

In Äther unter Zusatz von Chinon: 8 g Acetylchlorid in 25 ccm Äther werden mit 3.25 g Zn versetzt und zu der Lösung langsam eine ätherische Lösung von 5.5 g Chinon gegeben. Die stürmische Reaktion wird durch Kühlen gemäßigt. Nach beendeter Reaktion wird das nach Äthylacetat riechende Reaktionsprodukt abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Äther aufgenommen. Das in Äther Lösliche wird aus siedendem Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 122°. Ausb. an reinem Hydrochinon-diacetat 2.6 g.

Das in Äther Unlösliche wird aus wäßr. Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 71°. Ausb. an Chlorhydrochinon-diacetat 0.2 g.

In Dioxan: 5 g Acetylchlorid werden in 20 ccm Dioxan gelöst und unter Eiskühlung allmählich 2 g Zn zugegeben. Das Gemisch wird 1 Stde. im Kältegemisch und dann mehrere Stdn. bei 20—32° stengelassen. Es wird wieder die Bildung der Krystalle von $ZnCl_2 +$ Dioxan beobachtet.

Die abfiltrierte Dioxanlösung wird mit Hilfe eines Dreikugel-Aufsatzes fraktioniert. Neben unverändertem Dioxan und einer kleinen Menge Essigsäure wird die zwischen 140—195° übergehende Fraktion gesammelt, die durch erneute Fraktionierung 3.9 g reines Glykol-diacetat, Sdp. 184—185°, liefert.

In Dioxan unter Zusatz von Chinon: 5 g Acetylchlorid in 10 ccm Dioxan werden mit 2 g Zn und der Lösung von 3.5 g Chinon in 25 ccm Dioxan versetzt. Nach kurzem Stehenlassen ist der Geruch des Chlorids verschwunden. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Äther aufgenommen und das darin Lösliche aus Alkohol umkrystallisiert. 1.8—2 g reines Hydrochinon-diacetat, Schmp. 122°. Aus dem in Äther Unlöslichen werden 0.2 g Chlorhydrochinon-diacetat, Schmp. 71°, isoliert. Glykol-diacetat wird nicht gefunden.

406. Günther Schiemann und Muvaffak Seyhan: Über aromatische Fluorverbindungen, XXIII. Mittel.: Versuche zur Gewinnung difluorierter Phenole¹⁾.

[Aus d. Institut für organ. Chemie d. Techn. Hochschule Hannover.]

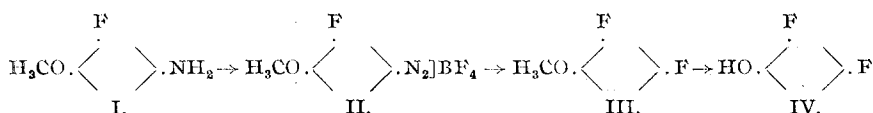
(Eingegangen am 25. Oktober 1937.)

Die folgenden Versuche stehen im Zusammenhang mit den Untersuchungen von G. Schiemann und Mitarbeitern über solche kernfluorierte Verbindungen, die wie das Fluortyrosin²⁾ für eine therapeutische Verwendung in Betracht kommen. In Hinsicht auf eine desinfizierende Wirkung der einfachen Fluorphenole interessierte die Darstellung eines Difluorphenols.

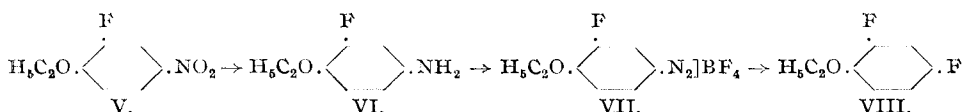
¹⁾ s. Diplomarbeit M. Seyhan, Hannover 1936; XXII. Mittel.: G. Schiemann u. H. G. Baumgarten, B. **70**, 1416 [1937].

²⁾ B. **65**, 1435 [1932]; Journ. prakt. Chem. [2] **135**, 114 [1932]; Dtsch. Reichs-Pat. 621 862 [1932] (C. **1936** I, 1458); aus der medizinischen Literatur über diese Verbindung, die kürzlich als „Pardinin“ von „Bayer“, I.-G. Farbenindustrie A.-G., Leverkusen, eingeführt wurde, seien erwähnt: W. May, Klin. Wschr. **16**, 562 [1937]; Verh. dtsh. Ges. innere Med. **1937**, 347; G. Litzka, Klin. Wschr. **15**, 1568 [1936]; Arch. exper. Pathol. Pharmakol. **183**, 427, 436 [1936]; Ztschr. ges. exper. Med. **99**, 518 [1936]; Ztschr. klin. Med. **131**, 791 [1937].

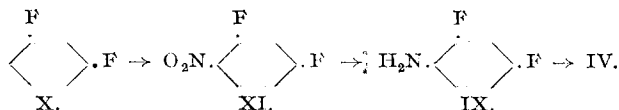
Wie früher gezeigt wurde³⁾, erhält man die Fluorphenole am besten durch Verseifung der entsprechenden Fluorphenoläther. Daher wurde das Borfluorid-Verfahren⁴⁾ auf 2-Fluor-4-amino-anisol (I) angewendet. Dieses hatten früher G. Schiemann und T. B. Miao⁵⁾ aus dem Hauptprodukt der Nitrierung von *o*-Fluor-anisol gewonnen. Die Darstellung des 3-Fluor-4-methoxy-phenyl-diazonium-borfluorids (II) vom Zers.-Pkt. 98° gelang in einer Ausbeute von 60%, und seine trockene Zersetzung lieferte in 80-proz. Ausbeute 2,4-Difluor-anisol (III) als wasserklare Flüssigkeit von anisolähnlichem Geruch und dem Sdp.₁₈ 53°. Seine Verseifung zum ersten Phenol mit mehr als einem Fluor im gleichen Kern, dem 2,4-Difluor-phenol (IV) vom fast gleichen Sdp.₁₉ 52° und dem Schmp. 22.4°, bot keine Schwierigkeiten und ergab Ausbeuten von 90% d. Th.



Zwei weitere Wege zu IV waren weniger erfolgreich. Das von G. Schiemann u. W. Winkelmüller⁶⁾ erstmalig erhaltene 2-Fluor-4-nitro-phenetol (V) wurde durch Nitrierung von *o*-Fluor-phenetol nur in der unbefriedigenden Ausbeute von knapp 30% und nicht ganz frei von Isomeren gewonnen. Die Anwendung des Borfluoridverfahrens auf das aus V erhaltene Fluor-phenetidid VI lieferte das Diazoniumsalz VII ebenfalls nur in 17-proz. Ausbeute, sodaß auf die weitere Verfolgung dieses Weges zur Darstellung von VIII verzichtet wurde.



Ferner wurde 2,4-Difluor-anilin (IX), das vom *m*-Difluor-benzol (X) über die Nitroverbindung XI zugänglich ist, der Diazoniumverkoehung unterzogen, aber diese Reaktionsfolge zu IV zeigte sich ebenfalls dem erstbeschriebenen Wege unterlegen.



Im Hinblick auf das eingangs angedeutete Ziel interessierte uns außer dem einfachen Difluor-phenol IV ein difluoriertes Kresol bzw. sein Methyläther der Formel XII. Daher seien einige Erfahrungen mitgeteilt, die in Gemeinschaft mit den HHRn. Dr.-Ing. W. Roselius und Dr.-Ing. E. Ley bei den Vorarbeiten zu seiner Darstellung gemacht wurden.

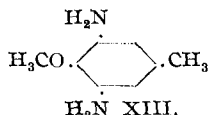
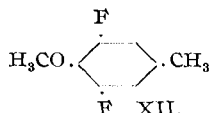
³⁾ IX. Mittell.: G. Schiemann u. S. Kühne, Ztschr. physik. Chem. (A) **156**, 414 [1931]; XX. Mittell.: G. Schiemann, E. Baesler u. E. Ley, Journ. prakt. Chem. [2] **143**, 19 [1935]. ⁴⁾ I. Mittell.: G. Balz u. G. Schiemann, B. **60**, 1186 [1927].

⁵⁾ XVII. Mittell. B. **66**, 1183 [1933].

⁶⁾ ebenda, S. 1185.

Von monofluorierten Kresolmethyläthern wurden früher 3-Fluor-2-methoxy-1-methyl-benzol⁷⁾ und 3-Fluor-4-methoxy-1-methyl-benzol⁸⁾ beschrieben. Ein difluoriertes Kresoläther ist noch unbekannt.

p-Kresol wurde durch Nitrierung nach P. Fritsche⁹⁾ in 2,6-Dinitro-4-methyl-phenol übergeführt, dessen Natriumverbindung nach W. Stadel¹⁰⁾ methyliert und versucht, das aus dem Dinitrokresolmethyläther durch Reduktion erhaltene, bisher unbekannte 2-Methoxy-5-methyl-phenylen-diamin-(1,3) (XIII) als salzsaures Salz dem Borfluoridverfahren zu unterwerfen, wie es mit dem unsubstituierten *m*-Phenylendiamin früher¹¹⁾ gelungen ist.



Wurde die Reduktion zu XIII mit Zinn und Säure durchgeführt, so mußten nach Ausfällen des Metalls mit Schwefelwasserstoff größere Flüssigkeitsmengen aufgearbeitet werden, was lästig ist und die Ausbeute verschlechtert. Dagegen wurde das salzsaure Salz von XIII mit dem Schmp. 241° wesentlich bequemer durch katalytische Reduktion nach Skita und Keil mit Platin-Bariumsulfat als Katalysator in 85-proz. Ausbeute erhalten.

Wenn auch die weiteren Untersuchungen hierüber aus äußeren Gründen zunächst abgebrochen werden mußten, so zeigen doch die im Versuchsteil beschriebenen Umsetzungen, daß der beschrittene Weg zum gesuchten Difluor-kresol-methyläther XII führt. Im übrigen plant der eine von uns (M. S.) die Fortsetzung dieser Versuchsreihe.

Beschreibung der Versuche.

Zur Darstellung von 2-Fluor-4-amino-anisol (3-Fluor-anisidin) (I)⁵⁾.

Das für die folgenden Versuche benötigte *o*-Fluor-anisol wurde nach S. Kühne³⁾ hergestellt. Aus 123 g *o*-Anisidin vom Sdp.₁₄ 110° ergaben sich 114 g *o*-Methoxyphenyldiazoniumborfluorid vom Zers.-Pkt. 125°, entspr. einer Ausbeute von 52%, und 43 g *o*-Fluor-anisol vom Sdp.₁₇ 64°, entspr. 67-proz. Ausbeute. Dessen Nitrierung wurde gemäß dem Vorschlage von E. L. Holmes und C. K. Ingold¹²⁾ genau nach den Angaben von T. B. Mian⁶⁾ durchgeführt, wobei 39 g 2-Fluor-4-nitro-anisol vom Schmp. 104.6° (aus Alkohol) entspr. einer Ausbeute von 68% erhalten wurden.

Eine Lösung von 32 g Fluor-nitro-anisol in 150 ccm Alkohol wurde in eine Mischung von 35 g Eisenpulver und 260 ccm konz. Salzsäure bei Wasserbadtemp. unter Rückfluß und gutem Umschütteln eingetragen. Nach 1/2-stdg. Erwärmen und Stehenlassen über Nacht wurde mit Soda alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die ätherische Lösung, die sich schwer vom Eisenoxydhydrat trennen ließ, ergab nach dem Trocknen mit Pottasche und Ab-

⁷⁾ XIII. Mitteil.: G. Schiemann u. W. Winkel Müller, Journ. prakt. Chem. [2] **135**, 116 [1932].

⁸⁾ IX. Mitteil.: G. Schiemann u. W. Winkel Müller, Ztschr. physik. Chem. (A) **156**, 415 [1931]; XIII. Mitteil. Journ. prakt. Chem. [2] **135**, 113 [1932].

⁹⁾ A. **224**, 138 [1887].

¹⁰⁾ A. **217**, 170 [1883].

¹¹⁾ V. Mitteil.: G. Schiemann u. R. Pillarsky, B. **62**, 3035 [1929].

¹²⁾ Journ. chem. Soc. London **1926**, 1330.

dampfen des Äthers 18 g der Verb. I vom Schmp. 80°, die, aus Alkohol umkrystallisiert, bei 82.6° schmolz. Die Ausbeute von 68% entsprach etwa derjenigen, die T. B. Miao¹³⁾ bei der Reduktion mit Zinnchlorür erzielte.

2.4-Difluor-anisol (III).

14 g möglichst klein krystalline Verb. I vom Schmp 82° wurden mit 25 ccm konz. Salzsäure verrieben, erwärmt und nach schnellem Abkühlen mit einer Lösung von 7.5 g Natriumnitrit in 13 ccm Wasser bei -5° diazotiert. Beim Zugeben von 28 ccm konz. Borfluorwasserstoffsäure zur kalt filtrierten Diazoniumsalzlösung schied sich sofort 3-Fluor-4-methoxy-phenyl-diazoniumborfluorid (II) in weißen Krystallen aus, die mit verd. Borfluorwasserstoffsäure, Alkohol und Äther gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet wurden. Die erhaltenen 14 g entsprachen einer Ausbeute von 60%. Es ließ sich sehr gut aus Alkohol umkrystallisieren und zeigte den Zers.-Pkt. 98°.

0.0431 g Sbst.: 4.5 ccm N (21°, 755 mm).

$[C_7H_6ON_2F]BF_4$ (240). Ber. N 11.7. Gef. N 12.0.

Die trockene Zersetzung von 27 g der Verb. II entsprach der des *o*-Methoxyphenyldiazoniumborfluorids und lieferte bei gleicher Versuchsanordnung in etwa 20 Min. 13 g 2.4-Difluor-anisol (III), entspr. einer Ausbeute von 81%. Dieses wurde in Äther aufgenommen, mit Pottasche getrocknet und durch Destillation unter vermindertem Druck gereinigt. 11.5 g gingen beim Sdp.₁₇ 52° bzw. Sdp.₁₈ 53° über.

0.2396 g Sbst.: 0.5107 g CO₂, 0.1068 g H₂O.

$C_7H_6OF_2$ (144). Ber. C 58.3, H 4.2. Gef. C 58.2, H 4.9.

d_{20}^{20} 1.2522, d_{25}^{25} 1.2457, $d_4^{20.7}$ 1.2513. $n_D^{20.7}$ 1.46489, n_D^{20} 1.47898, $n_D^{20.7}$ 1.48756 (Prisma Id). M_α gef. 31.79, ber. 32.11. $M_{\beta-\alpha}$ gef. 0.83, ber. 0.76. $M_{\gamma-\alpha}$ gef. 1.32, ber. 1.26.

In eine Lösung von 4 g der Verb. III in 10 ccm wasserfreiem Benzol wurden 10 g gepulvertes Aluminiumchlorid eingetragen, wobei Erwärmung eintrat, ein großer Teil des Salzes löste und das Gemisch sich dunkelrot färbte. Es wurde unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, nach dem Abkühlen mit 30 ccm Benzol verdünnt und mit etwa 20 g Eis vermischt. Die abgetrennte Benzol-Lösung wurde mit 15 ccm 15-proz. Natronlauge geschüttelt, wobei sich sofort ein schneeweißer Niederschlag von Natrium-difluorphenolat abschied, der nach dem Trocknen den Schmp. 76° zeigte. Die erhaltenen 4 g entsprechen einer Ausbeute von über 90%. Aus 2 g Phenolat wurden durch Ansäuern mit Salzsäure und Ausäthern der sauren Mischung 1.5 g 2.4-Difluor-phenol (IV), d. h. in 88-proz. Ausbeute, vom Sdp.₁₉ 52—53° und dem Schmp. 22.4° erhalten.

Zur Darstellung von 2-Fluor-4-nitro-phenetol (V)⁶⁾.

Das für die folgenden Versuche benötigte *o*-Fluor-phenetol wurde nach S. Kühne⁸⁾ hergestellt. Aus 203 g *o*-Phenetidin vom Sdp.₂₀ 112° ergaben sich 229 g *o*-Äthoxy-phenyl-diazoniumborfluorid vom Zers.-Pkt. 135° und dem Schmp. 105°, entspr. einer Ausbeute von 65%, und daraus 49 g (= 36-proz. Ausbeute) *o*-Fluor-phenetol vom Sdp.₁₉ 59°.

¹³⁾ G. Schiemann u. T. B. Miao, B. **66**, 1186 [1933].

In eine Lösung von 49 g *o*-Fluor-phenetol wurde ein Gemisch von 15.5 ccm rauchender Salpetersäure (*d* 1.50) und 7 ccm Eisessig bei 0° eingetropft, über Nacht stehen gelassen und in Eiswasser gegossen, wobei sich ein gelbes Öl abschied, das nach einiger Zeit in gelben Nadeln krystallisierte. Diese schmolzen nach Waschen mit Wasser und Umkrystallisieren aus Alkohol bei 78—80° (a. a. O. 77°); die erhaltenen 18 g entsprachen einer Ausbeute von 28%.

Zur Gewinnung von 2,4-Difluor-phenetol (VIII) aus 2-Fluor-4-amino-phenetol (3-Fluor-phenetid) (VI).

23 g der Verb. V wurden in alkoholischer Lösung 1:5 mit 90 g Zinnchlorür und 110 ccm Salzsäure auf dem Wasserbade innerhalb von 15 Min. reduziert. Die Aufarbeitung der sodaalkalischen ätherischen Lösung lieferte ein Öl, das nicht krystallisierte. Durch Alkohol, Salzsäure wurden aus der ätherischen Lösung 13 g salzsaures 2-Fluor-4-amino-phenetol (VI) abgeschieden, entspr. einer Ausbeute von 55%. Dieses zeigte nach dem Umkrystallisieren aus wasserfreiem Alkohol den Schmp. 239°. 9 g dieses Salzes wurden bei —5° diazotiert; 14 ccm Borfluorwasserstoffsäure schieden aus der Diazoniumsalzlösung ein Harz ab, das nach 15 Min. krystallisierte. Die so erhaltenen 2 g 3-Fluor-4-äthoxyphenyl-diazoniumborfluorid (VIII) entsprachen einer Ausbeute von 17%. Sie waren in Alkohol leicht löslich, ließen sich jedoch daraus nicht umkrystallisieren. Ihre Zersetzung verlief ruhig und ergab eine geringe Menge ölige Verb. VIII, auf deren Reinigung und Weiterverarbeitung verzichtet wurde.

Zur Darstellung von 2,4-Difluor-anilin (IX) und seine Diazonium-verkochung.

Ein Gemisch von 13.5 g *m*-Difluor-benzol, 13.5 g Eisessig und 27 ccm rauchender Salpetersäure (*d* 1.50) wurde 4 Stdn. auf 50° erwärmt, über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen und auf Wasser gegossen. Die erhaltenen 13 g 2,4-Difluor-nitro-benzol (XI) entsprachen einer Ausbeute von 69%.

10 g der Verb. XI und 19 g Eisenpulver wurden auf dem Wasserbade unter Rückfluß nach und nach mit 75 ccm konz. Salzsäure versetzt und das Gemisch 3 Stdn. erwärmt. Am nächsten Tage wurde die Lösung alkalisch mit Wasserdampf behandelt und aus dem Destillat durch Ausäthern und Aussalzen 6 g Verb. IX vom Sdp.₁₈ 67° erhalten, entspr. einer Ausbeute von 74%¹⁴). Eine Diazoniumsulfatlösung davon (50 ccm 10-proz. Schwefelsäure und 4 g Natriumnitrit) wurde auf dem Wasserbade bei 90° erwärmt. Nach 20 Min. wurde die dunkler gewordene Lösung mit Wasserdampf behandelt, wobei sich in der Vorlage Krystalle von 2,4-Difluor-phenol (IV) (s. o.) abschieden.

Zur Darstellung von 2,6-Dinitro-*p*-kresol-methyläther^{9) 10}).

Die Lösungen von 30 g *p*-Kresol in 30 ccm Eisessig und von 45 g rauchender Salpetersäure (*d* 1.50) in 45 g Eisessig wurden aus zwei Büretten unter Kühlung mit Eis zusammenfließen gelassen. 5 Min. nach dem Zusammenfließen trat heftige Reaktion ein, nach deren Beendigung auf Eis gegossen wurde. Das ausgeschiedene gelbe 2,6-Dinitro-*p*-kresol vom Schmp. 80—81° (aus Alkohol) wurde so in einer Ausbeute von 61% erhalten (34 g).

¹⁴) a. a. O. cit. 11), S. 3039; XX. Mitteil.: G. Schiemann, R. Pillarsky u. W. Winkelmüller, Journ. prakt. Chem. [2] **140**, 108 [1934]; F. Swarts, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **35**, 155 [1935] (C. **1916** I, 207); Bull. Acad. Roy. Belg. Classe Sciences **4**, 176, 177 [1914] (C. **1914** II, 320).

Durch Neutralisation mit Soda wurde aus dem Dinitrokresol das Kresolat in schön roten Nadeln gewonnen, die sich aus Wasser umkrystallisieren ließen und bei mehrstündigem Trocknen bei 110—120° gelb wurden. 42 g dieses trocknen Natrium-dinitrokresolates wurden mit 33 ccm Toluol und 85 ccm Dimethylsulfat 3 Stdn. auf 120—140° erwärmt und das Gemisch zur Krystallisation über Nacht stehengelassen. Durch 3-maliges Umkrystallisieren aus Alkohol wurde das 2,6-Dinitro-1-methoxy-4-methyl-benzol von überschüssigem Dimethylsulfat befreit. Die in weißgrauen Nadeln erhaltenen 28 g vom Schmp. 122° entsprachen einer Ausbeute von 69%.

2-Methoxy-5-methyl-phenylen-diamin-(1,3) (2,6-Diamino-1-methoxy-4-methyl-benzol) (XIII).

21 g des Dinitro-kresol-methyläthers wurden in 200 ccm Alkohol mit 80 g Zinn und 200 ccm konz. Salzsäure während eines Tages bei Wasserbadtemperatur unter Rückfluß reduziert. Die aufgehellte Lösung wurde mit Wasser auf etwa 3 l verdünnt und zur Fällung des Zinns 6 Stdn. mit Schwefelwasserstoff in der Siedehitze behandelt. Die vom Zinnsulfid abfiltrierte Lösung wurde im Vak. unter Wasserstoff eingedampft, wobei 19 g (entspr. 85-proz. Ausbeute) salzsaure Verb. XIII in weißen filzigen Nadeln vom Schmp. 241° (aus verd. Alkohol) auskrystallisierten. Die Ausbeute konnte noch etwas gesteigert werden.

0.1261 g Sbst.: 0.1977 g CO₂, 0.0728 g H₂O. — 0.1415 g Sbst.: 15.2 ccm N (20°, 751 mm).

C₉H₁₄ON₂Cl₂ (225). Ber. C 42.7, H 6.2, N 12.5. Gef. C 42.8, H 6.4, N 12.4.

Eine Lösung von 10 g des Dinitrokresol-methyläthers in 300 ccm wasserfreiem Äther wurde nach A. Skita und F. Keil mit 6 g Bariumplatinulfat als Katalysator unter 3 Atü. hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme war mit 5.8 l nach 1 Stde. beendet. Die vom Katalysator abgetrennte ätherische Lösung ergab mit salzsaurem Alkohol unmittelbar das obige salzsaure Salz in rein weißen Nadeln vom Schmp. 233° (unt. Zers.). Die erhaltenen 9 g entsprachen ebenfalls einer Ausbeute von 85%.

Zur Gewinnung eines 2,6-Difluor-kresol-methyläthers (XII) wurden 6 g des salzsauren Salzes (XIII), die mit wenig Salzsäure angerührt waren, unter kräftigem Kühlen mit Eis-Kochsalz-Mischung und gutem Rühren in eine Lösung von salpetriger Säure, erhalten aus 7 g Natriumnitrit mit 12.5 ccm konz. Salzsäure, 20 ccm Wasser und 25 g Eis, bei —10° nach und nach eingetragen. Auf Zugabe von 90 ccm konz. Borfluorwasserstoffsäure schieden sich 4.5 g Tetrazonium-borfluorid aus, das über Schwefelsäure, dann Phosphorpentoxyd im Vakuumexsiccator getrocknet wurde. Seine Zersetzung verlief ruhig und lieferte neben beträchtlichem festen Rückstande wenig braunes Öl, das nach Aufnehmen in Äther und Waschen mit Pottasche gereinigt wurde. Es scheint im Hochvakuum unzersetzt flüchtig zu sein und soll später weiter bearbeitet werden.

Der I.-G. Farbenindustrie A.-G. danken wir wiederum für freundliche Unterstützung der Arbeit sowie Hrn. Prof. A. Skita für die Mittel seines Institutes.