

# Über den Verlauf der Friedel-Crafts'schen Reaktion bei unsymmetrischen Polycarbon- säuren

(I. Mitteilung)

von

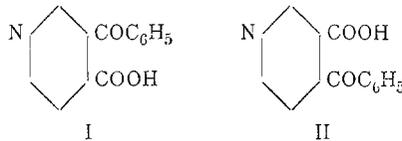
**Alfred Kirpal.**

Aus dem chemischen Laboratorium der k. k. deutschen Universität in Prag.

(Vorgelegt in der Sitzung am 18. März 1909.)

Bernthsen und Mettegang<sup>1</sup> haben gezeigt, daß die Reaktion von Friedel und Crafts bei Chinolinsäureanhydrid in analogem Sinne verläuft wie bei dem Anhydrid der Phthalsäure; die hierbei dargestellte neue Säure wurde als  $\beta$ -Benzoylpikolinsäure erkannt.

Philips<sup>2</sup> hat diese Reaktion später mit gleich günstigem Erfolg auf Cinchomeronsäureanhydrid übertragen; der hierbei entstandenen Ketonensäure wurde von den beiden in Betracht kommenden Strukturformeln zufolge ihres Verhaltens beim Erhitzen Formel II gegeben.



Die Säure zeigte einen Schmelzpunkt von 216° und ging beim Erhitzen auf 260° unter Kohlensäureverlust in ein Phenylpyridylketon über, welches bei 300° unzersetzt destillierte und in der Vorlage erstarrte. Das von Bernthsen und Mettegang

<sup>1</sup> Berl. Ber., 20, 1208 (1887).

<sup>2</sup> Berl. Ber., 27, 1925 (1894).

dargestellte  $\beta$ -Benzoylpyridin ist ein Öl, das bei  $307^\circ$  siedet und nicht erstarrt; aus dieser Verschiedenheit der Eigenschaften beider Ketone ergab sich die Stellung der Benzoylgruppe in der neuen Verbindung.

Wenige Jahre später erhielt Freund<sup>1</sup> durch Kondensation von Cinchomeronsäureanhydrid mit Benzol eine Säure vom Schmelzpunkt  $210$  bis  $211^\circ$ . Bei der trockenen Destillation des Kalksalzes derselben erhielt er ein Öl; dieses gab beim Behandeln mit Hydroxylamin zwei isomere Oxime, welche Freund mit den von Jeiteles<sup>2</sup> studierten beiden Oximen des Bernthsen'schen Ketons identifizieren zu können glaubte; er hielt das Öl daher für  $\beta$ -Phenylpyridylketon und seine Säure für  $\beta$ -Benzoylisonikotinsäure.

Durch den Widerspruch dieser von den genannten Forschern gefundenen Resultate veranlaßt, nahm Fulda<sup>3</sup> die Untersuchung des Gegenstandes wieder auf. Fulda erhielt bei der trockenen Destillation der nach der Vorschrift von Freund dargestellten Ketonensäure das fragliche Keton in Form eines Öles, das beim Erkalten größtenteils krystallinisch erstarrte; nach dem Abpressen auf Ton schmolz die Substanz bei  $63$  bis  $65^\circ$ . Durch Oxydation des Ketons mit Permanganat wurde Isonikotinsäure erhalten.

Dieser Befund bestätigt die von Philips für die Ketonensäure angenommene Formel II und hiermit schien die Frage über den Verlauf der Friedel-Crafts'schen Reaktion bei Cinchomeronsäureanhydrid endgültig gelöst.

Gelegentlich des Studiums der  $\beta$ -Benzoylpikolinsäure habe ich schon auf den auffallenden Unterschied hingewiesen, der bezüglich des Reaktionsverlaufes bei der Anlagerung von Alkohol einerseits und Benzol andererseits an Chinolinsäureanhydrid sowie Cinchomeronsäureanhydrid nach den bisherigen Beobachtungen bestand. Chinolinsäureanhydrid gibt nämlich bei der Veresterung fast ausschließlich  $\alpha$ -Ester, daneben geringe Mengen des Isomeren; die Friedel-Crafts'sche Reaktion

---

<sup>1</sup> Monatshefte für Chemie, 18, 447 (1897).

<sup>2</sup> Ebenda, 17, 515 (1896).

<sup>3</sup> Ebenda, 20, 762 (1899).

führt zu  $\beta$ -Benzoylpikolinsäure; bei der Anlagerung genannter Agentien an Cinchomeronsäureanhydrid entsteht aber sowohl  $\gamma$ -Ester als Hauptprodukt als auch  $\gamma$ -Benzoylnikotinsäure.

Diese auffallende Erscheinung sowie die vielfach voneinander abweichenden Beobachtungen von Philips, Freund und Fulda ließen es wünschenswert erscheinen, die Friedel-Crafts'sche Reaktion bei Cinchomeronsäure nochmals zu studieren. Meine kürzlich durchgeführten Versuche lehren, daß die Reaktion zu isomeren Ketonsäuren führt, die gleichzeitig und in einem nicht beträchtlich voneinander abweichenden Mengenverhältnis entstehen. Die Säuren sind durch Aussehen sowie ihre Löslichkeitsverhältnisse sehr wohl charakterisiert; sind beide jedoch in einem Gemisch vorhanden, so sind sie durch Umkrystallisation schwer voneinander zu trennen. Dieser Umstand dürfte an der Tatsache schuldtragend gewesen sein, daß hier das gleichzeitige Entstehen zweier Verbindungen von den genannten Forschern übersehen wurde.

Auf nachstehendem Wege gelingt es, die Ketonsäuren in guter Ausbeute und völlig rein zu gewinnen.

20 g Anhydrid werden in einem großen Überschusse von Benzol gelöst und dann allmählich unter Erwärmen auf dem Wasserbade 60 g frisch bereiteten Aluminiumchlorids eingetragen. Die Reaktion, die anfangs unter stürmischer Salzsäureentwicklung vor sich geht, ist in 4 Stunden beendet. Das Reaktionsprodukt, eine zähe, an den Wänden des Gefäßes haftende Masse, wird nach Abgießen des Benzols vorsichtig mit Wasser zersetzt und dann mit 500  $cm^3$  Wasser kurze Zeit aufgeköcht; hierbei geht  $\gamma$ -Benzoylnikotinsäure fast vollkommen in Lösung, während der größte Teil der  $\beta$ -Benzoylisonikotinsäure ungelöst bleibt. Die nach dem Erkalten der Lösung zur Ausscheidung gelangende Krystallmasse kann nach dem Waschen und Trocknen durch fraktionierte Krystallisation aus Alkohol von der vorhandenen  $\beta$ -Ketonsäure getrennt werden. Besser gelingt dies durch Lösen der Krystallmasse in verdünntem Ammoniak und fraktionierte Fällung mit verdünnter Salzsäure; es fällt zuerst  $\gamma$ -Benzoylnikotinsäure

---

<sup>1</sup> Monatshefte für Chemie, 27, 371 (1906).

flockig und dann die  $\beta$ -Verbindung körnig aus. Die Fällungsgrenze ist bei einiger Übung recht scharf zu erkennen. Es wurden 9 g eines reinen Produktes erhalten.

Zur Gewinnung der  $\beta$ -Ketonsäure wird der beim Aufkochen mit Wasser ungelöst gebliebene Teil des Reaktionsproduktes nochmals mit heißem Wasser extrahiert, hierauf der Rückstand in Ammoniak gelöst und mit Tierkohle entfärbt. Aus dieser Lösung fällt die  $\beta$ -Benzoylisonikotinsäure auf Zusatz von verdünnter Salzsäure körnig und rein weiß aus; nach mehrmaligem Waschen mit Wasser ist sie analysenrein. Ausbeute 7 g.

$\gamma$ -Benzoylnikotinsäure. Schwer löslich in kaltem Wasser, leichter in heißem. Beim langsamen Erkalten einer gesättigten wässrigen Lösung erhält man farblose zollange Nadeln; leicht löslich in heißem Alkohol, daraus beim Erkalten farblose Prismen; auf Zusatz von Wasser zu einer alkoholischen Lösung erhält man silberglänzende breite Blättchen. Schmelzpunkt  $226^\circ$ . Das Kupfersalz ist sehr schwer löslich in Wasser. Auf Zusatz der höher schmelzenden  $\beta$ -Verbindung erhält man eine Depression des Schmelzpunktes, die je nach dem Mischungsverhältnis bis  $20^\circ$  betragen kann; dies erklärt die von den früheren Autoren gefundenen wesentlich niedrigeren Schmelzpunkte.

0·1977 g Substanz verbrauchten zur Neutralisation  $8\cdot7 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}$  normale Lauge.

	Gefunden	Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$
Molekulargewicht ...	227	227

0·1800 g Substanz gaben  $10 \text{ cm}^3$  Stickstoff bei  $18^\circ$  und 740 mm Druck.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$
N .....	6·2	6·2

Das Chlorhydrat  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$  erhält man aus mäßig konzentrierter heißer Salzsäure in Form farbloser kurzer

Prismen, die bei  $240^{\circ}$  unter Zersetzung schmelzen. Löst man das Chlorhydrat in heißem Wasser, so tritt hydrolytische Spaltung ein und es krystallisiert beim Erkalten die freie Ketonsäure aus; um aus dem salzsauren Salz letztere in Freiheit zu setzen, bedarf es daher nicht eines Zusatzes von Natriumacetat, wie dies Philips angegeben hat.

Erhitzt man die freie Ketonsäure wenige Grade über ihren Schmelzpunkt, so tritt Kohlensäureentwicklung ein unter Bildung von  $\gamma$ -Benzoylpyridin. Das Keton siedet bei zirka  $300^{\circ}$  und erstarrt in der Vorlage zu einer schwach gelb gefärbten Krystallmasse. Schmelzpunkt  $72^{\circ}$ . Beim Umkrystallisieren aus Alkohol und Wasser erhält man glänzende Blättchen von unverändertem Schmelzpunkte. Freund erhielt bei der Destillation seiner Ketonsäure, wie eingangs angeführt, ein Öl, das nicht erstarrte, und Fulda ein solches, das nur teilweise erstarrte. Diese Tatsachen sprechen deutlich dafür, daß ihr Destillationsprodukt aus einem Gemisch beider isomerer Ketone bestand, wodurch der von Freund geführte Strukturbeweis eine Erklärung findet.

$\beta$ -Benzoylisonikotinsäure. Sehr schwer löslich in heißem Wasser und Alkohol; aus sehr viel heißem Wasser fällt die Säure beim Erkalten körnig aus, aus Alkohol erhält man farblose quadratische Täfelchen mit unebenen Flächen. Bei Gegenwart von  $\gamma$ -Benzoylnikotinsäure lösen sich jedoch nicht unbeträchtliche Mengen derselben in den genannten Solventien, was die Trennung beider Verbindungen auf dem Wege der Umkrystallisation sehr erschwert.

0.2248 g Substanz verbrauchten zur Neutralisation  $9.9 \text{ cm}^3 \frac{1}{10}$  normale Lauge.

	Gefunden	Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$
Molekulargewicht . . .	227	227

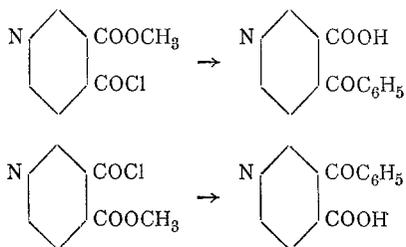
0.1861 g Substanz gaben  $10.4 \text{ cm}^3$  Stickstoff bei  $18^{\circ}$  und 739 mm Druck.

In 100 Teilen:

	Gefunden	Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$
N . . . . .	6.3	6.2

Die Säure schmilzt bei 270° und geht bei dieser Temperatur unter Kohlensäureverlust in  $\beta$ -Benzoylpyridin über, ein Öl, das bei zirka 307° siedet; es konnte in Übereinstimmung mit den bisherigen Angaben nicht zum Erstarren gebracht werden.

Um einen direkten, von der pyrogenen Reaktion unabhängigen Strukturbeweis beider Ketonsäuren auf synthetischem Wege zu erbringen, wurde der Versuch gemacht, die Chloride der isomeren sauren Ester der Cinchomeronsäure mit Benzol bei Gegenwart von Aluminiumchlorid zu kondensieren. Es wurde gefunden, daß die Reaktion in überraschend glatter Weise verläuft und zu einheitlichen Produkten mit nahezu theoretischer Ausbeute im Sinne folgender Formeln führt:



Da isomere saure Ester vieler unsymmetrischer Polycarbonsäuren dargestellt und eingehend studiert sind, insbesondere von Wegscheider, andererseits die Chloride derselben durch die Methode von H. Meyer leicht zugänglich sind, scheint ein treffliches Mittel gefunden, isomere Benzoylverbindungen aus asymmetrischen mehrbasischen organischen Säuren zu gewinnen.

Darstellung von  $\gamma$ -Benzoylnikotinsäure. Cinchomeronsäure- $\beta$ -Methylesterchlorid<sup>1</sup> wird mit Benzol überschichtet und in der Kälte mit der vierfachen Menge fein gepulverten frischen Aluminiumchlorids versetzt. Beim Erwärmen auf dem Wasserbade tritt lebhaft Salzsäureentwicklung ein; nach 3 Stunden wird das Benzol abgegossen und das Reaktionsprodukt, eine dunkle zähe Masse, die an den

<sup>1</sup> H. Meyer, Monatshefte für Chemie, 22, 583 (1901).

Wänden des Gefäßes haftet, mit Wasser zersetzt. Beim Aufkochen mit Wasser geht alles in Lösung; nach dem Entfärben läßt man erkalten, wobei sich ein Haufwerk blättriger Krystalle der  $\gamma$ -Ketonsäure ausscheidet, die nach einmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol und Wasser völlig rein ist. Das gleichzeitige Entstehen der isomeren Verbindung konnte hier nicht beobachtet werden.

Darstellung von  $\beta$ -Benzoylisonikotinsäure. Cinchomeronsäure- $\gamma$ -Methylester löst sich in Thionylchlorid beim Erwärmen leicht auf. Nach dem Verdunsten des Reagens im Vakuum hinterbleibt das Esterchlorid in Form einer pulverigen weißen Masse; es schmilzt im geschlossenen Röhrchen bei  $168^{\circ}$ . Die Kondensation wird nach obiger Vorschrift durchgeführt.

Beim Aufkochen des Reaktionsproduktes mit Wasser bleibt ein beträchtlicher Rückstand; dieser wird in verdünntem Ammoniak gelöst, die Lösung entfärbt und daraus durch verdünnte Salzsäure  $\beta$ -Benzoylisonikotinsäure gefällt. Aus dem wässerigen Extrakt scheidet sich beim Erkalten keine Spur einer krystallinischen Substanz aus, ein Beweis, daß auch hier die Synthese nur zu einem Produkt führt.