

## 25. Karl Kindler und Herbert Oelschläger: Studien über den Mechanismus chemischer Reaktionen, XV. Mittel.\*): Über die Synthese von halogenierten Acylphenolen mittels freier Carbonsäuren

[Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 27. November 1953)

Bisher konnten kernhalogenierte Phenolketone aus Halogenphenolen durch Umsetzung mit Carbonsäuren und Bortrifluorid in brauchbarer Weise nicht bereitet werden. Der Grund hierfür ist, wie wir fanden, darin zu suchen, daß Halogenphenole unter den genannten Bedingungen relativ träge verestert werden und daß die Ester dieser Phenole nur langsam der Fries'schen Verschiebung unterliegen. Beide Umsetzungen verlaufen rasch und mit gutem Ergebnis, wenn sie im Einschmelzrohr bei hoher Konzentration an Borfluorid und unter starkem Erwärmen vorgenommen werden. Diese Beobachtung eröffnet einen neuen ergiebigen Weg zur Bereitung von 4-Halogen-2-acylphenolen.

Vor kurzem haben wir einen Weg aufgezeigt\*), auf dem es gelingt, 4-Halogen-2-acylphenole zu 4-Halogen-2-alkylphenolen spezifisch zu hydrieren. Da die Produkte dieser Hydrierungen zum Teil stark baktericid bzw. fungicid wirken, haben wir versucht, die 4-Halogen-2-acylphenole leicht zugänglich zu machen.

Bisher wurden diese Phenolketone überwiegend<sup>1)</sup> durch die Fries'sche Verschiebung von Estern des 4-Fluor-, 4-Chlor- bzw. 4-Bromphenols mit Aluminiumchlorid bereitet. Diese Methode hat den Nachteil, daß man bei ihr nicht direkt von freien Phenolen ausgehen kann, sondern erst ihre Ester darstellen muß. Ferner werden bei der Fries'schen Verschiebung der Ester von halogenierten Phenolen mit Aluminiumchlorid oft wenig günstige Ergebnisse erzielt, wie wir bei der Darstellung von 4-Fluor-2-acetylphenol, 4-Fluor-2-*n*-butyrylphenol, 4-Chlor-2-acetylphenol und 4-Chlor-2-*n*-butyrylphenol fanden.

Wegen dieser Schwierigkeiten versuchten wir 4-Fluor-, 4-Chlor- und 4-Brom-2-acylphenole dadurch zu gewinnen, daß wir 4-Fluor-, 4-Chlor- bzw. 4-Bromphenol in analoger Weise mit Essigsäure oder Propionsäure und Borfluorid\*\*) umsetzten, wie es H. Meerwein<sup>2)</sup> bei der Umwandlung des Phenols in Oxyacetophenon tut.

Hierzu wird die Lösung des Phenols in der doppelt molaren Menge Eisessig mit Borfluorid gesättigt und das Reaktionsgemisch anschließend 1½–2 Stdn. auf 70° erwärmt. Während Phenol dabei fast die berechnete Menge Oxyacetophenon (91% *p*- und 5.9% *o*-Verbindung) ergab<sup>3)</sup>, bildeten sich bei der entsprechenden Umsetzung der halogenierten

\* ) XIV. Mittel.: K. Kindler, H. Oelschläger u. P. Henrich, Chem. Ber. 86, 501 [1953].

<sup>1)</sup> E. Klarman, V. A. Shternov u. L. W. Gates, J. Amer. chem. Soc. 55, 2576 [1933]; E. Klarman, L. W. Gates, V. A. Shternov u. P. H. Cox jr., J. Amer. chem. Soc. 55, 4657 [1933]; C. M. Suter, E. J. Lawson u. P. G. Smith, J. Amer. chem. Soc. 61, 161 [1939]; A. B. Sen u. P. M. Bhargava, J. Indian chem. Soc. 26, 287 [1949].

\*\* ) Wir danken der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik, Ludwigshafen, für die Überlassung einer Druckflasche mit Borfluorid.

<sup>2)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 411 [1933].

<sup>3)</sup> H. Meerwein, Dissertat. D. Kästner Marburg, 1937.

Phenole überhaupt keine Phenolketone. Vielmehr wurden bei der Aufarbeitung, neben unverändertem Ausgangsmaterial, lediglich die Ester der halogenierten Phenole in folgenden Mengen erhalten:

57% [4-Fluor-phenyl]-propionat, 70% [4-Chlor-phenyl]-acetat und 37% [4-Brom-phenyl]-propionat.

Bei der Wiederholung der Umsetzung des 4-Fluor- und 4-Chlor-phenols bei wesentlich höherer Temperatur, wobei zur Vermeidung von Verlusten an Borfluorid im Einschmelzrohr gearbeitet wurde, ließ sich dagegen kein Ester mehr isolieren. Vielmehr hatte sich fast die berechnete Menge des angestrebten 4-Fluor- bzw. 4-Chlor-2-acetyl-phenols gebildet. Es verläuft also unter diesen Bedingungen die Acylierung beim fluorierten bzw. beim gechlorten Phenol mit einem ähnlich guten Ergebnis wie beim unsubstituierten Phenol. Jedoch wickelt sich die Reaktion bei den halogenierten Verbindungen wesentlich träger ab.

Der Grund für diese Reaktionsträgheit ist, wie wir annehmen, darin zu suchen, daß die halogenierten Phenole langsamer als das unsubstituierte Phenol in Ester umgewandelt werden und daß ferner bei den Estern der halogenierten Phenole die Fries'sche Verschiebung viel träger verläuft als bei den entsprechenden halogenfreien Verbindungen. Für diese Annahme spricht unsere Beobachtung, daß Phenol viel rascher als 4-Chlor-phenol verestert wird, wenn beide Phenole bei  $-5^{\circ}$  mit Propionsäure und Borfluorid unter gleichen Bedingungen umgesetzt werden. Ferner wird, wie wir weiter fanden, 4-Chlor-phenylacetat bei 2stdg. Erwärmen mit Borfluorid auf  $70^{\circ}$ , also unter Bedingungen, bei denen Phenylacetat nahezu quantitativ in Oxyacetophenon übergeht<sup>4)</sup>, auch nicht spurenweise in 4-Chlor-2-acetyl-phenol umgewandelt. Die Fries'sche Verschiebung gelang uns bei dem gechlorten Ester erst bei etwa 3stdg. Erwärmen auf  $125^{\circ}$ , also unter Bedingungen, die wir bei der Umwandlung des 4-Chlor-phenols in 4-Chlor-2-acetyl-phenol durch Einwirkung von Eisessig und Borfluorid bereits als günstig ermittelt hatten. Auf beiden Wegen erzielten wir mit gleich gutem Erfolg 4-Chlor-2-acetyl-phenol.

Die Ester von halogenierten Phenolen neigen offenbar deshalb nur wenig zur Fries'schen Verschiebung, weil die Beweglichkeit ihrer Benzolwasserstoffatome durch den Einfluß der elektronegativen Halogene relativ klein ist. Für unsere Annahme, daß die beobachtete Reaktionsträgheit der 4-Halogenphenole durch die Halogenatome bedingt ist, sprechen zwei weitere von uns aufgefundene Tatsachen:

1.) 4-Chlor-3-methyl-phenol, also eine Verbindung, in welcher der Einfluß des negativen Chloratoms durch die positive Methylgruppe geschwächt ist, läßt sich leichter als 4-Chlor-phenol mit Propionsäure verestern und auch leichter in die entsprechende Propionylverbindung umwandeln. Während 4-Chlor-phenol bei einer Umsetzungstemperatur von  $70^{\circ}$  überhaupt kein Keton, sondern nur Ester bildete, entstanden dagegen beim 4-Chlor-3-methyl-phenol neben wenig Ester schon 45% reines 4-Chlor-3-methyl-6-propionyl-phenol.

<sup>4)</sup> D. Kästner, Das Borfluorid als Katalysator bei chemischen Reaktionen S. 444, in Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Verlag Chemie, Weinheim 1949.

2.) Bei der Einwirkung von Propionsäure und Borfluorid auf 4-Nitrophenol, also auf ein Phenolderivat, das einen besonders stark negativen Substituenten besitzt, bilden sich selbst bei einer Reaktionstemperatur von 100° nur 10% 4-Nitrophenolpropionat und überhaupt kein 4-Nitro-2-propionylphenol. Seine Bildung ließ sich auch durch langes Erwärmen im Einschmelzrohr auf 150° nicht erzwingen<sup>6)</sup>.

Außer Essigsäure haben wir zwei weitere aliphatische Carbonsäuren, nämlich Propionsäure und *n*-Buttersäure, sowie als Vertreter der aromatischen Säuren, Benzoesäure<sup>6)</sup> und aus der Reihe der aliphatisch-aromatischen Carbonsäuren, die Phenylessigsäure, im Einschmelzrohr mit 4-Chlorphenol und Borfluorid bei 125–180° umgesetzt. Ferner ließen wir unter analogen Bedingungen 4-Fluorphenol mit Essigsäure und *n*-Buttersäure reagieren. Bei allen Umsetzungen waren, wie die Zahlen der Tafel 1 veranschaulichen, die Ergebnisse gut. Der von uns aufgefunden Weg ist besonders wichtig für die Bereitung von solchen halogenierten Phenolketonen, die an der Carbonylgruppe zwei aromatische oder neben einem aromatischen einen aliphatisch-aromatischen Rest tragen. Denn diese Ketone konnten aus 4-Halogenphenolen bei Verwendung von Säurechloriden und Aluminiumchlorid bisher nur umständlich und mit z.Tl. wenig befriedigenden Ausbeuten bereitet werden<sup>7)</sup>.

Tafel 1. Umsetzung von 4-Halogenphenolen mit Carbonsäuren

Reaktionskomponenten		Ausb. i. % d.Th.
4-Chlorphenol	Essigsäure .....	90
4-Chlorphenol	Propionsäure .....	82
4-Chlorphenol	<i>n</i> -Buttersäure .....	85
4-Chlorphenol	Benzoesäure .....	70
4-Chlorphenol	Phenylessigsäure .....	68
4-Fluorphenol	Essigsäure .....	89
4-Fluorphenol	<i>n</i> -Buttersäure .....	80

Weniger ergiebig als bei der Bereitung von fluorierten und gechlorten Acylphenolen war das neue Verfahren bei der Darstellung von 4-Brom-2-acylphenolen.

Denk bei der Umsetzung von 4-Bromphenol mit Essigsäure bzw. Propionsäure und Borfluorid entstanden außer 44% 4-Brom-2-acetylphenol bzw. 59% 4-Brom-2-propionylphenol auch dann noch beträchtliche Mengen eines harzartigen Nebenproduktes, wenn

<sup>5)</sup> Unser Befund stimmt gut überein mit der Beobachtung von K. W. Rosenmund u. W. Schnurr, Liebigs Ann. Chem. 460, 63 [1928], die bei der Umlagerung von *p*-Nitrophenolestern mit Aluminiumchlorid erkannten, daß die Nitrogruppe eine Wanderung des Säurerestes in den Kern unmöglich macht.

<sup>6)</sup> Daß sich aromatische und aliphatisch-aromatische Carbonsäuren mit halogenfreien Phenolen und Borfluorid zu Phenolketonen umsetzen lassen, falls die Reaktion bei hoher Temperatur und ggf. im Einschmelzrohr erfolgt, geht aus der beim Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. im Druck befindlichen Arbeit hervor: K. Kindler, H. Oelschläger u. P. Henrich, Über die Synthese von Phenolketonen mittels freier Carbonsäuren.

<sup>7)</sup> Vergl. hierzu G. Wittig, Liebigs Ann. Chem. 446, 189 [1926]; M. Hayashi, J. prakt. Chem. 123, 298 [1929].

das Reaktionsgemisch nur 1 Stde. auf etwa 120° erwärmt wurde. Bei Erhöhung der Reaktionstemperatur oder der Reaktionsdauer nahm die Verharzung stark zu. Die Bildung des Harzes, das auch bei den Umsetzungen von 4-Fluor- und 4-Chlor-phenol in kleinen Mengen auftrat, führt wahrscheinlich über ein Produkt hinweg, das aus 2 Moll. des Phenolketons unter Abspaltung von 1 Mol. Wasser entstanden ist.

Von allen halogenierten Phenolen, die wir bisher nach der neuen Methode mit Borfluorid und Carbonsäuren umgesetzt haben, reagierte 4-Chlor-3-methylphenol (4-Chlor-*m*-kresol) am leichtesten. Bei seiner Umsetzung mit Essigsäure, Propionsäure, *n*-Buttersäure und *n*-Capronsäure wurden schon dann 80–90% des angestrebten 4-Chlor-6-acyl-*m*-kresols erhalten, wenn das Reaktionsgemisch nur 1 Stde. auf 100° erhitzt wurde. Es zeigte sich also auch bei diesen Versuchen erneut der reaktionsfördernde Einfluß der Methylgruppe, denn bei analogen Acylierungen des 4-Chlor-phenols mußte bis zur Beendigung der Reaktion 2–5 Stdn. auf 125 bis 150° erwärmt werden.

Bei sämtlichen Acylierungen des 4-Chlor-*m*-kresols trat der Säurerest stets in die 6-Stellung ein. Wir konnten in keinem Fall ein 4-Chlor-2-acyl-*m*-kresol isolieren. Es sind also auf dem neuen Wege reine 4-Chlor-6-acyl-*m*-kresole leicht zugänglich geworden. Das ist wichtig, weil, wie wir bereits früher\*) gezeigt haben, diese Acylverbindungen sich durch auswählende Hydrierungen in die entsprechenden stark baktericiden Alkylverbindungen umwandeln lassen.

### Beschreibung der Versuche

I. Versuche zur Darstellung von 4-Halogen-2-acyl-phenolen unter den Bedingungen, die von H. Meerwein und D. Kästner<sup>3)</sup> zur Bereitung von nicht-halogenierten Acylphenolen angegeben worden sind

1. Umsetzung von 4-Chlor-phenol mit Essigsäure: In eine Lösung von 25.7 g ( $\frac{2}{10}$  Mol) 4-Chlor-phenol in 24g ( $\frac{4}{10}$  Mol) Eisessig wurde Borfluorid bis zur Sättigung eingeleitet (Aufnahme: 44 g  $\text{BF}_3$ ). Durch Kühlen mit Eiswasser hielt man die Temperatur beim Einleiten zwischen 10 und 20°. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Ölbad 2 Stdn. auf 70° erwärmt. Die elektrische Heizung des Ölades regulierte man durch ein Kontaktthermometer mit zwischengeschaltetem Schaltschützen. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt langsam in wäßrige, überschüss. Natriumacetatlösung eingetragen und das sich abscheidende Öl mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wusch man bis zum Verschwinden der sauren Reaktion mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknete sie über frisch geglühtem Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel ab. Der Rückstand lieferte bei der Destillation 28.5 g eines aromatisch riechenden Öles vom Sdp.<sub>16</sub> 116–119°. Da dieses in Laugen nicht klar löslich war, konnte es sich um ein Gemisch von [4-Chlor-phenyl]-acetat mit evtl. entstandenem 4-Chlor-2-acetyl-phenol und ggf. nicht umgesetztem 4-Chlor-phenol handeln. Daher wurde zur Trennung der Komponenten das Öl in Äther aufgenommen und die phenolischen Bestandteile mit 5-proz. Natronlauge quantitativ extrahiert. Die Ätherschicht wurde zweimal mit Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert. Beim Sdp.<sub>16</sub> 111–112° gingen 23.7 g (70% d.Th.) [4-Chlor-phenyl]-acetat über. E. Klarmann und Mitarbb.<sup>1)</sup> geben als Sdp. 90–92°/2.5 Torr an. – Aus der alkalischen Ausschüttelung wurden durch Ansäuern, Ausäthern und Destillieren 5.1 g 4-Chlor-phenol, entspr. 19.8% des angewendeten Materials, vom Schmp. 42.5° zurückgewonnen. Das angestrebte 4-Chlor-2-acetylphenol konnte unter den vorstehenden Versuchsbedingungen nicht erhalten werden.

2. Umsetzung von 4-Fluor-phenol mit Propionsäure: Gemäß den unter I, 1 genannten Bedingungen erhielt man bei der Umsetzung von 11.2 g ( $\frac{1}{10}$  Mol) 4-Fluor-

phenol mit 14.8 g ( $\frac{2}{10}$  Mol) Propionsäure 9.6 g (57% d.Th.) [4-Fluor-phenyl-propionat (Sdp.<sub>15</sub> 95–96°). C. M. Suter und Mitarbb.<sup>1)</sup> fanden Sdp.<sub>13</sub> 102–103°. Aus der alkalischen Ausschüttelung wurden 4 g 4-Fluor-phenol, entspr. 35.7% des Ausgangsmaterials vom Schmp. 47.5° zurückgewonnen. 4-Fluor-2-propionyl-phenol wurde nicht gewonnen.

3. Umsetzung von 4-Brom-phenol mit Propionsäure: Bei der nach I, 1 durchgeführten Kondensation von 17.3 g ( $\frac{1}{10}$  Mol) 4-Brom-phenol mit 14.8 g ( $\frac{2}{10}$  Mol) Propionsäure und Borfluorid resultierten 8.4 g (36.7% d.Th.) [4-Brom-phenyl]-propionat, Sdp.<sub>16</sub> 134–135°. E. Klarmann und Mitarbb.<sup>1)</sup> fanden Sdp.<sub>3</sub> 113°. Aus der Ausschüttelung mit Natronlauge erhielt man 8.2 g 4-Brom-phenol vom Schmp. 63° zurück, d.s. 47.5% des eingesetzten 4-Brom-phenols. 4-Brom-2-propionyl-phenol fiel nicht an.

## II. 4-Halogen-2-acetyl-phenole aus 4-Halogen-phenolen und Eisessig mittels Borfluorids im Einschmelzrohr

1. 4-Chlor-2-acetyl-phenol: 12.8 g ( $\frac{1}{10}$  Mol) 4-Chlor-phenol, gelöst in 12 g ( $\frac{2}{10}$  Mol) Eisessig, wurden in einer starkwandigen 100-ccm-Ampulle aus Jenaer Glas unter Kühlen durch Eiswasser mit Borfluorid gesättigt, wobei 19 g BF<sub>3</sub> aufgenommen wurden. Die zugeschmolzene Ampulle wurde in ein auf 125° erwärmtes Ölbad gebracht und darin 3 Stdn. belassen. Es empfiehlt sich, das Ölbad mit einem kleinen Stahlmantel zu umgeben. Beim Abkühlen erstarrte das Reaktionsgemisch zu gelben Kristallen. Nach vorsichtigem Öffnen der Ampulle\*\*\*) wurde in der üblichen Weise mit Natriumacetatlösung zersetzt und das sich abscheidende 4-Chlor-2-acetyl-phenol in Äther gesammelt. Nach dem Waschen der Ätherschicht mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther verjagt und der verbliebene Rückstand destilliert. Ohne Vorlauf gingen 15.3 g (90% d.Th.) 4-Chlor-2-acetyl-phenol bei 125–126° (14 Torr) über; Schmp. 54°. E. Klarmann und Mitarbb.<sup>1)</sup> geben den gleichen Schmelzpunkt an.

Bei Wiederholung des Versuches, bei dem 5 Stdn. im Ölbad auf 150° erwärmt wurde, erhöhte sich die Ausbeute auf 94% d.Theorie. – Unterließ man das Zuschmelzen der Ampulle, so entwichen in den ersten 30 Min. des Erwärmens auf 150° ca. 42% des bei Zimmertemperatur aufgenommenen Borfluorids. Bei der Aufarbeitung fiel ein sehr unreines, innerhalb eines breiten Siedeintervalles destillierendes 4-Chlor-2-acetyl-phenol an, das durch Umkristallisieren aus Methanol gereinigt werden mußte. Hierdurch sank die Ausbeute auf 30% d.Theorie.

2. 4-Fluor-2-acetyl-phenol: Beim Einleiten von Borfluorid in eine Lösung von 11.2 g ( $\frac{1}{10}$  Mol) 4-Fluor-phenol in 12 g ( $\frac{2}{10}$  Mol) Eisessig wurden 20 g BF<sub>3</sub> aufgenommen. Bei 5stdg. Erwärmen der Ampulle auf 150° blieb das Reaktionsgemisch durchsichtig, färbte sich aber schwach braun. Die Aufarbeitung gemäß II, 1 ergab 13.7 g (89% d.Th.) 4-Fluor-2-acetyl-phenol vom Sdp.<sub>16</sub> 105°, das in der Vorlage kristallisierte. Der Schmelzpunkt lag sofort scharf bei 57°. C. M. Suter und Mitarbb.<sup>1)</sup> fanden den Schmp. 55–56°.

## III. Vergleich der Veresterungstendenz bei –5° von Phenol bzw. 4-Chlor-phenolen bei der Umsetzung mit Propionsäure und Borfluorid

1. In eine Lösung von 9.4 g ( $\frac{1}{10}$  Mol) Phenol in 14.8 g ( $\frac{2}{10}$  Mol) Propionsäure leitete man langsam Borfluorid ein. Durch intensive Kühlung mit Eis/Kochsalz wurde dafür gesorgt, daß die Temperatur im Reaktionsgemisch –5° nicht überstieg. Unter dieser Bedingung wurden bis zur Sättigung 15.4 g BF<sub>3</sub> aufgenommen. Das Reaktionsgemisch ließ man noch 2 Stdn. bei –5° in der Kältemischung stehen und zersetzte es dann mit Natriumacetatlösung. Das abgeschiedene Öl wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung säurefrei gewaschen, über Na-

\*\*\*) Bei einigen der im Versuchsteil beschriebenen Umsetzungen stand die Ampulle unter beträchtlichem Druck!

triumsulfat getrocknet und eingedunstet. Den Rückstand behandelte man mit überschüss. 10-proz., eisgekühlter Natronlauge und schüttelte die alkalische Suspension mehrfach mit Petroläther aus. Nach dem Abdunsten des Petroläthers wurde der verbliebene Rückstand destilliert. Bei 207° gingen 5.2 g (33.5% d.Th.) Phenylpropionat über. W. H. Perkin<sup>8)</sup> gibt als Sdp. 211° (760 Torr) an. Aus der alkalischen Lösung wurden durch Ansäuern, Ausäthern und Destillieren 4.6 g Phenol, entsprechend 49% des eingesetzten Materials, zurückgewonnen. Bei seiner Destillation hinterblieb in geringer Menge ein brauner Rückstand, der in wenig heißem Benzol aufgenommen wurde. Beim Abkühlen kristallisierten 0.15 g (1% d.Th.) 4-Propionyl-phenol aus; Schmp. 148°. A. Goldzweig und A. Kaiser<sup>9)</sup> fanden den gleichen Schmelzpunkt.

2. Eine Lösung von 12.8 g ( $1/10$  Mol) 4-Chlor-phenol in 14.8 g ( $2/10$  Mol) Propionsäure nahm unter den Bedingungen gemäß III, 1 14 g  $\text{BF}_3$  auf. Bei der Aufarbeitung wurden 12.4 g 4-Chlor-phenol, entspr. 96.5% des Ansatzes, zurückgewonnen. [4-Chlor-phenyl]-propionat und 4-Chlor-2-propionyl-phenol hatten sich auch nicht in Spuren gebildet.

3. Eine Lösung von 14.3 g ( $1/10$  Mol) 4-Chlor-*m*-kresol in 14.8 g ( $2/10$  Mol) Propionsäure wurde bei -5° mit Borfluorid gesättigt, wozu 9.2 g  $\text{BF}_3$  benötigt wurden. Nach kurzem Einleiten fielen weiße Kristalle aus, trotzdem nahm die Lösung weiter  $\text{BF}_3$  auf. Nach der Sättigung beließ man das Reaktionsgemisch noch 2 Stdn. bei -5°. Bei der Aufarbeitung (s. III, 1) wurden 12.1 g 4-Chlor-*m*-kresol (84.5% des Ansatzes) und 0.6 g (3% d.Th.) [4-Chlor-3-methyl-phenyl]-propionat vom Sdp.<sub>3,5</sub> 102 bis 104° erhalten. E. Klarmann und Mitarbb.<sup>1)</sup> fanden den gleichen Siedepunkt. 4-Chlor-3-methyl-6-propionyl-phenol war auch nicht in Spuren nachweisbar.

#### IV. Versuche zur Umlagerung des [4-Chlor-phenyl]-acetats in 4-Chlor-2-acetyl-phenol bei 70 bzw. 125°

1. 17 g ( $1/10$  Mol) [4-Chlor-phenyl]-acetat wurden in 6 g ( $1/10$  Mol) Eisessig gelöst und unter Kühlung durch Eiswasser mit Borfluorid gesättigt. Hierzu waren 10.8 g  $\text{BF}_3$  erforderlich; gegen Ende des Einleitens erstarrte das Reaktionsgemisch zu farblosen Kristallen. Anschließend erwärmte man 2 Stdn. im Ölbad auf 70°, wobei eine klare gelbliche Lösung erhalten wurde. Verluste an Borfluorid traten praktisch nicht ein. Nach dem Erkalten wurde mit Natriumacetatlösung zersetzt, das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen und die Ätherschicht mit Natriumhydrogencarbonat säurefrei gewaschen. Die ätherische Lösung wurde durch Waschen mit 7-proz. Natronlauge von dem durch Hydrolyse gebildeten 4-Chlor-phenol befreit, mit Calciumchlorid getrocknet, eingedunstet und der Rückstand destilliert. Bei 123°/22 Torr gingen 14.1 g [4-Chlor-phenyl]-acetat, d.s. 83% des Ansatzes, über. Aus der Lauge wurden in der üblichen Weise 1.8 g 4-Chlor-phenol gewonnen. Die partielle Spaltung des [4-Chlor-phenyl]-acetats ist durch den Wassergehalt des Eisessigs bedingt. 4-Chlor-2-acetyl-phenol wurde auch nicht in Spuren gebildet.

2. In einer Ampulle wurde eine Lösung von 17 g ( $1/10$  Mol) [4-Chlor-phenyl]-acetat in 6 g ( $1/10$  Mol) Eisessig wie vorstehend mit Borfluorid gesättigt (Aufnahme: 9.9 g  $\text{BF}_3$ ). Nach dem Zuschmelzen brachte man die Ampulle 3 Stdn. in ein Ölbad von 125°. Bei der Aufarbeitung gemäß II, 1 wurden 15.5 g (91.5% d.Th.) 4-Chlor-2-acetyl-phenol vom Schmp. 52-54° gewonnen. [4-Chlor-phenyl]-acetat konnte nicht mehr nachgewiesen werden. - Verlängerte man die Dauer des Erwärms von 3 auf 5 Stdn. und erhöhte dabei die Reaktionstemperatur von 125 auf 150°, so bildete sich bereits eine erhebliche Menge Harz (3.4 g). Dadurch ging die Ausbeute auf 68% d.Th. zurück.

#### V. Umsetzung von 4-Chlor-*m*-kresol (1.) und von 4-Nitro-phenol (2.) mit Propionsäure

1. 14.3 g ( $1/10$  Mol) 4-Chlor-*m*-kresol, gelöst in 14.8 g ( $2/10$  Mol) Propionsäure, wurden unter den Bedingungen gemäß I, 1 mit Borfluorid umgesetzt (Aufnahme: 18.1 g

<sup>8)</sup> J. chem. Soc. [London] 55, 546 [1889].

<sup>9)</sup> J. prakt. Chem. [2] 43, 87 [1891].

BF<sub>3</sub>). Nach der Sättigung mit Borfluorid erwärmte man das Reaktionsgemisch im Ölbad 120 Min. auf 70°. Hierbei entwich nach 70 Min. plötzlich eine geringe Menge Borfluorid; gleichzeitig erstarrte die Lösung zu Kristallen. Bei der üblichen Aufarbeitung (s. IV, 1) wurden 4 g (20.2% d.Th.) [4-Chlor-3-methyl-phenyl]-propionat und außerdem 9 g (45.4% d.Th.) reines 4-Chlor-3-methyl-6-propionyl-phenol erhalten; Schmp. aus Äthanol 66°. Klarmann und Mitarbb.<sup>1)</sup> fanden den Schmp. 65.3°.

2. In eine Lösung von 13.9 g (<sup>1</sup>/<sub>10</sub> Mol) 4-Nitro-phenol in 14.8 g (<sup>2</sup>/<sub>10</sub> Mol) Propionsäure wurde bei 70° Borfluorid bis zur Sättigung eingeleitet (Aufnahme: 22 g BF<sub>3</sub>). Die zugeschmolzene Ampulle erwärmte man 2 Stdn. im Ölbad auf 100°. Bei der Aufarbeitung gemäß IV, 1 wurden 2 g (10.3% d.Th.) [4-Nitro-phenyl]-propionat erhalten. Es bildete aus Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 62°, die sich nach längerem Stehenlassen an der Luft schwach bräunlich färbten. C. Huggins und J. Lapides<sup>10)</sup> fanden den Schmelzpunkt bei 62–63°. Aus der alkalischen Ausschüttelung wurden 9.5 g (68.5% des Ansatzes) 4-Nitro-phenol vom Sdp.<sub>17</sub> 188° zurückgewonnen. Schmp. 114°. 4-Nitro-2-propionyl-phenol konnte auch nicht in Spuren nachgewiesen werden.

Bei einem zweiten Versuch wurde das Reaktionsgemisch im Einschmelzrohr 3 Stdn. auf 150° erwärmt. Schon bei der Zersetzung mit Natriumacetalösung resultierte ein schwarzbraunes, zähflüssiges Öl. Im weiteren Verlauf der Aufarbeitung konnten weder [4-Nitro-phenyl]-propionat noch 4-Nitro-2-propionyl-phenol nachgewiesen werden. Es wurden lediglich 5.75 g (41.5% des Ansatzes) 4-Nitro-phenol zurückgewonnen. Außerdem fielen 5.9 g eines sehr kohlenstoffreichen Produktes an, das sich wahrscheinlich durch eine langsame Verbrennung auf Kosten des Sauerstoffs der Nitrogruppe gebildet hatte.

## VI. Darstellung von 4-Chlor-2-acyl-phenolen

Alle beschriebenen 4-Chlor-2-acyl-phenole und 4-Chlor-3-methyl-6-acyl-phenole bildeten in 15-proz. Natronlauge schwer lösliche, gelbe kristalline Phenolate. Diese gingen nur bei starkem Verdünnen mit Wasser und ggf. durch Erwärmen klar in Lösung.

1. 4-Chlor-2-acetyl-phenol, beschrieben unter II, 1.

2. 4-Chlor-2-propionyl-phenol: Eine Lösung von 12.8 g (<sup>1</sup>/<sub>10</sub> Mol) 4-Chlor-phenol in 14.8 g (<sup>2</sup>/<sub>10</sub> Mol) Propionsäure nahm bis zur Sättigung 20 g BF<sub>3</sub> auf. Die zugeschmolzene Ampulle wurde 5 Stdn. auf 150° im Ölbad erwärmt. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde gemäß II, 1 aufgearbeitet und ergab 15 g (81.5% d.Th.) 4-Chlor-2-propionyl-phenol, Sdp.<sub>15</sub> 135–136°; Schmp. ohne Umkristallisieren 59–60°. E. Klarmann und Mitarbb.<sup>1)</sup> geben als Schmp. 59.7° an.

3. 4-Chlor-2-*n*-butyryl-phenol: 12.8 g (<sup>1</sup>/<sub>10</sub> Mol 4-Chlor-phenol und 17.6 g (<sup>2</sup>/<sub>10</sub> Mol) *n*-Buttersäure benötigten bis zur Sättigung 22.8 g BF<sub>3</sub>. Nach dem Zerschmelzen erwärmte man die Ampulle 5 Stdn. auf 150°. Bei der Aufarbeitung gemäß II, 1 resultierten 17 g (86% d.Th.) 4-Chlor-2-*n*-butyryl-phenol (Sdp.<sub>18</sub> 151–152°), das ohne weitere Reinigung bei 55° schmolz. E. Klarmann und Mitarbb.<sup>1)</sup> fanden den Schmp. bei 50.5°.

4. 4-Chlor-2-phenacetyl-phenol: In eine 70° warme Lösung von 12.8 g (<sup>1</sup>/<sub>10</sub> Mol) 4-Chlor-phenol in 27.2 g (<sup>2</sup>/<sub>10</sub> Mol) Phenylessigsäure wurde bis zur Sättigung Borfluorid eingeleitet (Aufnahme: 14 g BF<sub>3</sub>). Die zugeschmolzene Ampulle erwärmte man 4 Stdn. auf 160° im Ölbad. Beim Zersetzen des Reaktionsgemisches mit Natriumacetalösung fiel nach einigem Stehenlassen das 4-Chlor-2-phenacetyl-phenol in gelben Kristallen aus, die in Äther gesammelt wurden. Die Ätherschicht wurde zur Entfernung der Borfluorwasserstoffsäure mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, kurz über Calciumchlorid getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Zwischen 154–163°/13 Torr gingen als Vorlauf 11 g unreiner Phenylessigsäure über. Anschließend wurde bei 0.3 Torr weiterdestilliert. Dabei ging das 4-Chlor-2-phenacetyl-phenol zwischen 153–154° über und erstarrte in der Vorlage zu gelben Kristallen. Ausb. 16.6 g (67.5% d.Th.); Schmp. aus Methanol unter geringen Verlusten 69°. G. Wittig<sup>11)</sup> gibt den Schmelzpunkt mit 66–67° an.

<sup>10)</sup> J. Biol. Chemistry 170, 469 [1947].

<sup>11)</sup> Liebigs Ann. Chem. 446, 189 [1926].

5. 4-Chlor-2-benzoyl-phenol: In eine 140° warme Schmelze von 12.8 g ( $^{1/10}$  Mol) 4-Chlor-phenol und 24.4 g ( $^{2/10}$  Mol) Benzoesäure wurde Borfluorid eingeleitet. Bereits nach 10 Min. entwich ein beträchtlicher Teil des eingeleiteten Gases. Unter ständigem Weiterleiten ließ man die Temperatur der Schmelze langsam auf 100° sinken. Nach etwa 135 Min. betrug die Aufnahme 12 g  $\text{BF}_3$ . Die zugeschmolzene Ampulle wurde 4 Stdn. auf 180° im Ölbad erhitzt. Die Aufarbeitung gemäß II, 1 ergab bei der fraktionierten Destillation zunächst einen Vorlauf von 4 g eines gelben, laugenlöslichen Öles, das stark nach 4-Chlor-phenol roch; Sdp.<sub>0.3</sub> 80–147°. Zwischen 147–149° folgten 16.3 g (70% d.Th.) 4-Chlor-2-benzoyl-phenol, das in der Vorlage sofort kristallisierte; Schmp. 94° nach dem Umkristallisieren aus Methanol unter geringen Verlusten. M. Hayashi<sup>17)</sup> fand den Schmp. bei 93–94°.

#### VII. Darstellung von 4-Fluor-2-acyl-phenolen

1. 4-Fluor-2-acetyl-phenol, siehe unter II, 2.

2. 4-Fluor-2-*n*-butyryl-phenol: In eine Lösung von 11.2 g ( $^{1/10}$  Mol) 4-Fluor-phenol in 17.6 g ( $^{2/10}$  Mol) *n*-Buttersäure leitete man gemäß II, 1 Borfluorid ein (Aufnahme: 19.5 g  $\text{BF}_3$ ). Bei der Aufarbeitung wurden 14.5 g (79.7% d.Th.) 4-Fluor-2-*n*-butyryl-phenol vom Sdp.<sub>20</sub> 130–131° erhalten. Schmp. ohne weitere Reinigung 38 bis 39°. Den gleichen Schmelzpunkt geben C. M. Suter und Mitarbb.<sup>1)</sup> an.

#### VIII. Darstellung von 4-Brom-2-acylphenolen

1. 4-Brom-2-acetylphenol: 17.3 g ( $^{1/10}$  Mol) 4-Brom-phenol, gelöst in 12 g ( $^{2/10}$  Mol) Eisessig, wurden in der üblichen Weise mit Borfluorid gesättigt (Aufnahme: 20 g  $\text{BF}_3$ ). Gegen Ende des Einleitens begann das Reaktionsgemisch zu kristallisieren. Nach Zuschmelzen der Ampulle wurde 1 Stde. auf 120° im Ölbad erwärmt. Bei der Aufarbeitung gemäß II, 1 gingen zwischen 135–143°/14 Torr 16 g eines farblosen Öles über, das beim Einstellen in eine Kältemischung langsam kristallisierte. Nach dem Umkristallisieren aus wäbr. Äthanol erhielt man 9.5 g (44.2% d.Th.) 4-Brom-2-acetyl-phenol vom Schmp. 56°. E. Klarmann und Mitarbb.<sup>1)</sup> geben den Schmp. 57.3° an.

2. 4-Brom-2-propionyl-phenol: Bei der Umsetzung von 17.3 g ( $^{1/10}$  Mol) 4-Brom-phenol mit 14.8 g ( $^{2/10}$  Mol) Propionsäure gemäß VIII, 1 erhielt man nach 0.7 g Vorlauf 19 g rohes 4-Brom-2-propionyl-phenol; Sdp.<sub>14</sub> 143–153°. Nach dem Umkristallisieren aus wäbr. Äthanol resultierten 13.5 g (59% d.Th.) 4-Brom-2-propionyl-phenol vom Schmp. 75°. E. Klarmann und Mitarbb.<sup>1)</sup> ermittelten den Schmp. bei 76°. Als Rückstand bei der Vakuumdestillation hinterblieben 3 g eines braunen, zähen Harzes. – Als bei einer Wiederholung des Versuches – statt 1 Stde. auf 120° – 3 Stdn. auf 150° erwärmt wurde, bildeten sich 6.9 g Harz und die Ausbeute sank auf 32.8% d.Th.

#### IX. Darstellung von 4-Chlor-6-acyl-*m*-kresolen

14.3 g ( $^{1/10}$  Mol) 4-Chlor-*m*-kresol wurden in  $^{2/10}$  Mol der betr. Carbonsäure durch Erwärmen gelöst und in die erkaltete Lösung unter Köhlen mit Eiswasser Borfluorid bis zur Sättigung eingeleitet. Die zugeschmolzene Ampulle erwärmten wir dann 60 Min. in einem Ölbad von 100°. Die Aufarbeitung erfolgte gemäß II, 1. Über die Ausbeuten und Schmelzpunkte gibt Tafel 2 Aufschluß.

Tafel 2. Umsetzung von 4-Chlor-*m*-kresol mit Carbonsäuren

Carbonsäure	Ausbeute in % d.Th.	Schmelzpunkt	
		Gef.	Lit.
Essigsäure .....	85.0	70.5°	70.5° <sup>12)</sup>
Propionsäure .....	86.6	66.0°	66.0° <sup>12)</sup>
<i>n</i> -Buttersäure .....	82.0	61.0°	61–62° <sup>13)</sup>
<i>n</i> -Capronsäure .....	85.5	56–57°	42–44° <sup>14)</sup>

<sup>12)</sup> E. Klarmann, V. A. Sthernov u. L. W. Gates, J. Amer. chem. Soc. **55**, 2576 [1933]. <sup>13)</sup> K.W. Rosenmund u. W. Schnurr, Liebigs Ann. Chem. **460**, 84 [1928].

<sup>14)</sup> P. P. T. Sah u. H. H. Anderson, J. Amer. chem. Soc. **63**, 3164 [1941].

Wegen der relativ großen Reaktionsfähigkeit des 4-Chlor-*m*-kresols konnte bei seinen Umsetzungen das Einschmelzrohr auch durch ein Glasgefäß ersetzt werden, das mit einem Quecksilberrührverschluß versehen war. Bei der Benutzung dieser Apparatur hat es sich als zweckmäßig erwiesen, das Einleiten des Borfluorids unter langsamem Rühren bei Temperaturen zwischen 70–80° vorzunehmen, und nach erfolgter Sättigung das Reaktionsgemisch 2 Stdn. auf dieser Temperatur zu halten. Beim Abkühlen kristallisierten die Reaktionsgemische der Umsetzungen mit Essig-, Propion- und *n*-Buttersäure, während bei der Umsetzung mit *n*-Capronsäure das Reaktionsgemisch eine rotbraune Flüssigkeit blieb. Bei den Umsetzungen ohne Einschmelzrohr waren die Ausbeuten etwas geringer als in der Tafel 2 angegeben. Sie betragen noch etwa 80% d.Th., außer bei der Darstellung des 4-Chlor-6-*n*-caproyl-*m*-kresols, von dem nur 31% erhalten wurden. Aber auch bei seiner Darstellung stieg die Ausbeute auf 70%, als die Dauer des Erwärmens von 2 auf 30 Stdn. verlängert wurde.

## 26. Egon Stahl: Über das Cham-Azulen und dessen Vorstufen, I. Mitteil.: Cham-Azulencarbonsäure aus Schafgarbe\*)

[Aus dem Botanischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe]

(Eingegangen am 30. November 1953)

Das noch nicht näher charakterisierte Proazulen der Schafgarbe („M-Proazulen“) läßt sich durch alkalische Verseifung über eine Zwischenstufe in eine intensiv blaue, unbeständige Cham-Azulencarbonsäure überführen, die einen gut kristallisierenden, tiefblauen, stabilen Methylester gibt, dessen Analyse zeigte, daß dem zugrundeliegenden Cham-Azulen – in Übereinstimmung mit einer kürzlich erschienenen Arbeit von A. Meisels und A. Weizmann<sup>1)</sup> – die Formel  $C_{14}H_{16}$  zukommt. Die Cham-Azulencarbonsäure geht unter den Bedingungen der Wasserdampfdestillation leicht in Cham-Azulen über.

In früheren Veröffentlichungen<sup>2)</sup> wurde gezeigt, daß bei der Wasserdampfdestillation von Schafgarbe, Kamille und Absinth bei Zusatz von Alkali im Destillat kein Azulen erscheint, bei nachfolgendem Zusatz von Säure jedoch Cham-Azulen erhalten wird. Es war naheliegend, an Verseifungsvorgänge zu denken, die zu einer sauren Azulenvorstufe führen. Zur weiteren Untersuchung dieser Vorgänge wurde aus einer proazulenreichen Varietät der Schafgarbe durch Extraktion mit Chloroform ein stark proazulenhaltiger Extrakt hergestellt. Bei der Verseifung mit schwacher alkoholischer Lauge wurde die Lösung intensiv rotbraun und ein blumiger Geruch trat auf. Die zur Entfernung neutraler Stoffe mit Petroläther ausgeschüttelte wäßrig-alkoholische, rotbraune Lösung wurde bei schwachem Ansäuern ( $p_H$  5–6) sofort blau. Aus der sauren Lösung ließ sich mit Petroläther eine tiefblaue Substanz ausschütteln, die mit Hydrogencarbonat- oder Sodalösung wieder entzogen werden konnte. Es handelt sich offenbar um eine Azulencarbonsäure, die bisher nicht

\*) Hrn. Prof. Dr. K. Bodendorf bin ich zu besonderem Dank verpflichtet für wertvolle Hinweise und Ratschläge und für die Durchsicht der Arbeit.

<sup>1)</sup> J. Amer. chem. Soc. 75, 3865 [1953].

<sup>2)</sup> E. Stahl, Pharmaz. Ind. 14, 262, 305 [1952]; Naturwissenschaften 39, 571 [1952].