

Der Körper ist sehr schwer löslich in heißem Wasser und scheidet sich beim Abkühlen der wäßrigen Lösung langsam ab. Ein Schmelzpunkt ließ sich nicht feststellen. Bei 220° Gelbfärbung, gegen 250° Zersetzung unter Gasentwicklung. Die Verbindung ist löslich in Alkalien und Säuren.

0.1192 g Sbst.: 14.6 ccm N (20°, 770 mm).

$C_7H_{14}O_4N_2$. Ber. N 14.72. Gef. N 14.46.

**194. Karl W. Rosenmund und Erich Struck †:
Das am Ringkohlenstoff gebundene Halogen und sein
Ersatz durch andere Substituenten.**

I. Mitteilung: Ersatz des Halogens durch die Carboxylgruppe.

[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 26. Juni 1919.)

Mit Hilfe des Kupfer-katalytischen Verfahrens von Ullmann¹⁾ können Halogenverbindungen mit Aminen, Phenolen und Thio-phenolen²⁾ umgesetzt werden, und die große Zahl der bisher erschienenen Patente beweist, welche mannigfaltige technische Anwendung diese Verfahren in speziellen Fällen gefunden haben. Es war nun naheliegend, die Ersatzfähigkeit aromatischen Halogens durch andere Substituenten zu untersuchen.

Es wurde zunächst die Aufgabe gestellt, statt der Amino- oder Phenolgruppe die Cyangruppe durch Ersatz des Halogens in den Kern einzuführen und so auf neuem und direktem Wege zu aromatischen Carbonsäuren zu gelangen. Die Versuche führten zu dem erhofften Ziel. In allen Fällen, ob negative oder gar positive oder auch keine weiteren Substituenten im Kern neben dem Halogen vorhanden, ob ein oder mehrere Halogenatome zu ersetzen waren, stets war es möglich, die der Halogenverbindung entsprechende Säure zu erhalten. Zu dem Zweck wurde die betreffende Halogenverbindung mit Kaliumcyanid in wäßriger oder alkoholisch-wäßriger Lösung im geschlossenen Rohr auf ca. 200° erhitzt, und zwar unter Beifügung von Kupfercyanür, welches sich leicht in Kaliumcyanid-haltigem Wasser auflöst. Primär entsteht dann das der Halogenverbindung entsprechende Nitril, welches jedoch sofort verseift wird, so daß nach Beendigung des Erhitzens gleich die fertige Säure vorliegt.

¹⁾ B. 34, 2174 [1901]; 36, 2381 [1903]; 37, 853 [1904].

²⁾ B. 37, 4526 [1904].

Den Einfluß der Menge des angewandten Kupfers auf die Menge des Umsetzungsproduktes zeigt nachstehender Versuch:

	I	II
Brom-benzol	1 g	1 g
Cyankalium	1.5 g	1.5 g
Wasser	5 ccm	5 ccm
Alkohol	3 ccm	3 ccm
Kupfercyanür	0.6 g (etwa 1 Mol.)	0.006 g.

Nach ganz gleichmäßiger Behandlung und Aufarbeitung betrug die Ausbeute an:

	I.	II.
Benzoesäure	0.6 g (ca. 78% der Theorie)	0.03 g (ca. 4% der Theorie)

Es wurden in den Kreis der Untersuchung gezogen:

Halogen-benzol	Halogen-phenol
Halogen-toluol	Halogen-carbonsäuren
Halogen-anilin	Halogen-naphthalin
Dihalogen-benzol	Halogen-thiophen
Halogen-nitro-benzol.	

Das Halogenatom befand sich also als einziger Substituent am Kern oder war von einer Methyl-, Amino-, einer anderen Halogengruppe, einer Nitro-, Hydroxyl- oder Carboxylgruppe begleitet; auch war es an einen kondensierten, sowie einen heterocyclischen Kern gebunden.

Zum Schlusse seien noch einige Versuche erwähnt, die mit anderen Metallen als Katalysatoren gemacht worden sind. Da am einfachsten die Einführung der Aminogruppe ausgeführt werden kann, so wurde die Umsetzung von *p*-Brom-toluol zu *p*-Toluidin als Beispiel gewählt.

Bereits Ullmann bemerkt, daß nur dem Kupfer die eigentümlich-katalytische Einwirkung zukäme, nennt aber nicht die Metalle, mit denen er außerdem noch gearbeitet hat. In verschiedenen Patentschriften, wie im D. R.-P. 243489 der »Agfa« findet sich zwar der Passus: »Bei Gegenwart von Kupfersalzen oder anderen, als Katalysator wirkenden Metallsalzen«, doch sucht man vergeblich nach solchen »anderen Metallsalzen« in dem weiteren Verlauf der Patentschriften.

Es wurden daher mit Silber-, Nickel-, Kobalt-, Zink- und Cadmiumsalzen, die sich alle leicht in wäßrigem Ammoniak lösen, Versuche angestellt, jedoch nur winzige Spuren Toluidin erhalten, die übrigens auch ohne alle Katalysatoren nach genügend langer Einwirkung entstehen, während sich bei ganz analogen Parallelversuchen mit Kupfer 90 und mehr Prozent Toluidin gebildet hatten.

Die Arbeit war bereits völlig abgeschlossen und das Manuskript als Teil der Dissertation des einen von uns (St.) im Frühjahr 1914 fertiggestellt, als das Patent der Höchster Farbwerke 271790, Kl. 120 zur Auslegung kam, welches die Darstellung von Anthrachinon-nitrilen aus Halogen-anthrachinon durch Erhitzen mit Kupfercyanür und Pyridin behandelte, noch später (August 1916) erschien das D. R.-P. 293094 der Aktiengesellschaft für Anilin-Fabrikation, in dem die Darstellung von Benzotrinitril aus Chlor-benzol und von 1-Naphthotrinitril aus 1-Chlor-naphthalin und Metallcyaniden beschrieben wurde.

Die Kriegereignisse verhinderten die rechtzeitige Veröffentlichung der Arbeiten.

1. Benzoesäure aus Brom-benzol.

2 g Brom-benzol, 2 g Kaliumcyanid, 0.5 g Kupfercyanür, 7 ccm Wasser und 3 ccm Alkohol lieferten nach etwa 20-stündigem Erhitzen nahezu die berechnete Menge Benzoesäure.

Der Rohrinhalt besteht nach dem Erhitzen aus einer farblosen Lösung, falls diese noch unverändertes Cyankalium enthält, sonst aus einer klaren, mit weißen Krystallen erfüllten Flüssigkeit. Diese letzteren erweisen sich als aus Kupfercyanür bestehend; von ihnen wird daher nach dem Öffnen des Rohres abfiltriert. In dem Rohr herrscht meistens ziemlicher Druck, der durch das gebildete Ammoniak verursacht wird.

Das alkalisch reagierende Filtrat wird zur Entfernung des unveränderten Halogen-benzols, des Ammoniaks und vor allem des Alkohols längere Zeit zum Sieden erhitzt. Dann wird heiß angesäuert. Hat man nicht allzuviel Wasser verwendet, so scheidet sich die Benzoesäure aus dieser Lösung beim Erkalten in völlig reinem Zustande und fast vollständig ab. Der nicht auskrystallisierte Rest läßt sich durch Ausäthern der Mutterlauge retten.

Man achte bei diesem und allen folgenden Versuchen besonders darauf, daß man sehr widerstandsfähige Einschlußrohre verwendet, die mit dem Rohrinhalt bei den in Frage kommenden Temperaturen nicht in Reaktion treten (gut geeignet sind die Einschlußrohre mit rotem Strich von der Firma Schott & Gen., Jena).

In mehrfacher Weise wurde die Identität des wie oben beschriebenen abgeschiedenen Reaktionsproduktes mit Benzoesäure erwiesen. Löslichkeit und Krystallform zeigten sich beim Aus- und Umkrystallisieren. Der Schmp. war 121°. Thionylchlorid wirkte ein unter Bildung des stechend riechenden Benzöylchlorids, welches durch Verreiben mit Ammoniumcarbonat in das Amid übergeführt wurde. Der Schmp. desselben betrug 128°. Das aus dem

Chlorid und Anilin gewonnene Anilid schmolz ebenfalls in Übereinstimmung mit den bekannten Angaben bei 160°.

0.1236 g Subst.: 0.3123 CO₂, 0.0563 H₂O.

C₇H₆O₂. Ber. C 68.83, H 4.96.

Gef. » 68.91, » 5.08.

Chlor-benzol reagiert in gleichem Sinne, doch macht sich die festere Bindung des Chlors an den Kern dadurch bemerkbar, daß sein Ersatz längere Zeit in Anspruch nimmt, auch ist die Ausbeute niedriger

2. *p*-Toluylsäure aus *p*-Brom-toluol.

Es war vorauszusehen, daß die Methylgruppe des Brom-toluols bei der Reaktion keinen Unterschied bedingen würde. Die vorstehend gemachten Angaben für die Herstellung der Benzoesäure können ohne weiteres hierfür übertragen werden.

Die Abscheidung und Identifizierung der Toluylsäure geschah in entsprechender Weise. Sie krystallisierte aus der heiß angesäuerten Lösung in farblosen Nadeln vom Schmp. 176°. Das mit Hilfe von Thionylchlorid hergestellte Chlorid wurde wieder in das Amid übergeführt. Außerdem wurde nach A. 168, 251 durch Erwärmen mit rauchender Salpetersäure die 2-Nitro-*p*-toluylsäure hergestellt, die sich wegen ihrer geringen Löslichkeit in kaltem Wasser in schönen, farblosen Krystallen abschied; der Schmp. derselben war genau 139°.

3. *p*-Amino-benzoesäure aus *p*-Brom-anilin.

Dieser Versuch war theoretisch von Interesse, da früher für die Reaktionsfähigkeit aromatischen Halogens stets als Bedingung galt, daß negative Gruppen im Kern vorhanden sein müßten.

Unter Benützung ähnlicher Mengenverhältnisse, wie sie oben genannt worden sind, bildete sich während etwa 10-stündigem Erhitzen auf 220° *p*-Amino-benzoesäure. Der Schmp. lag übereinstimmend mit den Angaben im Beilstein bei 186—187°, auch die üblichen Eigenschaften entsprachen denen der Amino-benzoesäure.

4. Terephthalsäure aus *p*-Dibrom-benzol.

0.5 g *p*-Dibrom-benzol wurden mit etwa 1 g Cyankalium, wenig Kupfercyanür, Alkohol und Wasser auf 250° 8 Stunden erhitzt. Es hatte sich Terephthalsäure gebildet, aus welcher der weiter unten beschriebene Dimethylester leicht hergestellt werden konnte. Wegen ihrer Unlöslichkeit in Äther und Wasser wurde nach dem Verdampfen des Alkohols die Terephthalsäure aus der alkalischen Lösung durch Schwefelsäure ausgefällt. Die weitere Identifizierung geschah nach 7 c.

5. *o*-Nitro-benzoesäure aus *o*-Chlor-nitro-benzol.

Über die Einwirkung von Cyankalium allein auf die Halogen-nitro-benzole lagen bereits Untersuchungen vor. Richter¹⁾, der die folgenden Beobachtungen gemacht hat, erhitzte die Nitrokörper mit 2 Äquivalenten reinem Cyankalium, Wasser und Alkohol in geschlossenem Rohr 3—5 Stdn. lang auf 200° und höher. Dabei fand er, daß nicht das Halogen, sondern die Nitrogruppe gegen die Cyan-Gruppe ausgetauscht wurde, unter Bildung von Halogen-benzoesäuren. Die einzelnen Isomeren verhielten sich jedoch sehr abweichend von einander. Da mit dem Ersatz gleichzeitig eine Verschiebung der Substituenten eintrat, die Richter jedoch nicht erkannte, herrschte ob der Nomenklatur große Verwirrung. Mit Benutzung der Berichtigungen²⁾ zu dieser Richterschen Arbeit bleibt die Tatsache bestehen, daß *p*- und *m*-Chlor-nitro-benzol mit Cyankalium in Reaktion treten, *o*-Chlor-nitro-benzol dagegen nicht. Mit diesem *o*-Chlor-nitro-benzol wurden nun die Versuche wieder aufgenommen, die Bedingungen zunächst gewählt, wie Richter sie angibt, aber unter Zusatz von wenig Kupfercyanür.

Daß Reaktion unter solchen veränderten Bedingungen eintrat, war leicht zu bemerken, jedoch wurde das Resultat längere Zeit durch den Umstand verwischt, daß oberhalb 190—200° die Umsetzung in anderer Richtung vor sich geht, als unterhalb jener Temperatur. Läßt man die Temperatur nicht über 195° steigen, so erhält man völlig rein und in guter Ausbeute *o*-Nitro-benzoesäure; erhitzt man längere Zeit auf 210° und höher, so wird ein in Alkohol und Äther leicht lösliches Produkt saurer Natur gebildet, welches nicht allzu leicht in Wasser löslich ist und durch Chloroform in einen darin löslichen, einen anderen unlöslichen Bestandteil zerlegt werden kann. Der in Chloroform unlösliche Bestandteil lieferte beim Schmelzen mit Resorcin in deutlicher Menge Fluorescein, welche Eigenschaft, wie auch die Unlöslichkeit in Chloroform, die *o*-Phthalsäure verraten. Ihre Bildung ist ja schließlich nach den Ergebnissen von Richter³⁾ nicht verwunderlich. Der in Chloroform lösliche und bei 115° schmelzende Körper wurde nicht weiter untersucht. Er ist stickstoff- und halogenfrei.

Die auf üblichem Wege isolierte Nitro-benzoesäure zeigte nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Wasser den Schmp. 147°. Bei der Überführung des Chlorids dieser Säure in das Amid machte sich sehr charakteristisch die Bildung des in Wasser äußerst schwer löslichen Anhydrids bemerkbar, das bei 125° schmolz. Das Amid hatte übereinstimmend mit den Angaben in der Literatur den Schmp. 174°.

¹⁾ B. 4, 459 [1871].

²⁾ B. 6, 123 [1873].

³⁾ a. a. O.

In dem aus der alkalischen Lösung gewonnenen Ätherauszug fand sich neben unverändertem Chlor-nitrol-benzol zuweilen auch *o*-Nitranilin, welches sich durch seine zahlreichen charakteristischen Eigenschaften ohne weiteres zu erkennen gab.

6. Anissäure aus *p*-Brom-anisol.

1.5 g Brom-anisol wurden mit etwa 2 g Cyankalium, viel Alkohol und Wasser 8 Stdn. auf 210° erhitzt.

Die Anissäure wurde in derselben Weise isoliert, wie oben die *o*-Nitrobenzoesäure. Sie wurde in feinen Nadeln erhalten, deren Schmelzpunkt bei 184° lag. Ihr Chlorid wurde in das Amid übergeführt, dessen Schmp. 162° gut stimmte.

7. Benzol-dicarbonensäuren aus Halogen-benzoesäuren.

Mit den Halogen-benzoesäuren wurden besonders eingehende Versuche angestellt. Alle drei Isomeren der Bromverbindung, sowie die *p*-Chlor-benzoesäure verhielten sich durchaus übereinstimmend.

a) Phthalsäure aus *o*-Brom-benzoesäure.

Die Versuchsverhältnisse blieben dieselben. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Erhitzen zunächst angesäuert und ausgeäthert, die Ätherlösung mit Natronlauge geschüttelt und aus dieser Lösung des Natriumsalzes die freie Säure durch starke Salzsäure ausgefällt.

Wegen ihrer reichlichen Löslichkeit in Wasser schied sich die Phthalsäure oft erst nach einigen Tagen aus, dann allerdings auch in wundervollen Krystallrosetten, die nur schwach gefärbt waren.

Zu ihrer Identifizierung wurde eine geringe Menge mit Resorcin geschmolzen, wobei sich Fluorescein bildete. Außer dieser so empfindlichen Reaktion auf Phthalsäure wurde noch das Anilin-Salz zur Charakterisierung hergestellt. Dabei stellte sich übrigens heraus, daß der in der Literatur angegebene Schmp. 145–146° um etwa 6° zu tief liegt. Es schmilzt bei 151–152°, wie auch das aus reiner Phthalsäure der Firma Riedel hergestellte Kontrollpräparat bewies. Ein Gemisch beider Anilinsalze zeigte keine Schmelzpunkt-Erniedrigung.

0.1765 g Subst.: 0.3741 g CO₂, 0.0553 g H₂O.

C₈H₆O₄. Ber. C 57.8, H 3.64.

Gef. » 57.72, » 3.51.

b) Isophthalsäure aus *m*-Brom-benzoesäure.

Die Versuchsverhältnisse wie oben, ebenso die Aufarbeitung. Nur fällt die Isophthalsäure beim Ansäuern der alkalischen Salzlösung sofort aus, weil sie viel schwerer löslich ist als die *ortho*-Verbindung.

Um gute Krystalle zu erhalten, versetzten wir eine siedende alkoholische Lösung der Säure mit soviel heißem Wasser, daß keine Ausscheidung stattfand. Dieselbe tritt dann sofort beim Abkühlen ein.

Die Isophthalsäure wird in der Wärme leicht von rauchender Salpetersäure angegriffen; diese Reaktion wurde benutzt, um sie zu charakterisieren. Die Nitroverbindung schmolz bei 247° (angegeben 248–249°).

c) Terephthalsäure aus *p*-Chlor- und *p*-Brom-benzoesäure.

Die sowohl aus der Chlor- als der Bromverbindung gebildete Terephthalsäure wurde durch Ansäuern des Reaktionsgemisches isoliert, da sie wegen ihrer geringen Löslichkeit in Äther nicht ausgeschüttelt werden kann. Daß keine unveränderte Halogen-säure mehr vorhanden war, wurde durch Ausbleiben der Halogen-Reaktion beim Glühen einer kleinen Menge mit Kupferoxyd nachgewiesen.

Ein Teil der Terephthalsäure wurde in den Dimethylester nach A. 245, 140, der andere in den Diphenylester nach derselben Literaturangabe verwandelt. Beide sind aus dem Chlorid herzustellen.

0.1702 g Sbst.: 0.3601 g CO₂, 0.0569 g H₂O.

C₈H₆O₄. Ber. C 57.82, H 3.64.

Gef. » 57.70, » 3.65.

8. α -Naphthoesäure aus Brom-1-naphthalin.

Die nahe Verwandtschaft dieser Verbindung mit dem Brom-benzol ließ den Erfolg des Versuches voraussehen.

In derselben Weise wie die Benzoesäure wurde auch die Naphthoesäure isoliert und charakterisiert. Das Amid zeigte den Schmp. 202°.

0.1744 g Sbst.: 0.4913 g CO₂, 0.0740 g H₂O.

C₁₁H₈O₂. Ber. C 76.70, H 4.69.

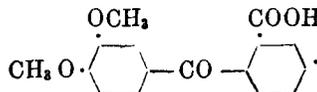
Gef. » 76.83, » 4.75.

9. Thiophen-carbonsäure-2 aus Brom-2-thiophen.

Auch dieser Körper, der als Typus einer heterocyclischen Verbindung gewählt wurde, ähnelt dem Brom-benzol ganz und gar.

Die Thiophen-carbonsäure konnte, entsprechend der Naphthoesäure, wie die Benzoesäure isoliert werden. Ihr Schmp. 126.5° stimmte sofort und außerordentlich genau mit den Angaben von V. Meyer u. a. überein.

[3'.4'-Dimethoxy-benzoyl]-2-benzoesäure,



2 g *o*-Brombenzoyl-4-veratrol werden mit 2 g Cyankalium, 0.3 g Kupfercyanür und 10 ccm Wasser 10 Stdn. auf 190° erhitzt. Nach

dem Erkalten wird die alkalische Lösung zur Entfernung von unverändertem Ausgangsmaterial mit Chloroform geschüttelt und mit Salzsäure angesäuert. Die ausgeschiedene Säure wird wiederholt durch Lösen in Soda und Ausfällen mit Säuren gereinigt. Sie bildet kleine Nadelchen, die in Alkohol leicht, in Benzol und Äther schwer löslich sind und bei 208—209° schmelzen.

$C_{16}H_{14}O_5$. Ber. C 67.13, H 4.9.
Gef. » 66.90, » 5.14.

Das für den Versuch verwendete

o-Brombenzoyl-veratrol, $(CH_3O)_2 \cdot C_6H_3 \cdot CO \cdot C_6H_4(Br)$

wurde auf folgende Weise hergestellt: Ein Gemisch von 10 g Veratrol und 10 g *o*-Brom-benzoylchlorid wird nach und nach mit 6 g gepulvertem Aluminiumchlorid versetzt. Unter Salzsäure-Entwicklung färbt sich die Masse rotbraun. Sie wird noch einige Zeit auf dem Wasserbade erhitzt und nach dem Erkalten mit Eiswasser zersetzt. Man erhält ein grüngefärbtes Produkt, das nach dem Waschen mit Salzsäure und Alkohol fast weiß wird. Wiederholt aus Benzol kristallisiert, bildet die Verbindung dicke, farblose Plättchen vom Schmp. 154—155°. Sie ist leicht löslich in Chloroform, Essigäther und Aceton, schwer in kaltem Benzol und Alkohol.

0.1313 g Sbst.: 0.2706 g CO_2 , 0.0306 g H_2O . — 0.1516 g Sbst.: 0.0878 g AgBr.

$C_{15}H_{13}O_3Br$. Ber. C 55.9, H 4.35, Br 24.84.
Gef. » 56.2, » 4.51, » 24.65.

195. Fritz Wrede: Synthese von Disacchariden mit zwei Schwefel- bzw. zwei Selen-Atomen.

[Mitteilung aus dem Physiologisch-chem. Institut der Universität Tübingen.]

(Eingegangen am 13. August 1919.)

Bei der Einwirkung von Kaliumsulfid in alkoholischer Lösung auf Aceto-bromglucose entsteht das Acetylderivat eines Disaccharides, das zum Unterschied von den bekannten Disacchariden an Stelle des die beiden Traubenzucker-Moleküle verbindenden Sauerstoffs ein Schwefelatom enthält¹⁾. Dieser Zucker, der Thio-isotrehalose genannt wurde, kristallisiert sehr gut und gleicht den natürlichen Disacchariden in mancher Hinsicht sehr. Gegen hydrolytische Einwirkungen ist er sehr beständig. Außer Glucose und Schwefelwasser-

¹⁾ Schneider und Wrede, B. 50, 793 [1917].