

Die Synthese des p-Chlormethyl-acetophenons.

Von

L. Schmid, W. Swoboda und M. Wichtl.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 27. Nov. 1951. Vorgelegt in der Sitzung am 6. Dez. 1951.)

Für die Darstellung p-substituierter homologer Acetophenonderivate ist das p-Chloracetophenon wegen der Reaktionsträgheit des kerngebundenen Halogens als Ausgangsmaterial nicht geeignet. Es wurde daher — zunächst nur für die Darstellung homologer p-Acetylphenylfettsäuren — an das p-Chlormethyl-acetophenon I gedacht, dessen Chlor ungleich beweglicher sein müßte. Für die Synthese dieser bisher nicht beschriebenen Verbindung waren zwei Methoden naheliegend:

1. Kernacetylierung von Benzylchlorid bzw. von Benzylderivaten, die zum Chlorid abwandelnbar sind, nach *Friedel-Crafts*,
2. Chlormethylierung von Acetophenon.

Eine selektive Chlorierung am kerngebundenen CH_3 war unmöglich, da bei Halogenierung primär immer das $\omega\text{-CH}_3$ anspricht.

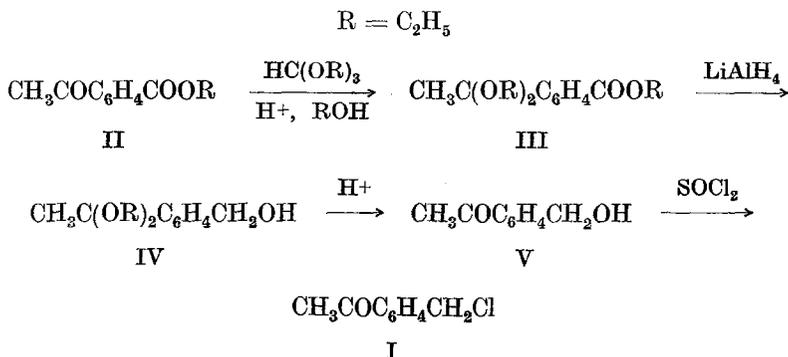
Das gewünschte Ziel konnte auf keinem der genannten Wege erreicht werden¹. Schließlich gelang die Darstellung von I durch Umwandlung einer p-ständigen funktionellen Gruppe im Acetophenon.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese diente der Acetophenon-p-carbonsäureäthylester II. Zum Schutz der Ketogruppe vor der Reduktion mit LiAlH_4 wurde II mittels Äthylorthoformiats nach der Methode von *L. Claisen*² in das Diäthylketal III übergeführt. Die Einwirkung von LiAlH_4 ließ dann in nahezu quantitativer Ausbeute aus dem Ketal III das Ketal des p-Oxymethyl-acetophenons IV entstehen. Das p-Oxymethyl-acetophenon V selbst entstand in einfacher Weise aus IV durch Verseifung mit methylalkoholischer Salzsäure. Die Verbindung V kristallisiert aus Petroläther und zeigt einen Schmp. von 54° . Durch

¹ Die Synthese des p-Chlormethyl-acetophenons, *M. Wichtl*, Diss. (Teil I) Wien, 1951.

² Ber. dtsh. chem. Ges. 40, 3908 (1907).

Umsetzung mit Thionylchlorid in Benzollösung wurde das gewünschte p-Chlormethyl-acetophenon I in fast quantitativer Ausbeute erhalten. Es ist im Hochvakuum bei 90° unzersetzt destillierbar und zeigt einen Schmp. von 34°. Der Weg der Synthese ist aus dem Formelbild ersichtlich. Die nähere Charakterisierung der bisher unbekanntten Verbindungen I bis V erfolgt im Versuchsteil.



H. Hass und *M. Bender*³ berichten über eine Synthese des p-Brom-methyl-acetophenons, das sie allerdings in anderer Absicht dargestellt haben. Ihre Synthese beginnt beim p-Cyan-benzylbromid und tauscht zunächst das Brom durch den Methoxylrest aus. Dann wird die CN-Gruppe mit CH_3MgJ in die Acetylgruppe übergeführt und die Brommethylgruppe durch Kochen mit Bromwasserstoffsäure wiederhergestellt.

Bei vergleichbaren Ausgangssubstanzen, in unserem Fall Anilin, bei der Synthese von *Hass* und *Bender* p-Toluidin, ergibt die letztere Synthese 10,6% p-Brommethyl-acetophenon, während unsere Darstellung 35% Chlormethyl-acetophenon (jeweils auf die Ausgangsstoffe bezogen) liefert. Es darf daher unsere Synthese als derzeit bestes Verfahren zur Darstellung von p-Halogenmethyl-acetophenon angesprochen werden.

Durch Umsetzung von I mit Natriumcyanid und anschließende Verseifung des gebildeten Nitrils erhielt man p-Acetyl-phenylessigsäure. Diese Säure, die als erstes Homologes der p-Acetyl-phenylfettsäuren zu betrachten ist, ist identisch mit einer solchen aus Phenylessigestern auf anderem Wege dargestellten Acetyl-phenylessigsäure, was durch Mischprobe bewiesen werden konnte.

Das p-Chlormethyl-acetophenon ist als Ausgangsmaterial besonders für jene aromatischen Verbindungen geeignet, die gegen eine nachträgliche Einführung der Acetylgruppe empfindlich sind bzw. keine oder keine ausschließliche Acetylierung in para-Stellung erlauben.

³ J. Amer. chem. Soc. 71, 1767 (1949).

Experimenteller Teil.

Acetophenon-diäthylketal-p-carbonsäureäthylester (III).

13 g Acetophenon-p-carbonsäureäthylester werden in 11 ml absol. Alkohol gelöst und mit 15,1 g Orthoameisensäure-äthylester vermischt. Nach Zusatz von 2 Tropfen konz. Salzsäure wird das Reaktionsgemisch 16 Stdn. stehen gelassen, wobei anfänglich leichte Selbsterwärmung eintritt. Nach dem Stehen wird mit alkohol. Natriumäthylatlösung neutralisiert, vom abgetrennten Kochsalz filtriert, der Alkohol im Vak. verdampft und das gebildete Ketal gleich anschließend im Vak. fraktioniert. Nach einem geringen Vorlauf, bestehend aus Ketoester, destilliert der Ketal ester bei 161°/10 mm über. Ölige Flüssigkeit von angenehmem Geruch. Ausbeute 14,6 g (81% d. Th.).

$C_{15}H_{22}O_4$ (davon 3 C_2H_5O). Ber. C_2H_5O 50,76. Gef. C_2H_5O 50,36.

p-Oxymethyl-acetophenon-diäthylketal (IV).

14,6 g Ketal ester III werden in 150 ml absol. Äther gelöst und unter Eiskühlung zu einer Lösung von 2,7 g $LiAlH_4$ in 100 ml absol. Äther langsam zuge tropft. Unter oftmaligem Umschütteln wird das Reaktionsgemisch 90 Min. stehen gelassen und hierauf unter Kühlung mit 5,4 ml Eiswasser versetzt. Der entstandene Hydroxydbrei wird abfiltriert und mehrmals mit Äther ausgekocht. Die vereinigten Ätherlösungen geben nach dem Verdampfen des Lösungsmittels 11,5 g IV als Rückstand. Ölige Flüssigkeit von süßlichem Geruch, Sdp.₁ 132°. Ausbeute 93% d. Th.

$C_{13}H_{20}O_3$ (davon 2 C_2H_5O). Ber. C_2H_5O 40,2. Gef. C_2H_5O 40,0.

p-Oxymethyl-acetophenon (V).

11,5 g IV werden mit 50 ml Methanol und 30 ml konz. Salzsäure 90 Min. auf 80° erwärmt, hierauf mit Soda neutralisiert und der Alkohol anschließend abdestilliert. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und mit Äther extrahiert. Von dieser Extraktion verbleiben 7,3 g V als kristalliner Rückstand (95% d. Th.).

V ist im Hochvak. nicht unzersetzt destillierbar, kann aber durch Umlösen aus Petroläther leicht gereinigt werden. Es bildet dann feine weiße Nadeln, Schmp. 54°. Leicht löslich in Wasser, Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol und Aceton.

$C_9H_{10}O_2$. Ber. C 71,98, H 6,71. Gef. C 71,91, H 6,76.

p-Chlormethyl-acetophenon (I).

2,8 g V werden in 50 ml absol. Benzol gelöst und mit 3 g Thionylechlorid versetzt. Hierauf wird auf 80° erwärmt und nach Aufhören der HCl- und SO_2 -Entwicklung das Benzol im Vak. abdestilliert. Der Rückstand destilliert bei 90°/0,001 mm unzersetzt und erstarrt in der Kältemischung zu glasklaren, harten Kristallen. Ausbeute 2,8 g (90% d. Th.). Schmp. 34°. Leicht löslich in Alkohol, Äther, Benzol und Chloroform.

C_9H_9OCl . Ber. Cl 21,03. Gef. Cl 20,72.

Umsetzung von I mit NaCN.

1 g I wird in 10 ml Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 0,35 g NaCN in 2 ml Wasser vermischt und 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend

wird der Alkohol weitgehend abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Nach Trocknen und Verdampfen des Äthers verbleiben 0,8 g p-Acetyl-benzylcyanid (85% d. Th.), aus Petroläther weiße Nadeln, Schmp. 84° (korr.).

0,8 g Nitril werden mit methylalkohol. Kalilauge (enthält 0,8 g KOH) durch 5stündiges Kochen verseift. Nach Abdampfen des Alkohols und Versetzen mit verd. Salzsäure scheidet sich p-Acetylphenyl-essigsäure ab. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Wasser 0,73 g (81% d. Th.). Schmp. 117°, Schmp. der Mischprobe mit der nach *Friedel-Crafts* gewonnenen Säure: 117° (beide Schmp. korr.).

Die Mikroelementaranalysen wurden von Dr. G. Kainz im Mikroanalytischen Laboratorium des II. Chemischen Universitätslaboratoriums ausgeführt.