

## Eliminierung von Isopropylgruppen aus Aromaten, 1. Mitt.:

Erweiterung der präparativen Anwendbarkeit  
von 2-Acetoxycyclohexadienonen

Von

E. Zbiral

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 23. Juli 1962)

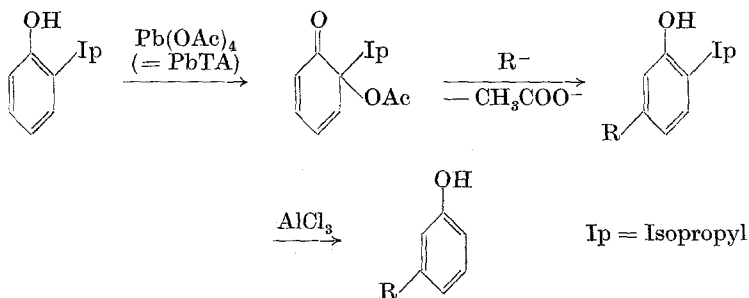
2-Isopropyl-2-acetoxycyclohexadienone können denselben Reaktionen unterworfen werden wie alle anderen Vertreter dieser Körperklasse. Die dabei resultierenden substituierten Isopropylphenole zeigen indes die wertvolle Eigenschaft, daß in vielen Fällen (Alkyl- und Arylreste, Carbomethoxymethyl, Acetylgruppe als Substituenten) die Isopropylgruppe unter milden Bedingungen entfernt werden kann. Dadurch werden nun auch die Grundkörper und eventuell in den Stellungen 3, 4 und 6 substituierte Derivate der meta-substituierten Phenole, wie z. B. m-Phenylphenol, m-Alkylphenol, m-Hydroxy-phenylelessigsäure, m-Acetylphenol leicht zugänglich; letzteres selbst wurde bisher noch nicht beschrieben. Da z. B. das Phenol selbst wie auch alle anderen Phenole durch Umsetzung mit Propylen<sup>1</sup> in technischem Maßstab leicht in 2-Isopropylphenole übergeführt werden können, ergibt sich somit ein leichter mittelbarer Zugang, von einem beliebigen Phenol ausgehend, zu einem m-substituierten Phenol mit freien o-Stellungen. Bestimmte Substituenten in m-Stellung hingegen — wie z. B. CN, OH oder ankondensierte heterocyclische Ringe — verhindern die Eliminierung des Isopropylrestes. Aus dieser Gegenüberstellung ergibt sich ein verhältnismäßig einfaches Bild über die für die Eliminierbarkeit notwendigen Bedingungen sowie über den Ablauf dieser eigenartigen Reaktion.

In zahlreichen Diskussionen im Arbeitskreis von *F. Wessely* über die vielfältigen Reaktionsweisen der o-Acetoxycyclohexadienone wurde des öfteren das Problem erörtert, wie man die Einführung eines Substituenten in m-Stellung zum phenolischen Hydroxyl über die Acetoxycyclohexa-

<sup>1</sup> *R. Stroh, R. Seydel und W. Hahn*, *Angew. Chemie* **69**, 699 (1957) oder „Neuere Methoden der präp. org. Chemie“, herausg. von *W. Foerst*, Verlag Chemie 1960 (II, 231—246).

dienone derart verallgemeinern könnte, daß der an sich notwendige, zur phenolischen OH-Gruppe o-ständige Rest nachträglich wieder ohne sonstige Veränderung am Molekül entfernt werden könnte. Versuche, an Stelle des sonst in der o-Stellung befindlichen Alkylrestes andere Substituenten, wie z. B. Halogen, die Estergruppe oder Acylreste einzuführen, führten niemals zu dem gewünschten Ergebnis. Schließlich legte uns die Angabe von *J. John* und *H. Beetz*<sup>2</sup>, wonach Phenole mit o- oder p-ständigen Isopropylresten bei Einwirkung von  $\text{AlCl}_3$  unter relativ milden Bedingungen diesen Alkylrest verlieren, nahe, letzteren als Schutzgruppe zu verwenden.

Isopropylphenole sind heute nach dem Verfahren von *Stroh* und Mitarbeitern<sup>1</sup> sehr leicht zugänglich geworden; es sollte daher folgender Reaktionsweg auf seine Brauchbarkeit hin geprüft werden. Man oxydiert ein o-Isopropylphenol zum entsprechenden o-Chinolacetat, führt anschließend die für diese Körperklasse charakteristischen Reaktionen durch und entfernt danach den Isopropylrest. Man kann das durch folgende Formelreihe verdeutlichen.



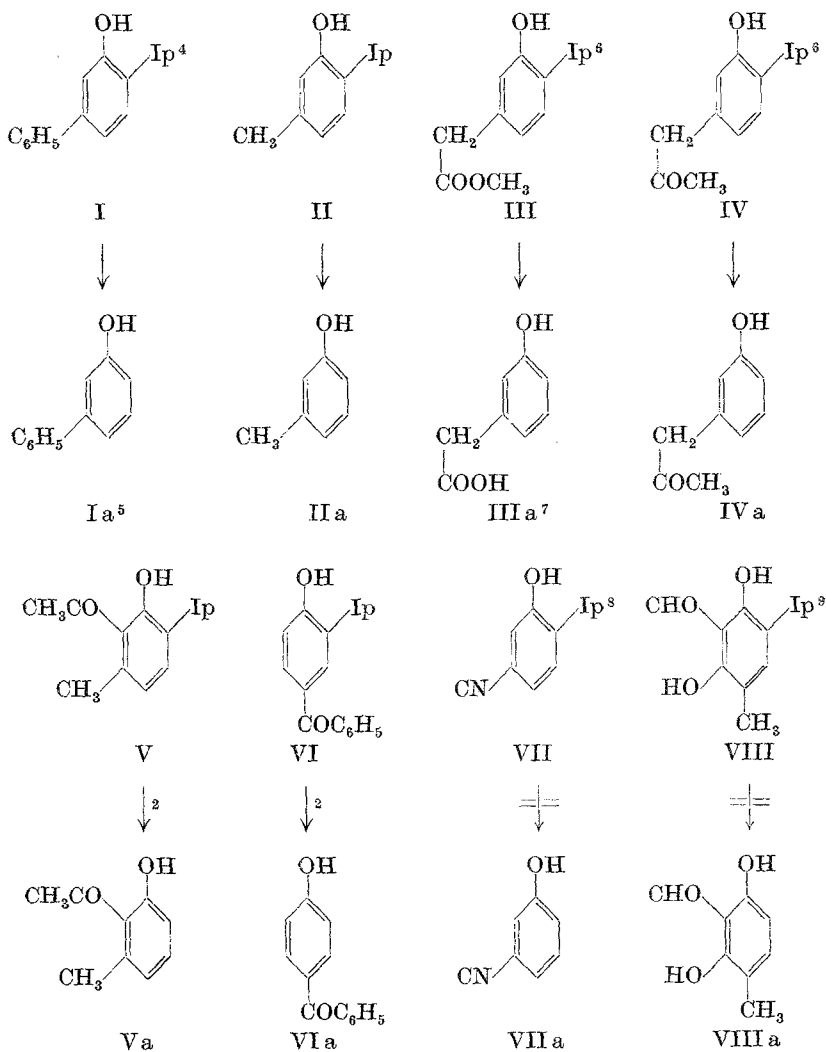
Damit würde sich also eine wesentliche Erweiterung der präparativen Bedeutung der Körperklasse der 2-Acetylcyclohexadienone ergeben. Tatsächlich erhält man die 2-Isopropyl-2-acetylcyclohexadienone in besseren Ausbeuten<sup>3</sup> als viele andere bisher erhaltene o-Chinolacetate. Fast alle damit durchführbaren Reaktionen verlaufen im wesentlichen analog den in dieser Körperklasse durchgeführten Reaktionen. Über die bisher erhaltenen Ergebnisse der Eliminierung des Ip-Restes unterrichtet die anschließende Tabelle; in dieser sind der besseren Übersicht wegen auch einige Ergebnisse von *J. John* mit aufgenommen.

Die Darstellung der einzelnen Verbindungstypen wurde analog den in früheren Arbeiten zitierten Vorschriften durchgeführt. Auf diese wird durch die bei den einzelnen Verbindungen jeweils ersichtlichen Literaturzitate verwiesen. Wie weiter unten erörtert werden wird, kann man aus

<sup>2</sup> *J. John* und *H. Beetz*, *J. prakt. Chem.* **149**, 164 (1937).

<sup>3</sup> *F. Takacs*, Dissertat. Univ. Wien, im Erscheinen.

den angegebenen Beispielen bereits sehr einleuchtende Vorstellungen über den Mechanismus der Isopropyleliminierung entwickeln. Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, erreicht man die Eliminierung der Isopropylgruppe aus I—VI ohne Schwierigkeit, während sie aber bei den Verbin-



<sup>4</sup> F. Wessely, L. Holzer und H. Vilcsek, Mh. Chem. **83**, 1263 (1952).

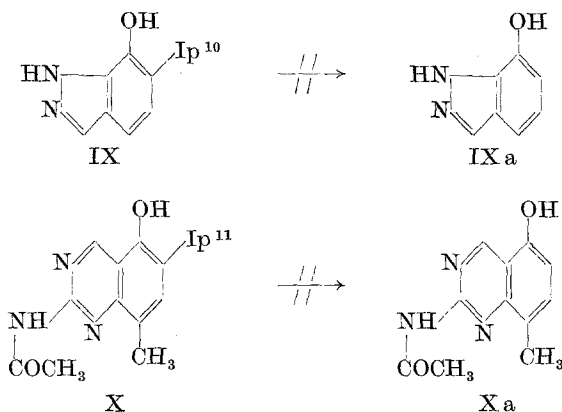
<sup>5</sup> P. Jacobson und A. Loeb, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 4085 (1903).

<sup>6</sup> W. Specht und F. Wessely, Mh. Chem. **90**, 623 (1959).

<sup>7</sup> P. Fritzsche, J. prakt. Chem. [2] **20**, 269 (1879).

<sup>8</sup> A. Siegel, P. Stockhammer und F. Wessely, Mh. Chem. **80**, 230 (1957).

<sup>9</sup> E. Zbiral, F. Wessely und H. Sturm, Mh. Chem. **93**, 15 (1962).



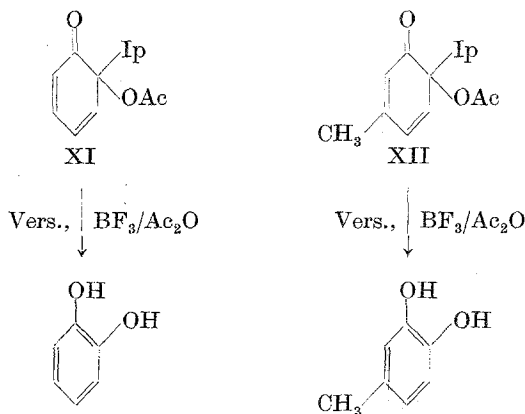
dungen VII—X nicht möglich ist; man gewinnt dabei vielmehr das reine Ausgangsmaterial zurück.

Es ist also möglich, aus *o*-Isopropylphenol, einem technisch zugänglichen Produkt, jedes *m*-Alkyl- und *m*-Arylphenol leicht darzustellen, ebenso die *m*-Oxyphenylessigsäure und *m*-Oxyphenylaceton. (Letztere lassen sich ja ebenso als Derivate von *m*-Alkylphenolen auffassen.) Die Konstitution des Hydroxyphenylacetons IV a, das bisher noch nicht dargestellt worden war, wurde durch Methylierung und Abbau zur erwarteten *m*-Methoxybenzoesäure bewiesen. Bezüglich des Restes R ergibt sich also die eben genannte Einschränkung, daß es sich nur um Alkyl-, Aryl- bzw. substituierte Alkylreste handeln darf. Die für die anderen Fälle beobachtete Unmöglichkeit der Abspaltung erlaubt, folgende Vorstellungen über den eigentlichen Ablauf der Reaktion zu entwickeln: Sowohl Substituenten erster als auch zweiter Ordnung verhindern die Eliminierung. Es fällt bei näherer Betrachtung auf, daß es sich um Reste handelt, die zur Resonanz mit Doppelbindungen prädestiniert sind. Betrachtungen über die Elektronendichteverteilung, wie sie sich bei ausschließlicher Berücksichtigung der Substituenteneinflüsse auf die Nachbar-C-Atome ergeben würde, dürften zur Erklärung nicht hinreichen, da dann gerade entgegengesetzte Effekte für beide Substituentenklassen zu erwarten wären. Weiters muß man beachten, daß bei den Verbindungen Va und VIa ohne weiteres die Eliminierung der Isopropylgruppe möglich ist, d. h. also, die Blockierung der Eliminierung wird spezifisch bedingt durch die *m*-Stellung von R zum phenolischen Hydroxyl.

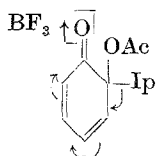
Durch folgenden, unverhofft erhaltenen experimentellen Befund eröffnete sich eine sehr naheliegende Interpretationsmöglichkeit. Die Ver-

<sup>10</sup> F. Wessely, E. Schinzel, G. Spitzler und P. Klezl, Mh. Chem. **90**, 96 (1959).

<sup>11</sup> H. Sturm, Dissertat. Univ. Wien 1962.



bindungen XI und XII liefern mit  $\text{BF}_3/\text{Ac}_2\text{O}$  nicht die sonst immer erhältlichen Resorcinderivate<sup>12</sup>, sondern es entstand das scheinbar völlig aus der Norm fallende Brenzcatechin und Homobrenzcatechin in guter Ausbeute. Prinzipiell stand die Überführung von XI in das Brenzcatechin durch eine primär eingetretene o,o'-Verbrückung<sup>13</sup> in ein intermediäres 3-Isopropylbrenzcatechin, von dem aus erst der Übergang in das Brenzcatechin erfolgt wäre, als Alternative offen. Diese zweite Möglichkeit wird aber durch die Reaktionsfolge: XII  $\rightarrow$  Homobrenzcatechin eindeutig ausgeschlossen. Somit kann man die Bildung der beiden Brenzcatechine am ehesten durch nachstehendes Reaktionsbild erklären.

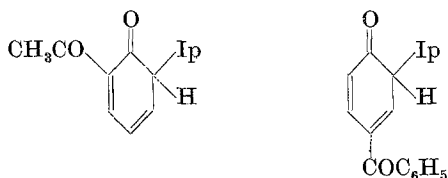


Am C-3 tritt unter dem Einfluß der Antibase am Oxosauerstoff eine starke Verminderung der Elektronendichte auf. Was nun verwunderlich ist, ist, daß nicht wie sonst Einwanderung des Acetoxyrestes<sup>12</sup> erfolgt, sondern Abspaltung des Isopropylrestes (wahrscheinlich als  $\text{Ip}^+$ ). Diese eigenartige Fragmentierung einer C—C-Bindung wird noch nach verschiedenen Richtungen hin weiter untersucht. Aber auch unter der Einwirkung von  $\text{AlCl}_3$  in Chlorbenzol. — also unter denselben Bedingungen, wie sie für Phenole eingehalten werden — erhält man dieselbe Abspaltungsreaktion. XI liefert in 34% Ausbeute das erwartete Brenzcatechin.

<sup>12</sup> H. Budzikiewicz, W. Metesics und F. Wessely, *Mh. Chem.* **91**, 117 (1960).

<sup>13</sup> E. Zbiral, F. Wessely und E. Lahrmann, *Mh. Chem.* **91**, 331 (1960); E. Zbiral, F. Wessely und J. Jörg, *Mh. Chem.* **92**, 654 (1961).

Auf Grund der letztgenannten Beispiele heben sich deutlichere Umriss über den Reaktionsweg ab, der auch bei der Entfernung von Isopropylgruppen direkt aus Phenolen eingeschlagen werden könnte. Auch hier kann die Eliminierung über die Stufe der tautomeren Cyclohexadienone erfolgen. Diese Möglichkeit wird nun besonders unterstrichen durch die schon oben genannten Beispiele, bei denen keine Entfernung der Isopropylgruppen (auch unter forcierten Bedingungen) zu erreichen war. Denn in allen diesen Fällen wird die Ausbildung des Elektronendichtedefizits am C-3, das — wie schon bei XI und XII angedeutet wurde — notwendig für die Eliminierung zu sein scheint, durch „mesomere Beanspruchung“ der der C=O-Gruppe benachbarten C=C-Bindung unterbrochen. Befindet sich hingegen der Substituent, wie bei V und VI, in o- bzw. p-Stellung zum phenolischen Hydroxyl — folgende Tautomere



dazu kann man anschreiben — so kann ohne weiteres der „Transport“ des durch die Antibase bewirkten Effektes über das cyclische Diensystem erfolgen. Auch für die Verbindungen IX und X ist somit der Ausfall der Eliminierungsreaktion zu verstehen. Hier ist ja die zur Diskussion stehende C=C-Doppelbindung gleichzeitig Teil des ankondensierten aromatischen Systems!

In welcher Form schließlich der Isopropylrest abgelöst wird, kann zur Zeit noch nicht beantwortet werden. Unter den Reaktionsbedingungen der Dienon-Phenol-Umlagerung ist ein  $\text{Ip}^+$ , das sofort mit  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ -Ionen weiterreagieren kann, wie schon oben angedeutet wurde, wahrscheinlich. Bei Verwendung von  $\text{AlCl}_3$  hingegen könnte dieser ohne weiteres als stabilisierter  $\pi$ -Komplex ( $\text{AlCl}_3 + \text{CH}_3\text{CH} = \text{CH}_2$ ) abgelöst werden. Diese Frage wird noch Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Dem *Theodor-Körner-Stiftungsfond* zur Förderung von Wissenschaft und Kunst danke ich an dieser Stelle bestens für eine großzügig gewährte Subvention.

### Experimenteller Teil

Darstellung von 2-Isopropyl-5-phenol (I) aus 2-Isopropyl-2-acetoxycyclohexadienon und  $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$  erfolgte analog der Vorschrift für die Synthese des 2-Methyl-5-phenylphenols von *Wessely* und Mitarbeitern<sup>4</sup>. I destillierte bei einer Badtemp. von  $150^\circ$  und 0,05 Torr im Kugelrohr. Die Ausb. an aus Petroläther umkristallisiertem Produkt lag bei 62%. Schmp.  $73\text{—}75^\circ$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}$ . Ber. C 84,87, H 7,60. Gef. C 84,70, H 7,63.

*Überführung von I in m-Phenylphenol (Ia)*

1,0 g (0,0047 Mol) I löste man in 5,0 g absol.  $C_6H_5Cl$ , fügte 0,015 Mol  $AlCl_3$  (2,0 g) zu und ließ 20 Stdn. stehen. Das braun verfärbte Reaktionsgemisch goß man nach 3 Stdn. Erwärmen auf 40—50° auf Eis unter Zusatz von etwas konz.  $HCl$ . Nach Ausschütteln mit Äther wurde der organischen Phase das Reaktionsprodukt Ia durch Ausschütteln mit  $n-NaOH$  entzogen. Aus der alkalischen Lösung fiel das Phenol beim Einleiten von  $CO_2$  wieder aus. Nach der üblichen Aufarbeitung ging Ia bei einer Badtemp. von 120—130° (0,01 Torr) über und schmolz nach Umkristallisieren aus Petroläther bei 73—75°. Ausb.: 0,6 g (75% d. Th.).

$C_{12}H_{10}O$ . Ber. C 84,68, H 5,92. Gef. C 84,70, H 6,18.

Im Gemisch mit I gab Ia eine Depression von 30°.

*3-Hydroxy-4-isopropylphenylelessigsäure III*

III erhielten wir durch Umsetzung von XI mit Malonester in vollkommener Anlehnung an die experimentellen Bedingungen, die *F. Wessely* und *F. Langer* bei der Darstellung der 3-Hydroxy-4-methyl-phenylelessigsäure eingehalten hatten. Die Destillationstemp. des primären Reaktionsproduktes lag bei gleichem Vak. um 30° höher. Die nach der alkalischen Verseifung anfallende Rohsäure schmolz nach dem Umlösen aus Benzol bei 95—97°.

$C_{11}H_{14}O_3$ . Ber. C 65,91, H 7,74. Gef. C 65,71, H 7,69.

*m-Hydroxyphenylelessigsäure IIIa*

350 mg III wurden mit einer äther.  $CH_2N_2$ -Lösung in den Methyl ester übergeführt; das überschüssige  $CH_2N_2$  zerstörte man sofort durch Zusatz von Essigsäure. So erhielten wir bei der Destillation im Kugelrohr (0,05 Torr, 130—140°) 320 mg des Methyl esters von III. Dieser wurde nun genau so wie I weiter umgesetzt. Bei der analogen Aufarbeitung isolierten wir durch Sublimation (150°, 0,05 Torr) 200 mg der rohen Säure, die nach einmaligem Umkristallisieren aus  $C_6H_6$  den Schmp. 126—129° zeigte (Literaturangabe: 132°).

$C_8H_8O_3$ . Ber. C 63,15, H 5,30. Gef. C 63,38, H 5,57.

*3-Hydroxy-4-isopropyl-phenylacetone IV*

Auch diese Verbindung erhält man unter den Reaktionsbedingungen, die *F. Langer* und *F. Wessely*<sup>4</sup> bei der Darstellung des 3-Hydroxy-4-methyl-phenylacetons eingehalten hatten. Ausb. nach Umkristallisieren aus Petroläther 32%; Schmp. 48—50°.

$C_{12}H_{16}O_2$ . Ber. C 74,97, H 8,39. Gef. C 74,72, H 8,36.

Semicarbazone von IV: Schmp. 183—185°.

$C_{10}H_{13}N_2O_3$ . Ber. C 62,65, H 7,63. Gef. C 62,80, H 7,44.

*m-Hydroxy-phenylacetone IVa*

1,9 g von IV werden in 15 ml absol.  $C_6H_5Cl$  gelöst und 5,0 g fein gepulv.  $AlCl_3$  zugefügt; gleich anschließend wurde 7 Stdn. auf 50° erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgte analog den oben eingehaltenen Bedingungen. Wir erhielten bei der Destillation im Kugelrohr 1,5 g des rohen *m*-Hydroxy-phenylacetons, das ist 80% d. Th.

In diesem sind noch Anteile von IV enthalten (ca. 20%). Dies konnte man bei der Darstellung des Semicarbazons beobachten. Dessen Hauptmenge

schmolz bei 158—162°, während ein kleiner Rest den Schmp. von 179—181° (Schmp. des Semicarbazons von IV) hatte. Durch Umkristallisieren aus  $\text{CH}_3\text{OH}$ —Äther erhält man das reine Semicarbazon von IVa mit dem Schmp. 159—161°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3$ . Ber. C 57,97, H 6,28, N 20,30.  
Gef. C 58,40, H 6,48, N 20,10.

Das 3-Hydroxy-4-isopropylbenzonnitril VII (Schmp. 96°;  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$ . Ber. C 74,51, H 6,88, N 8,69. Gef. C 74,62, H 6,99, N 8,67) konnte unter den oben genannten Bedingungen nicht in das *m*-Hydroxybenzonnitril umgewandelt werden; auch bei 14 Stdn. langem Kochen des Reaktionsgemisches bei 136° (Sdp. des Chlorbenzols) blieb die Lösung vollkommen unverändert und man gewann VII zurück.

Die Eliminierung der Isopropylgruppe gelang auch nicht bei dem 2-Formyl-3-hydroxy-4-methyl-6-isopropylphenol VIII.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ . Ber. C 68,02, H 7,27. Gef. C 68,39, H 7,48.

Schließlich konnte auch die Entfernung der Isopropylgruppe aus IX, Schmp. 147—148°,

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ . Ber. C 68,16, H 6,86. Gef. C 68,44, H 7,05,

und X, Schmp. 196—200°,

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ . Ber. C 64,84, H 6,61. Gef. C 64,85, H 6,62,

nicht erreicht werden.

#### *Behandlung von XI und XII mit $\text{BF}_3$ — $\text{Ac}_2\text{O}$*

Aus 1,0 g XI entstand unter den üblichen Bedingungen der Dienon—Phenol-Umlagerung<sup>12</sup>, verbunden mit anschließender Verseifung, 0,3 g Brenzcatechin (Schmp. 103—104°; 50% d. Th.) identisch mit einer authentischen Probe.

Aus 2,0 g XII erhielt man unter analogen Bedingungen 0,5 g 4-Methylbrenzcatechin (Schmp. 59—62°). Im Gemisch mit authentischem Material (63—65°) gab es keine Schmelzpunktserniedrigung.

#### *Umsetzung von XI mit $\text{AlCl}_3$ in Chlorbenzol*

Aus 1,0 g XI entstanden unter zu *J. John* analogen Bedingungen<sup>2</sup> 200 mg (34%) Brenzcatechin.