

Cyclohexen und Phenol,

in äquivalenten Mengen 72 Stdn. auf 350° erhitzt, gaben 19% unverändertes Cyclohexen (weitere 19% waren in „Di-cyclohexen“ übergegangen) und 40% Phenol unverändert zurück, Hauptprodukte³²⁾ waren 30% d.Th. an *o*-Cyclohexyl-phenol (Kontrollanalyse), sowie 12.2% d.Th. an

o,o'(?)-Di-cyclohexyl-phenol (V),

das bei 218—220° bei 15 mm siedet, wachsartig erstarrt, was sich auch bei wiederholter Vakuum-Destillation und Abpressen auf Ton nicht ändert; Schmp. daher nicht ganz scharf zwischen 62° und 65°.

$C_{18}H_{26}O$. Ber. C 83.65, H 10.15. Gef. C 83.80, H 10.16.

Ein Versuch, bei dem Cyclohexen und Phenol 72 Stdn. auf 355—375° erhitzt waren, ergab praktisch das gleiche Resultat.

Cyclohexen und *p*-Kresol,

in äquivalentem Ansatz 72 Stdn. auf 350° erhitzt, gaben an Cyclohexen, Di-cyclohexen und unverändertem Kresol dieselben Ausbeuten wie der Versuch mit Phenol, etwas geringere an den Kondensationsprodukten, nämlich 27.5% d.Th. an

o-Cyclohexyl-*p*-kresol (VI)

vom Sdp.₁₅ 162—164°, zähflüssig, auch im Kältegemisch nicht zum Erstarren zu bringen, kuppelt in methylalkoholisch-alkalischer Lösung mit Diazosulfanilsäure oder in Eisessig mit *p*-Nitrophenyl-diazoniumsalz.

$C_{13}H_{18}O$. Ber. C 82.04, H 9.54. Gef. C 82.01, H 9.37.

Es entstehen daneben 7% d.Th. an

o,o'-Di-cyclohexyl-*p*-kresol (VII),

Sdp.₁₅ 222—224°, äußerst zähflüssig, doch im Kältegemisch nicht erstarrend, kuppelt seiner Konstitution entsprechend nicht.

$C_{19}H_{28}O$. Ber. C 83.75, H 10.37. Gef. C 83.59, H 10.42.

192. Siegfried Skraup und Walter Beifuß: Beiträge zum Problem der Benzol-Substitution, II.: Über Verschiebung des Isomeren-Verhältnisses durch Säuren.

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

(Eingegangen am 28. März 1927.)

Nach Schrauth und Quasebarth¹⁾ liefert Phenol mit Cyclohexen in Eisessig-Schwefelsäure das *para*-Cyclohexyl-phenol, während sich nach der voranstehenden Mitteilung die beiden Komponenten durch Phosphorsäure (-anhydrid) zu einem Gemisch von *o*- und *p*-Cyclohexyl-phenol und durch Erhitzen ohne Kondensationsmittel²⁾ schließlich nur zum *ortho*-Cyclohexyl-phenol vereinigen lassen. Wie nun bei dieser Reaktion ohne Säure nur die *ortho*-Stellung des Phenols durch Cyclohexyl substituiert wird, die

³²⁾ Wieder fehlt Cyclohexyl-phenyl-äther sicher.

¹⁾ B. 57, 854 [1924].

²⁾ Die entstehende Aussage genannter Autoren ist damit überholt.

para-Substitution aber bei Gegenwart von Säuren hervortritt, um beim Vorhandensein stärkster Säure die *ortho*-Substitution schließlich völlig zu verdrängen, so haben auch seinerzeit Skraup und Poller³⁾ festgestellt, daß bei der Kern-Acylierung von *m*-Kresol unter Ausschluß von Säure nur das *ortho*-, bei Anwesenheit von Salzsäure dagegen das *para*-Produkt entsteht. Danach scheinen Säuren eine maßgebende Rolle bei der Substitution von Benzol-Derivaten spielen zu können, so daß ihnen vielleicht allgemein eine *para*-substituierende Wirkung zuzuschreiben ist. Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, würde die (bei Substituenten erster Art) regelmäßig beobachtete, überwiegende *para*-Substitution darauf zurückzuführen sein, daß die in üblicher Weise vorgenommenen Substitutions-Reaktionen entweder von vornherein (Sulfurierung, Nitrierung) oder durch entstehendes Reaktionsprodukt (Halogenierung, Friedel-Craftssche Reaktion) in saurem Medium verlaufen⁴⁾.

Bei Bromierungen wird im allgemeinen mehr *para*-Derivat gebildet als bei Chlorierungen, wie die Messungen von Holleman und Mitarbeitern⁵⁾ zeigen, nach denen z. B. Chlor-benzol, Brom-benzol, Phenol bei der Bromierung 88—85 %, bei der Chlorierung 55—47 % an *para*-Verbindungen liefern. Dies wird erklärlich durch die größere Konzentration des Halogenwasserstoffs im Bromierungsgemisch, da ja Bromwasserstoff in der Regel in organischen Lösungsmitteln löslicher ist als Chlorwasserstoff (in Eisessig z. B. 5-normal gegen 2-normal).

Entsprechend muß im allgemeinen auch erhöhte Temperatur, bei der der Halogenwasserstoff alsbald größtenteils entfernt wird, zu einer Anreicherung des *ortho*-Derivates führen, was in den genannten Arbeiten von Holleman wie auch in dem technischen Darstellungsverfahren für *o*-Chlor- und *o*-Brom-phenol von Merck⁶⁾ zur Geltung kommt. So erklärt sich auch der starke Temperatur-Effekt bei der Kern-Acylierung von Phenolen, der sogenannten Friesschen Verschiebung, den seinerzeit schon Eijkman⁷⁾ hervorhob, während ihn Skraup und Poller³⁾, vielleicht nicht genügend stark betont, als Wirkung der (bei tiefer Temperatur vorhandenen, in der Hitze flüchtigen) Säure deuteten. Gegen diese Arbeit wenden sich nun Auwers und Mitarbeiter⁸⁾, obschon ein recht erheblicher Teil ihrer sehr genauen Angaben⁹⁾ in neuen Beispielen die allerbesten Belege für die oben entwickelte Anschauung liefert, und die als Gegenargument von ihnen angezogene Parallele zu einer Friedel-Craftsschen Reaktion eben dadurch hinfällig wird, daß bei einer solchen in sehr bald salzsäure-gesättigtem System gearbeitet wird, während bei den Versuchen von Skraup und Poller aus einem Chlorzink-Kresolat (Ar.O.ZnCl) und Acylchlorid eben nur das Oxy-keton und Zinkchlorid, aber keine freie Säure entsteht!

Bei Substitutions-Methoden, die starke Säuren zu vermeiden erlauben, werden also die *ortho*-Derivate stark in den Vordergrund treten, und die Kolbesche oder Reimer-Tiemannsche Synthese, die bei Nitrierungen mit Äthylnitrat¹⁰⁾, Acetylnitrat¹¹⁾, Benzoylnitrat¹²⁾, bei Mercurierungen¹³⁾ erhaltenen Resultate, zahlreiche an Natrium-phenolaten von Claisen oder

³⁾ B. 57, 2033 [1924].

⁴⁾ Darin würde also in erster Linie die von Dimroth, A. 446, 152 [1925], betonte „Einförmigkeit“ der hauptsächlich studierten Substitutionen bestehen, und vielleicht sogar die interessante Sonderstellung der Mercurierung eine neue Beleuchtung erfahren.

⁵⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas 30, 48—100, 379 [1911].

⁶⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 76597. ⁷⁾ C. 1904, I 1597.

⁸⁾ A. 447, 162 [1926]; s. speziell S. 171 ff.

⁹⁾ siehe l. c., S. 171, Zeile 4—15, S. 172, Zeile 3—18, S. 175, Zeile 12—30.

¹⁰⁾ C. 1908, II 403. ¹¹⁾ B. 40, 1163 [1907].

¹²⁾ B. 39, 3798 [1906]. ¹³⁾ siehe A. 446, 148. [1925].

Busch¹⁴⁾ erzielten Kern-Alkylierungen, und schließlich unsere voranstehende Mitteilung bieten beredte Beispiele dafür¹⁵⁾.

Es reizte uns danach, auch die allergewöhnlichsten Substitutionen unter Säure-Ausschluß zu versuchen, und wir wählten dazu in Abwandlung der Beobachtungen von E. Schmidt und Mitarbeitern¹⁶⁾ eine Nitrierung des Phenols mit Tetranitro-methan in Pyridin als Lösungsmittel, das durch die Reaktion gebildetes Nitroform als Pyridin-Salz abfängt. Eindeutig sind unsere Ergebnisse allerdings nicht, da es auch bei dieser Methode nicht gelang, die üblichen schlechten Ausbeuten der Phenol-Nitrierung zu annähernd quantitativen zu steigern. Dagegen verlief eine Bromierung des Phenols in Pyridin¹⁷⁾ oder in wäßrig-alkalischer Lösung (mit Hypobromit¹⁸⁾) ausgesprochen in unserem Sinne. Es entsteht zwar immer etwas Di- und Tribrom-phenol, die die Genauigkeit des Resultates ein wenig beeinträchtigen können. Das fällt aber gar nicht ins Gewicht angesichts der gewaltigen Verschiebung gegenüber der üblichen Bromierung, die (bei Zimmer-Temperatur) bis zu 10% *o*-Brom-phenol ergibt⁵⁾, während wir in unserem Monobrom-phenol-Gemisch 54–64% an *ortho*-Derivat feststellten, eine entschiedene Bestätigung unserer Gedankengänge.

Erschöpfen sie auch zweifellos die Unterteilung der Substitution erster Art nach *ortho* oder *para* noch nicht, wie die theoretisch überhaupt ungeklärte Bildung der *p*-Oxy-benzoesäure nach Kolbe und vor allem die ausgesprochene *para*-Kuppelung von Diazoverbindungen¹⁹⁾ in alkalischer Lösung erweisen, so darf doch schon jetzt mit Bestimmtheit ausgesprochen werden, daß die Orientierung einer Benzol-Substitution wohl in erster Linie durch den vorhandenen Substituenten bestimmt wird (Holleman²⁰⁾ Gesetz des Substitutions-Typus), daß weiter auch die Art des eintretenden Substituenten von Einfluß ist (Holleman⁵⁾²⁰⁾ und namentlich Dimroth¹³⁾), wozu aber drittens als mindestens gleich wichtiger Faktor noch die Versuchs-Bedingungen der Substitutions-Reaktion treten.

Beschreibung der Versuche²¹⁾.

Nitrierung von Phenol.

Eine unter starker Kühlung hergestellte Mischung²²⁾ von 18.5 g Tetranitro-methan und 100 g Pyridin ließen wir bei -15° unter lebhaftem

¹⁴⁾ B. **59**, 2344 [1926]; Ztschr. angew. Chem. **38**, 1145 [1925]; C. **1926**, I 2467.

¹⁵⁾ Auch die Beobachtung von Ipatiew und Mitarbeitern, B. **60**, 130 [1927], über Bildung von isomeren-freiem *ortho*-Kresol aus Methylalkohol und Phenol „unter Druck“ scheint uns hierher zu gehören und weniger einer spezifischen Druckwirkung zuzuschreiben zu sein, wie sie die Genannten annehmen.

¹⁶⁾ B. **53**, 1529 [1920], **54**, 1414 [1921].

¹⁷⁾ vergl. hierzu B. **56**, 1262, 1801, 2042 [1923]; C. **1908**, II 153; Dtsch. Reichs-Pat. 149899; ferner B. **51**, 913, 1299 [1918].

¹⁸⁾ vergl. hierzu Th. Chandelon, B. **16**, 1749 [1883], der mit Hypochlorit die Bildung von *o*-Chlor-phenol konstatierte.

¹⁹⁾ Die stark dirigierende Wirkung wechselnder Hydroxyl-Ionen-Konzentration ist übrigens in einer ganzen Anzahl von Beispielen, namentlich der Farbentechnik, wohlbekannt. ²⁰⁾ Rec. Trav. chim. Pays-Bas **42**, 355 [1922].

²¹⁾ Analysen-Daten siehe Dissertat. W. Beifuß, Würzburg 1927.

²²⁾ Als wir einmal eine Lösung von Tetranitro-methan in Pyridin vor der Weiterverarbeitung bei Zimmer-Temperatur stehen ließen, erfolgte stürmische Zersetzung unter lebhafter Gasentwicklung und starker Selbsterwärmung.

Rühren in eine solche von 8.9 g Phenol mit 50 g Pyridin eintropfen, gossen in 1 $\frac{1}{2}$ l verd. Lauge und ätherten eventuell noch vorhandenes Tetranitromethan aus. Aus der mit Eisessig sauer gemachten (und mit Kochsalz gesättigten) wäßrigen Lösung konnten nun, da das Natriumsalz des relativ stark sauren Nitroforms so nicht zerlegt wird, die Nitro-phenole frei von Nitroform ausgeäthert und nach Waschen der Äther-Lösung mit Kaliumbicarbonat und Schwefelsäure in der üblichen Weise durch Wasserdampfdestillation in 3.6 g *o*- und 3.8 g *p*-Nitro-phenol getrennt werden (Schmp., Mischprobe). Gesamtausbeute nur 56% der Theorie.

Bromierung von Phenol.

Die Trennung des *o*- und *p*-Brom-phenols könnte an und für sich durch Fraktionierung im Vakuum erfolgen, ließ sich aber bei unseren Versuchen wegen der Uneinheitlichkeit²³⁾ der Reaktion, d. h. wegen der Gegenwart von unverändertem Phenol, sowie von Di- und Tribrom-phenol, nicht ganz genau durchführen. In den beiden schließlich erhaltenen Fraktionen, I vom Sdp.₁₅ 85–100° und II, Sdp.₁₅ 119–120°, ergaben Brom-Bestimmungen die praktisch konstante Zusammensetzung von I 76% (*o*-)Brom-phenol + 24% Phenol bzw. II 66% (*p*-)Mono- + 34% Dibrom-phenol, woraus die Mengen an den einzelnen Monoderivaten zu errechnen sind. In Fraktion I wurde das Vorliegen des *o*-Brom-phenols noch bestätigt durch Darstellung seines *symm.*-Dinitro-benzoesäure-esters, der, aus seiner Chlor-benzol-Lösung mit Methylalkohol umgefällt, bei 170° schmilzt (Mischprobe).

a) in Pyridin: Molekulare Mengen von Brom und Phenol, je in 5 Gew.-Th. Pyridin gelöst, wurden bei der Versuchs-Temperatur allmählich zusammengegeben, dann in überschüssige Schwefelsäure gegossen, vom ausgeschiedenen Tribrom-phenol abfiltriert, nach Sättigen mit Natriumsulfat ausgeäthert usw. Bei 15° erhielten wir so aus 50 g Phenol (neben 6 g Tribrom-phenol) 23.4 g *o*- und 19.8 g *p*-Brom-phenol, im Gemisch also 54% *ortho*; bei 0° aus 20 g Phenol (neben 2.5 g Tribrom-phenol) 11.7 g *o*- und 6.7 g *p*-Brom-phenol, im Gemisch also 64% *ortho*.

b) mit Hypobromit: Zur gut gekühlten Lösung von 20 g Phenol in 70 g Natron in 250 g Wasser ließen wir eine aus 140 g Natron, 500 g Wasser und 35 g Brom hergestellte Lösung fließen. Nach mehrstündigem Stehen²⁴⁾ erfolgte nach etwas Bisulfit-Zusatz die übliche Aufarbeitung. Sie ergab 10 g *o*- und 6 g *p*-Brom-phenol, also 62.5% *ortho* im Gemisch.

²³⁾ Sie schließt die Anwendung der Hollemanschen Bestimmungsmethode⁵⁾ aus.

²⁴⁾ Infolge momentaner Bildung von Tribrom-phenol in saurer Lösung muß die Gegenwart noch unveränderten Hypobromits in der alkalischen Lösung festgestellt werden, wofür Wasserstoffsuperoxyd oder Kobalt- bzw. Nickelsalz geeignet sind.