wurde, was etwa 3 Stunden in Anspruch nimmt, danach wird noch 2 Stunden weiter erwärmt. Nach beendeter Reaktion wird eventuell nicht umgesetztes Lithiumdimethylamid vorsichtig mit Wasser zersetzt, das Reaktionsprodukt ausgeäthert und im Vakuum destilliert. Dabei zeigte das 2-Dimethylamino-p-cymol einen Siedepunkt von 131 °C bei 13 Torr und das 3-Dimethylamino-p-cymol einen Siedepunkt von 119 °C bei 14 Torr. Die Siedepunkte stimmen mit den Dimethylamino-p-cymolen überein, die wir durch Dimethylierung von Amino-p-cymolen aus der Synthese von 2-Brom-p-cymol mit Natriumamid erhalten haben⁹⁾.

Elementaranalyse

ber.: N 6,37; gef.: N 6,36 für 2-Dimethylamino-p-cymol;

ber.: N 6,37; gef.: N 6,38 für 3-Dimethylamino-p-cymol.

2. Darstellung des Carvacryläthyläther und Thymyläthyläther

68,1 g Natriumäthylat wurden in 300 cm³ trockenem Toluol¹⁷⁾ gelöst und 213 g 2-Brom-p-cymol langsam zugetropft. Nach Beendigung des Zutropfens wird das Reaktionsgemisch 4 Stunden im leichten Sieden gehalten, anschließend der Alkohol abdestilliert, nicht umgesetztes Natriumäthylat mit Wasser vorsichtig zersetzt und die isomeren Cymyläther ausgeäthert. Die mehrfache Vakuumfraktionierung des Äthergemisches ergab

¹⁵⁾ W. STRUBELL u. H. BAUMGÄRTEL, J. prakt. Chem. [4] **10**, 349 (1960).

¹⁶⁾ J. ROBERTS u. E. JENNY, Helv. chim. Act. **38**, 1248 (1955).

¹⁷⁾ R. BRÜHL, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 3516 (1902).

für den Carvacryläthyläther einen Siedepunkt bei 16 mm von 140 °C und für Thymyläther einen Siedepunkt bei 16 mm von 129 °C.

Summenformel $C_{12}H_{18}O$.

Elementaranalyse

für Carvacryläthyläther	für Thymyläthyläther
ber.: C 80,85; H 10,18	ber.: C 80,85; H 10,18;
gef.: C 80,85; H 10,17	gef.: C 80,84; H 10,19.

Aus der Elementaranalyse ist ersichtlich, daß der Carvacryläther und der Thymyläther die gleiche Summenformel besitzen. Der Carvacryläther besitzt nach S. LUSTIG¹⁸⁾ einen Siedepunkt von 235 °C und der Thymyläther nach K. BAMBERGER¹⁹⁾ einen Siedepunkt von 220 °C. Da keine weiteren Vergleichswerte in der Literatur vorhanden waren, wurden beide Äther nochmals bei normalen Druck destilliert,

Carvacryläther Kp. 236,5 °C Thymyläther Kp. 222 °C,

woraus hervorgeht, daß beide Verbindungen mit denen von S. LUSTIG bzw. K. BAMBERGER identisch sind.

3. Darstellung von Phenyllithium und Cymyllithium

Das Phenyllithium wurde nach G. WITTIG²⁰⁾ und das Cymyllithium in Anlehnung an G. WITTIG²⁰⁾ dargestellt. Alle Umsetzungen fanden in Stickstoffatmosphäre statt und zwar derart, daß das 2-Brom-p-cymol in ätherischer Lösung zur lithiumorganischen Komponente so zugetropt wurde, daß das Reaktionsprodukt im leichten Sieden blieb. Nach dem Abklingen der Reaktion wurde noch 1 Stunde auf dem Wasserbade erwärmt.

4. Darstellung der Phenyl-cymole

0,5 Mol 2-Brom-p-cymol wurden mit 0,5 Mol Phenyllithium innerhalb 6 Stunden umgesetzt, anschließend das Reaktionsprodukt zur Vernichtung eventuell nicht umgesetzten Lithiumphenyls mit Wasser versetzt, ausgeäthert und im Vakuum mehrfach destilliert.

2-Phenyl-cymol Kp₁₂ 159—60 °C;
3-Phenyl-cymol Kp₁₆ 141—43 °C.

Summenformel: $C_{16}H_{18}$.

Elementaranalyse

des 2-Phenyl-cymol	des 3-Phenyl-cymol
ber.: C 91,37; H 8,63	ber.: C 91,37; H 8,63;
gef.: C 91,35; H 8,62;	gef.: C 91,36; H 8,63.

Aus den Elementaranalysen geht hervor, daß beide Verbindungen die gleiche Summenformel besitzen, woraus hervorgeht, daß die niedriger siedende Verbindung das 3-Phenyl-cymol ist.

¹⁸⁾ S. LUSTIG, Ber. dtsch. chem. Ges. **19**, 13 (1886).

¹⁹⁾ K. BAMBERGER, Ber. dtsch. chem. Ges. **19**, 1820 (1886).

²⁰⁾ G. WITTIG, in Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Bd. 1, S. 469, Verlag Chemie Berlin 1944.

5. Darstellung der isomeren Cymylcymole

0,5 Mol 2-Brom-p-cymol wurden mit 0,5 Mol Lithiumcymyl, wie unter 4. beschrieben, umgesetzt. Die Reaktion war nach $4\frac{1}{2}$ Stunden beendet. Nach Aufarbeitung besaßen die beiden Isomeren folgende Siedepunkte:

2,2-Bicymyl Kp_8 230 °C

Ausbeute 41%

Summenformel: $C_{20}H_{26}$

Elementaranalyse

des 2,2'-Bicymyl,

ber.: C 90,16; H 9,84

gef.: C 90,15; H 9,85

2,3-Bicymyl Kp_8 205–208 °C

Ausbeute 34%

des 2,3'-Bicymyl

ber.: C 90,16; H 9,84;

gef.: C 90,15; H 9,83.

Leipzig, Forschungslabor des VEB Dentalchemie.

Bei der Redaktion eingegangen am 26. Oktober 1959.