

1306. Karl Kindler, Herbert Oelschläger und Paul Henrich
**Über neue und über verbesserte Wege zum Aufbau von
pharmakologisch wichtigen Phenolen. III*)**
Über die Synthese von Phenolketonen mittels freier Carbonsäuren

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 25. Januar 1954)

Phenolketone sind wichtige Bausteine bei der Darstellung von Heilmitteln. So können beispielsweise aus ihnen adrenalin- und papaverinähnliche Stoffe bereitet werden. Ferner lassen sich manche Äther dieser Ketone nach der Methode von *Mannich*¹⁾ in stark lokal-anästhesierende Aminoketone und nach einem von *Kindler*²⁾ aufgefundenen Verfahren in Thioamide umwandeln. Diese Schwefelverbindungen ergeben ihrerseits durch Reduktion bzw. Verseifung Amine²⁾ bzw. Carbonsäuren²⁾, die zum Teil pharmakologisch von Bedeutung sind. Schließlich läßt sich, wie wir kürzlich zeigen konnten³⁾, der Karbonylsauerstoff sogar bei halogenierten Phenolketonen durch katalytisch erregten Wasserstoff ersetzen. Die Produkte dieser Hydrierungen wirken zum Teil stark bakterizid bzw. fungizid.

Wegen der großen präparativen Bedeutung, die den Phenolketonen zukommt, ist viel Mühe darauf verwendet worden, bequeme und ergiebige Wege zu ihrer Darstellung aufzufinden. Bisher wurden diese Ketone meist durch die *Friessche* Verschiebung von Phenolestern mittels Aluminiumchlorids⁴⁾ gewonnen. Als Nachteil dieser Methode darf die Tatsache gelten, daß die in Ketone umzuwandelnden Phenole zunächst verestert werden müssen.

Die Veresterung wird umgangen bei der Methode von *Meerwein*⁵⁾, nach der Phenol bei der Umsetzung mit Essig- bzw. Propionsäure und Borfluorid mit gutem Erfolg in ein Gemisch von o- und p-Oxyacetophenon bzw. o- und p-Oxypropiophenon umgewandelt werden kann. Leider entstehen bei den genannten Umsetzungen nur kleine Mengen der o-Verbindungen, während sich als Hauptprodukte die p-Acylphenole bilden. Nun sind aber für die Gewinnung von bakteriziden und fungiziden

*) Die beiden vorangehenden Veröffentlichungen betreffen: „Spezifische Hydrierungen von Halogen-allyl-phenolen zu Halogen-propyl-phenolen“, Chem. Ber. **86**, 167 (1953) und „Spezifische Hydrierungen von 4-Halogen-2-acyl-phenolen zu 4-Halogen-2-alkyl-phenolen“, Chem. Ber. **86**, 501 (1953).

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **55**, 3518 (1922); *Proft*, Chem. Techn. **5**, 210 (1951).

²⁾ *K. Kindler*, Liebigs Ann. Chem. **431**, 187 (1923); Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **389** (1927); *K. Kindler* und *W. Peschke*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **340** (1932); Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **236** (1934); *K. Kindler* und *Tsauping Li*, Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 321 (1941).

³⁾ *K. Kindler*, *H. Oelschläger* und *P. Henrich*, Studien über den Mechanismus chemischer Reaktionen, XIV. Mitt., Chem. Ber. **86**, 501 (1953).

⁴⁾ Siehe u. a. *K. Fries* und *G. Finck*, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 4272 (1908); *K. v. Auwers*, Ber. dtsh. chem. Ges. **47**, 3319 (1914); **49**, 813 (1916); *E. H. Cox*, J. Amer. chem. Soc. **49**, 1028 (1927); *K. W. Rosenmund* und *W. Schnurr*, Liebigs Ann. Chem. **460**, 56 (1928); *C. E. Coulthard*, *J. Marshall* und *F. L. Pym*, J. Chem. Soc. [London] **280** (1930); *G. Sandulesco* und *A. Girard*, Bull. Soc. chim. France (4) **47**, 1300 (1930); *E. Klarmann*, *V. A. Shternov* und *L. W. Gates*, J. Amer. chem. Soc. **55**, 2576, 4657 (1933); *R. Baltzly* und *A. Bass*, J. Amer. chem. Soc. **55**, 4292 (1933); *P. P. T. Sah* und *H. H. Anderson*, J. Amer. chem. Soc. **63**, 3164 (1941).

⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **66**, 411 (1933); Diss. *D. Kästner*, Marburg 1937, S. 15.

Alkylphenolen die o-Acylphenole, wenigstens im allgemeinen, als Ausgangsprodukte wichtiger als die entsprechenden p-Verbindungen. Denn die Einfügung eines Alkylrestes in die o-Stellung zur phenolischen Hydroxylgruppe, die — wie wir gezeigt haben³⁾ — über Phenolketone hinweg leicht gelingt, wirkt sich auf die Stärke der bakteriziden Wirkung in der Regel günstiger aus als die Alkylierung in der p-Stellung.

Wir versuchten daher, ähnlich wie es *K. W. Rosenmund* und *W. Schnurr*⁶⁾ bei der *Frisschen* Verschiebung von Phenolestern mit Hilfe von Aluminiumchlorid getan haben, durch stärkeres Erwärmen die Menge des sich bildenden o-Acylphenols auf Kosten der entsprechenden p-Verbindung zu erhöhen. Als Beispiel wählten wir die Umsetzung von Phenol mit Propionsäure und Borfluorid^{**}). In der Tat stieg die Ausbeute an o-Oxypropionphenon mit zunehmender Reaktionstemperatur an. Leider bildeten sich aber schon bei einer Temperatur von 100° beträchtliche Mengen Harz. Daher betrug die Ausbeute an o-Propionylphenol im günstigsten Fall nur etwa 45%, während die p-Verbindung nur noch in Spuren nachweisbar war.

Diese unbefriedigenden Ergebnisse veranlaßten uns, nach Derivaten des Phenols zu suchen, die befähigt sind, bei der Umsetzung mit Karbonsäuren und Borfluorid vorwiegend oder ausschließlich o-Acylphenole zu bilden. Dabei fanden wir, daß dies beim 3-Methylphenol (m-Kresol) und 3,5-Dimethylphenol (symm. m-Xylenol) zutrifft. Wir setzten diese Phenole zunächst mit Essig- bzw. Propionsäure um, also mit jenen beiden Karbonsäuren, die bereits *H. Meerwein* und *D. Kästner*⁷⁾ auf das unsubstituierte Phenol zur Einwirkung gebracht haben. Während sie dabei 91% p-Azetylphenol bzw. 83,7% p-Propionylphenol und nur 5,9% o-Azetylphenol bzw. 8,7% o-Propionylphenol erhielten, entstanden, wie die Zahlen der Tabelle 1 veranschaulichen, bei unseren Umsetzungen vorwiegend oder ausschließlich o-Acylphenole.

Tabelle 1

Reaktionskomponenten		Acylphenole in %	
Methylphenole	Karbonsäuren	o-Verbindung	p-Verbindung
3-Methylphenol	Essigsäure	65	16
3-Methylphenol	Propionsäure	93	6
3,5-Dimethylphenol	Essigsäure	93	0
3,5-Dimethylphenol	Propionsäure	90	0

Außer mit Essig- und Propionsäure ließen wir sowohl m-Kresol als auch symm. m-Xylenol mit zahlreichen weiteren Karbonsäuren reagieren, die u. W. von anderer Seite noch nicht zur Bereitung von Phenolketonen mittels Borfluorids benutzt worden sind. So kamen einige unverzweigte Fettsäuren von mittlerem Molekulargewicht, nämlich Buttersäure, Capronsäure, Caprylsäure und Caprinsäure zur Einwirkung. Auch verzweigte aliphatische Karbonsäuren, wie Isobutter- und Isovaleriansäure, ergaben die angestrebten Phenolketone in guter Ausbeute. Ferner gelang es uns, mit aromatischen und aliphatisch-aromatischen Karbonsäuren die genannten Methylphenole zu acylieren. Wir setzten um: Benzoesäure, 4-Oxybenzoesäure, 4-Methoxybenzoesäure, 4-Chlorbenzoesäure und Phenyllessigsäure.

Wir mußten bei unseren Versuchen, wie im experimentellen Teil näher beschrieben worden ist, von der Vorschrift, die *H. Meerwein* und *D. Kästner*⁷⁾ an-

^{**}) Wir danken der *Badischen Anilin- u. Sodafabrik*, Ludwigshafen, für die Überlassung einer Druckflasche mit Borfluorid.

⁶⁾ Liebigs Ann. Chem. **460**, 64 (1928).

⁷⁾ Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, S. 441, Verlag Chemie, GmbH., 1949, Weinheim/Bergstr.

gegeben haben, in vielen Fällen zum Teil stark abweichen. So erfolgte das Einleiten des Borfluorids oft unter beträchtlichem Erwärmen des Reaktionsgemisches (mitunter bis auf 180°). Ferner fanden wir, daß bei der Umsetzung von aromatischen und aliphatisch-aromatischen Karbonsäuren bereits ein kleiner Überschuß dieser Säuren (20—30% statt 100%) zur Erzielung guter Ausbeuten genügt. Bei einigen Acylierungen mit aromatischen Säuren von hohem Schmelzpunkt erwies es sich als zweckmäßig, die Suspension der Säure in überschüssigem Phenol mit Borfluorid zu sättigen. Bei der Aufarbeitung konnte das nicht verbrauchte Phenol fast quantitativ zurückgewonnen werden. Schließlich benutzten wir in manchen Fällen ein Einschmelzrohr, um Verluste an Borfluorid zu vermeiden, wenn das Reaktionsgemisch auf wesentlich höhere Temperaturen erwärmt werden mußte, als im Schrifttum⁷⁾ angegeben ist.

Bei allen Umsetzungen des symm. m-Xylenols trat der Säurerest ausschließlich in o-Stellung zum phenolischen Hydroxyl ein. Die entsprechende p-Verbindung konnte, auch unter den von uns angewendeten milden Versuchsbedingungen⁸⁾, nicht einmal in Spuren isoliert werden. Ebenso beobachteten wir nicht die Bildung des 2,6-Diaceto-symm. m-Xylenols, über die *v. Auwers*⁸⁾ als Nebenreaktion bei der Umlagerung des symm. m-Xylenolazetats mit Aluminiumchlorid berichtet hat. Bei den Reaktionen des m-Kresols waren, auch bei der Verwendung von Nitrobenzol als Lösungsmittel, die o-Verbindungen gleichfalls Hauptprodukt. Neben ihnen bildete sich, wenn aliphatische und aliphatisch-aromatische Karbonsäuren zur Einwirkung kamen, stets ein geringer Prozentsatz der zugehörigen p-Acylphenole. Ihre Menge betrug jedoch nur bei der Kondensation mit Essigsäure über 10% d. Th. Bei den Umsetzungen mit Benzoesäure und ihren Derivaten konnten wir — zweifellos wegen der hohen Reaktionstemperaturen — keine p-Acyl-m-kresole isolieren. Die Ergebnisse, die wir bei den Umsetzungen des 3-Methyl- bzw. 3,5-Dimethylphenols erzielt haben, finden sich in den Tabellen 2 und 3 zusammengestellt:

Tabelle 2

Mit 3-Methylphenol umgesetzte Karbonsäuren	Acyphenole in %	
	o-Verbindung	p-Verbindung
Essigsäure	65	16
Propionsäure	93	6
n-Buttersäure	84	8
n-Caprinsäure	88	Spuren
Isovaleriansäure	78	0
Phenyllessigsäure	93	3
Benzoessäure	94	0
4-Chlorbenzoessäure	70	0
Anissäure	81	0
4-Oxybenzoessäure	68	0

⁸⁾ *K. v. Auwers* [Ber. dtsch. chem. Ges. 48 (1915), 92] kochte das symm. m-Xylenolazetat mit AlCl₃ 2 Stunden auf dem Wasserbad. Vgl. hierzu auch *A. H. Blatt* [Chem. Reviews 27 (1940), 421—422].

Tabelle 3

Mit 3,5-Dimethylphenol umgesetzte Karbonsäuren	Acylphenole in %	
	o-Verbindung	p-Verbindung
Essigsäure	93	0
Propionsäure	90	0
Buttersäure	85	0
Caprylsäure	91	0
Caprinsäure	86	0
Isobuttersäure	63	0
Benzoessäure	59	0

Unsere Beobachtung, daß sich bei den Umsetzungen des 3-Methylphenols vorwiegend und bei denen des 3,5-Dimethylphenols ausschließlich o-Acylphenole bilden, muß zunächst überraschen; denn bei analogen Umsetzungen des stellungs-isomeren 2-Methyl- bzw. 2,5-Dimethylphenols erhielten wir nur p-Acylphenole. Sie sind auch, wie wir weiter fanden, Hauptprodukte der Reaktion, wenn Fettsäuren von mittlerem und hohem Molekulargewicht oder aromatische bzw. aliphatisch-aromatische Karbonsäuren auf Phenol einwirken. Über die Ergebnisse der Umsetzungen, bei denen sich als Hauptprodukte p-Acylphenole bilden, gibt die Tabelle 4 Aufschluß:

Tabelle 4

Reaktionskomponenten		p-Acylphenole in %
Phenol	Buttersäure	81
Phenol	Capronsäure	67
Phenol	Laurinsäure	84
Phenol	Isovaleriansäure	52
Phenol	Phenylessigsäure	87
Phenol	Hydrozimsäure	97
Phenol	Benzoessäure	52
2-Methylphenol	Buttersäure	84
2,5-Dimethylphenol	Essigsäure	95

Alle Phenole, über deren Umsetzung mit den verschiedensten Karbonsäuren wir berichtet haben, besitzen eine freie p-Stellung. Trotz dieser Übereinstimmung bilden sich, wie gezeigt werden konnte, aus Phenol, 2-Methylphenol- und 2,5-Dimethylphenol vorwiegend p-Acylphenole und aus 3-Methyl- und 3,5-Dimethylphenol o-Acylphenole. Zur Deutung dieses unterschiedlichen Verhaltens nehmen wir⁹⁾ an, daß sich bei allen Acylierungen von Phenolen mit Karbonsäuren und Borfluorid zunächst ein Phenolester bildet, der seinerseits durch den Vorgang der *Friesschen* Verschiebung in ein Phenolketon umgewandelt wird, wobei die Acylgruppe an das gleiche Benzolkohlenstoffatom wandert, wie bei den im Schrifttum beschriebenen *Friesschen* Verschiebungen entsprechender Phenolester mittels Aluminiumchlorids. Unsere Annahme wird gestützt durch die Beobachtung von *H. Meerwein* und *D. Kästner*⁹⁾, nach der sich bei der Kondensation des asymm. m-Xylenols mit Eisessig und Borfluorid neben dem angestrebten

⁹⁾ Vgl. hierzu auch *D. Kästner* in „Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie“, S. 444, Verlag Chemie, GmbH., 1949, Weinheim/Bergstr.

o-Aceto-asymm. m-Xylenol auch dessen Vorstufe, also das zugehörige asymm. m-Xylenylazetat, bildet. Ferner sprechen für unsere Annahme folgende von uns aufgefundenen Tatsachen:

1. Werden Phenol, 4-Fluor-, 4-Chlor- und 4-Bromphenol mit Essig- bzw. Propionsäure und Borfluorid bei wesentlich tieferen Temperaturen umgesetzt, als sie sich für die *Friessche* Verschiebung ihrer Acetate bzw. Propionate bewährt haben, so entstehen¹⁰⁾ entweder überhaupt keine oder nur minimale Mengen der Phenolketone. Als Hauptprodukte der Reaktion bilden sich lediglich die Ester, also die angenommenen Vorstufen für die Phenolketone.
2. Wirkt Borfluorid unter gleichen Bedingungen einmal auf ein Gemisch von Propionsäure und 3-Methylphenol und ein zweites Mal auf das Propionat dieses Phenols ein, so entsteht in beiden Fällen praktisch die gleiche Menge 6-Propionyl-3-methylphenol. Dieses Versuchsergebnis ist dann leicht verständlich, wenn der Weg vom freien 3-Methylphenol über das 3-Methylphenylpropionat hinwegführt.
3. Bei unseren zahlreichen Umsetzungen des 3-Methylphenols mit den verschiedensten Carbonsäuren erhielten wir von den beiden theoretisch möglichen o-Isomeren in keinem Fall ein 2-Acyl-3-methylphenol, sondern stets nur 6-Acyl-3-methylphenole. Ein analoges Resultat ergibt nach den Angaben der Literatur¹¹⁾ die *Friessche* Verschiebung von Estern des 3-Methylphenols mittels Aluminiumchlorids. Es wirkt also bei der *Friesschen* Verschiebung von Phenolestern dieses Chlorid zweifellos analog wie Borfluorid. — Dafür spricht schließlich auch die Tatsache, daß sowohl bei den in der Literatur¹²⁾ beschriebenen Umlagerungen von Estern des 4-Methyl- und 3,4-Dimethylphenols mit Hilfe von Aluminiumchlorid als auch bei unseren Umsetzungen dieser Phenole mit Carbonsäuren und Borfluorid (siehe Tabelle 5) nur o-Acylphenole erhalten werden. Es tritt also hier wie dort der Acylrest stets in o-Stellung zur phenolischen Hydroxylgruppe ein und auch nicht spurenweise in o-Stellung zur 4-Methylgruppe¹³⁾.

Tabelle 5

Reaktionskomponenten		o-Acylphenole in %
4-Methylphenol	Essigsäure	95
4-Methylphenol	Propionsäure	80
4-Methylphenol	Isobuttersäure	79
4-Methylphenol	Phenyllessigsäure	89
4-Methylphenol	Chlorbenzoesäure	90
3,4-Dimethylphenol	Essigsäure	80

¹⁰⁾ K. Kindler und H. Oelschläger, „Über die Synthese von halogenierten Acylphenolen mittels freier Carbonsäuren“, Chem. Ber. 87, 194 (1954).

¹¹⁾ K. v. Auwers und E. Risse, Chem. Zbl. 1931 II, 2720; R. Baltzly und A. Bass, J. Amer. chem. Soc. 55, 4292 (1933).

¹²⁾ K. v. Auwers, H. Bundesmann und F. Wieners, Liebigs Ann. Chem. 447, 162 (1926); K. W. Rosenmund und W. Schnurr, Liebigs Ann. Chem. 460, 62 (1928).

¹³⁾ Dieselbe Feststellung machen: D. Kästner in „Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie“, S. 447, Verlag Chemie, GmbH., 1949, Weinheim/Bergstr., und A. H. Blatt in Chem. Reviews 27, 413 (1940).

Ein gewisser Unterschied bei der Einwirkung von Borfluorid bzw. Aluminiumchlorid auf einige Phenolester der Essigsäure besteht zweifellos darin, daß sich die angestrebten o-Acetylphenole, die bekanntlich bei der Einwirkung von Aluminiumchlorid erst bei relativ hohen Temperaturen als Hauptprodukte entstehen, sich nach unseren Beobachtungen bereits bei erheblich tieferer Temperatur bilden, wenn Borfluorid als Katalysator dient. So erhielten wir schon bei 70° mit Borfluorid 60—75% 6-Acetyl-3-methylphenol (o-Acetyl-m-kresol) und 95% 2-Acetyl-4-methylphenol (o-Acetyl-p-kresol). Nach Versuchen von *K. W. Rosenmund* und *W. Schnurr*¹⁴⁾, die von *Baltzly* und *Bass*¹¹⁾ bestätigt werden, gibt dagegen 3-Methylphenylazetat nur 2% o- und 88% p-Acetyl-m-kresol, wenn der Ester bei 75° in Nitrobenzol der Einwirkung von Aluminiumchlorid unterworfen wird. Die von uns bei 70° erhaltene Ausbeute an 6-Acetyl-3-methylphenol konnte mit Aluminiumchlorid erst bei einer Reaktionstemperatur von 120° erzielt werden. Die gleiche Temperatur wird nach den Angaben der Literatur¹⁴⁾ für die quantitative Umwandlung von p-Kresolazetat in o-Acetyl-p-kresol benötigt; denn bei 60° entstanden nur 6% dieser o-Verbindung.

Durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind zahlreiche, bisher noch unbekannte Phenolketone leicht zugänglich gemacht worden. Ferner konnten viele bereits bekannte Phenolketone, die bisher auf dem Umweg über die Phenolester mit Hilfe der *Friesschen* Verschiebung dargestellt worden sind, mit gutem Ergebnis aus Phenolen und Karbonsäuren gewonnen werden. Bei einer großen Anzahl von Phenolketonen gelang es uns, den Carbonylsauerstoff durch katalytisch erregten Wasserstoff zu ersetzen. Von den dabei erhaltenen Produkten, über die später veröffentlicht werden wird, zeigten einige pharmakologisch wichtige Eigenschaften.

Versuchsteil

I. Versuche zur Darstellung von o-Propionylphenol aus Phenol und Propionsäure unter Verwendung von Borfluorid

Bei diesen Versuchen verwendeten wir stets eine Lösung von 9,4 g ($= \frac{1}{10}$ Mol) Phenol in 14,8 g ($= \frac{2}{10}$ Mol) Propionsäure, die nach Sättigung mit Borfluorid, wobei eine Temperatur von +15° nicht überschritten wurde, 1 Stunde auf die in der Tabelle 6 angegebenen Temperaturen erwärmt wurde. Die Aufarbeitung geschah in der Weise, daß das Reaktionsgemisch nach dem Erkalten mit überschüssiger Natriumazetatlösung zersetzt und das sich abscheidende Öl in Äther aufgenommen wurde. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung säurefrei gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der nach dem Abdunsten des Äthers verbleibende Rückstand aus einem Claisenspitzkolben mit eingesetzter Widmerspirale im Vakuum einer Ölpumpe (0,5—2 Torr) fraktioniert. Hierbei ging das ölige o-Propionylphenol¹⁵⁾ zwischen 72—74° (1 Torr) über, während die p-Verbindung bei 140—145° (0,5 Torr) siedete: Schmelztp. 145 bis 147°. *A. Goldzweig* und *A. Kaiser*¹⁶⁾ fanden den Schmelztp. bei 148°. Das bei den Um-

¹⁴⁾ *K. W. Rosenmund* und *W. Schnurr*, Liebigs Ann. Chem. **460**, 62, 65 (1928).

¹⁵⁾ Die von *C. E. Coulthard*, *J. Marshall* und *F. L. Pyman* (J. chem. Soc. [London] 284 1930) aufgezeigten allgemeinen Eigenschaften der o-Acylphenole fanden wir in der Regel bestätigt: So gab die Mehrzahl der synthetisierten o-Phenolketone mit Eisen(III)-chlorid die typische Rot- bis Violettfärbung, und ihre stets gelben Natriumsalze wurden meistens durch einen Überschub an Hydroxylionen aus der wäßrigen Lösung ausgefällt. Abweichungen von diesem Verhalten wurden bei der Beschreibung der einzelnen Verbindungen besonders vermerkt.

¹⁶⁾ *J. prakt. Chem.* (2) **43**, 87 (1891).

setzungen gewonnene o- und p-Propionylphenol war klar in Laugen löslich. Der im Kolben verbliebene Rückstand stellte das bei der Umsetzung gebildete Harz dar. Es handelte sich um braunschwarze amorphe Massen, die nur schwer in Xylol löslich waren und sich beim Erhitzen auf über 200° unter starker Gasentwicklung zersetzten.

Tabelle 6

Reaktionstemperatur	Ausbeuten an		Harz
	o-Propionyl- und p-Propionylphenol		
70°	6%	84%	0,5 g
*) 110°	10%	56%	2,4 g
*) 140°	39%	13%	5,6 g
*) 160°	45%	1%	8,0 g

*) Um das Entweichen des aufgenommenen BF_3 zu verhindern, wurden diese Versuche im Einschmelzrohr durchgeführt.

II. Umsetzungen von 3-Methylphenol (m-Kresol) mit Karbonsäuren

1. Mit Essigsäure:

In eine Lösung von 54,1 g (= $\frac{1}{2}$ Mol) m-Kresol in 60,1 g (= 1 Mol) Eisessig wurde bis zur Sättigung Borfluorid unter Kühlen eingeleitet (Aufnahme: 71 g BF_3). Das kristalline, grünlichblaue Reaktionsgemisch wurde dann im Ölbad 2 Stunden auf 70° erwärmt, nach dem Erkalten mit überschüssiger Natriumazetatlösung zersetzt und das abgeschiedene Phenol in Äther aufgenommen. Die Ätherschicht wusch man bis zum Verschwinden der sauren Reaktion mit gesättigter Natriumhydrogenkarbonat-Lösung, trocknete sie über Natriumsulfat und destillierte den Äther ab. Der verbliebene Rückstand wurde unter vermindertem Druck fraktioniert. Zwischen 116–119° (14 Torr) gingen 48,9 g (= 65,1% d. Th.) 6-Acetyl-3-methylphenol über. *S. Skraup* und *K. Poller*¹⁷) geben den Siedepunkt des 6-Acetyl-3-methylphenols mit 245° an. Im Kolben hinterblieben 19,5 g eines braunen kristallinen Rückstandes. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol unter Zusatz von Aktivkohle konnten 12 g (= 16% d. Th.) 4-Acetyl-3-methylphenol vom Schmelzpt. 131° erhalten werden. *S. Skraup* und *K. Poller*¹⁷) fanden den Schmelzpt. bei 127°.

Zahlreiche Wiederholungsversuche, auch solche mit größeren Ansätzen, ergaben ähnliche Ausbeuten.

2a. Mit Propionsäure:

Eine Lösung von 54,1 g (= $\frac{1}{2}$ Mol) m-Kresol in 74,1 g (= 1 Mol) Propionsäure verbrauchte bis zur Sättigung 78 g BF_3 . Nach 2stündigem Erwärmen auf 70° erfolgte die Aufarbeitung des gelbbraunen kristallinen Reaktionsgemisches gemäß II,1 und ergab 76 g (= 92,6% d. Th.) 6-Propionyl-3-methylphenol, das zwischen 133–135° (13 Torr) siedete, Schmelzpt. 43–44°.

Aus dem im Kolben verbliebenen Rückstand gewann man durch zweimaliges Umkristallisieren aus Benzol 4,7 g (= 5,7% d. Th.) 4-Propionyl-3-methylphenol, Schmelzpt. 120°.

*K. v. Auwers*¹⁸) gibt den Schmelzpunkt für die o-Verbindung bei 41,5–42,5° und für das p-Isomere bei 114–115° an.

2b. mit Propionsäure in Nitrobenzol:

10,8 g (= $\frac{1}{10}$ Mol) m-Kresol und 14,8 g (= $\frac{2}{10}$ Mol) Propionsäure wurden in 50 ccm Nitrobenzol gelöst und unter Kühlen mit Borfluorid gesättigt (Aufnahme: 25 g). Nach 2stündigem Erwärmen auf 70° wurde das dunkelbraune flüssige Reaktionsgemisch in Natriumazetatlösung gegossen und ausgeäthert. Die Nitrobenzol/Ätherschicht wusch

¹⁷) Ber. dtsh. chem. Ges. 57, 2033–38 (1924).

¹⁸) Liebigs Ann. Chem. 439, 174 (1924).

man mit Natriumhydrogenkarbonatlösung säurefrei und trocknete sie über Natriumsulfat. Nach dem Abdunsten des Äthers auf dem Wasserbade wurde das Nitrobenzol im Wasserstrahlvakuum über einen kleinen Vigreux-Aufsatz abdestilliert. Den verbliebenen Rückstand überführte man in einen Claisenkolben und fraktionierte das 6-Propionyl-3-methylphenol bei 14 Torr. Zwischen 133–137° gingen 7 g reiner o-Verbindung vom Schmelzp. 44° über. Ausbeute: 42,6% d. Th. Aus dem Rückstand wurden nach dem Umkristallisieren aus Benzol 1 g (= 6,1% d. Th.) 4-Propionyl-3-methylphenol vom Schmelzp. 114° gewonnen.

3. Mit n-Buttersäure:

21,6 g (= $\frac{1}{5}$ Mol) m-Kresol wurden in 35,2 g (= $\frac{2}{5}$ Mol) n-Buttersäure gelöst, mit BF_3 gesättigt (Aufnahme: 35 g) und 2 Stunden auf 70° erwärmt. Das bräunlichgelbe, kristalline Reaktionsgemisch ergab bei der Aufarbeitung nach II,1 30 g (= 84,2% d. Th.) 6-(n-Butyryl)-3-methylphenol, Sdp.₁₅ 141–143°, Schmelzp. 14,5°.

Im Fraktionierkolben hinterblieben 4,1 g eines braunen, kristallinen Rückstandes. Durch Umkristallisieren aus Benzol wurden daraus 3 g (= 8,4% d. Th.) 4-(n-Butyryl)-3-methylphenol vom Schmelzp. 102° gewonnen.

C. E. Coulthard, J. Marshall und F. L. Pyman¹⁹⁾ fanden den Schmelzpunkt der o-Verbindung bei 17° und den der p-Verbindung bei 97–98°.

4. Mit n-Caprinsäure:

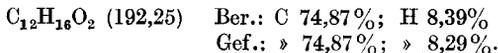
Die Lösung von 54 g (= $\frac{1}{2}$ Mol) m-Kresol in 116 g (= 1 Mol) n-Caprinsäure benötigte bis zur Sättigung 75 g BF_3 . Das mit einem Korken verschlossene Gefäß wurde 6 Stunden im Ölbad auf 80° erwärmt, und das ölige Reaktionsgemisch nach dem Erkalten mit überschüssiger Natriumazetatlösung zersetzt. Da die n-Caprinsäure praktisch unlöslich in Wasser ist und nur schwer quantitativ aus der ätherischen Schicht herausgewaschen werden kann, wurde diese lediglich zweimal mit Natriumhydrogenkarbonat-Lösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Abdunsten des Äthers verbliebene Gemisch von n-Caprinsäure und der angestrebten Verbindung war wegen seiner starken Neigung zur Schaumbildung schwer zu destillieren. Am zweckmäßigsten erwies sich die Fraktionierung über einen Destillieraufsatz nach Vigreux mit Claisenbrücke, in die eine Kapillare zur Zerstörung der sich bildenden Schaumbblasen eingesetzt war. Zwischen 92–150° (18 Torr) gingen 59 g Vorlauf, zur Hauptsache n-Caprinsäure, über, dem zwischen 171–173° 90,4 g (= 88% d. Th.) 6-(n-Caproyl)-3-methylphenol folgten. Schmelzp. 20–21° nach dem Umkristallisieren aus Äthanol in einer Kältemischung.

Die vermutliche p-Verbindung konnte aus dem Destillationsrückstand nur in Spuren isoliert werden: Laugenlösliche, farblose Kristalle; Schmelzp. unscharf bei 72°.

C. E. Coulthard, J. Marshall und F. L. Pyman¹⁹⁾ fanden den Schmelzpunkt des 6-(n-Caproyl)-3-methylphenols bei 23–24°.

5. Isovaleriansäure:

10,8 g (= $\frac{1}{10}$ Mol) m-Kresol wurden in 20,4 g (= $\frac{2}{10}$ Mol) Isovaleriansäure gelöst und mit BF_3 gesättigt (Aufnahme: 20,5 g). Nach 2stündigem Erwärmen auf 70° wurde gemäß II,1 aufgearbeitet. Bei der fraktionierten Destillation erhielt man im Vorlauf 3,1 g (= 16,2% d. Th.) 3-Methylphenylisovalerat, Sdp.₁₇ 82–84°. Dann folgten zwischen 152–156° (18 Torr) 15 g (= 78% d. Th.) 6-Isovaleryl-3-methylphenol als farblose Flüssigkeit. Dieses Phenol kristallisierte nicht in einer Kältemischung. Seine wäßrig-alkoholische Lösung färbte sich mit Eisen(III)chlorid weinrot. Es war in verdünnten Laugen unter schwacher Gelbfärbung gut löslich!

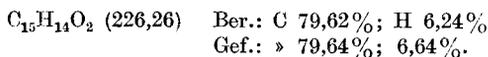


¹⁹⁾ J. chem. Soc. [London] 288 (1930).

Die p-Verbindung fiel unter vorstehenden Versuchsbedingungen nicht an. *J. A. Einhorn*²⁰⁾ fand den Siedep. des 3-Methylphenyl-isovalerats bei 185° (750 Torr.).

6. Mit Phenylessigsäure:

Eine 80° warme Lösung von 10,8 g (= $\frac{1}{10}$ Mol) m-Kresol in 16,4 g (= $\frac{1}{10}$ Mol + 20%) Phenylessigsäure wurde mit Borfluorid gesättigt (Aufnahme: 13,3 g). Nach 2stündigem Erwärmen auf 90° wurde gemäß II,1 aufgearbeitet. Bei der fraktionierten Destillation gingen zwischen 170–175° (4 Torr) 20 g (= 88,5% d. Th.) 6-Phenylacetyl-3-methylphenol über, das in einer Kältemischung nur langsam zur Kristallisation gebracht werden konnte; Schmelzpunkt nach dem Abpressen auf Ton 32–33°. Das Phenol war in verdünnten Laugen unter Gelbfärbung löslich; seine wäßrig-alkoholische Lösung färbte sich mit Eisen(III)chloridlösung dunkelrot.



Aus dem im Kolben verbliebenen braunen Rückstand konnten durch zweimaliges Umkristallisieren aus heißem Benzol 0,7 g (= 3,1% d. Th.) 4-Phenylacetyl-3-methylphenol vom Schmelzp. 138–139° isoliert werden. *E. Blau*²¹⁾ fand den Schmelzpunkt bei 142°.

Die Wiederholung vorstehenden Versuches mit einem Überschuß von 100% Phenylessigsäure ergab 93% d. Th. 6-Phenylacetyl-3-methylphenol.

7. Mit Benzoesäure:

Eine Lösung von 32,4 g (= $\frac{3}{10}$ Mol) m-Kresol in 47,7 g (= $\frac{3}{10}$ Mol + 30%) geschmolzener Benzoesäure nahm bei 130° 37 g BF_3 auf. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im zugeschmolzenen Einschlußrohr 2 Stunden auf 160° erhitzt. Das Einschmelzrohr war von einem kleinen Stahlmantel umgeben*). Das Reaktionsgemisch erstarrte nach dem Abkühlen zu einem dunkelbraunen, sehr harten Kristallblock, der im Mörser zerstoßen werden mußte. Bei der Aufarbeitung gemäß II,1 erhielt man 60 g (= 94% d. Th.) 6-Benzoyl-3-methylphenol vom Schmelzp. 61°. Durch Umkristallisieren aus Äthanol konnte der Schmelzpunkt der leicht gelblichen Kristalle auf 62,5° erhöht werden. *E. H. Cox*²²⁾ fand den Schmp. 63°.

Das bekannte p-Benzoyl-m-kresol vom Schmp. 129° wurde unter den gewählten Versuchsbedingungen auch nicht in Spuren erhalten.

8. Mit 4-Chlorbenzoesäure:

15,6 g (= $\frac{1}{10}$ Mol) 4-Chlorbenzoesäure wurden in 86,4 g (= $\frac{8}{10}$ Mol) m-Kresol suspendiert, auf 150° erwärmt und BF_3 eingeleitet. Nach 20minütigem Einleiten wurde die Suspension durchsichtig und färbte sich bräunlich. Bis zur Sättigung wurden 21,4 g BF_3 verbraucht. Das zugeschmolzene Einschlußrohr erhitzte man dann 2 Stunden auf 160°. Nach dem Erkalten wurde das kristalline Reaktionsgemisch mit Natriumazetatlösung zersetzt und mit Äther extrahiert. Die ätherische Schicht wusch man mit Natriumhydrogenkarbonatlösung säurefrei, trocknete sie kurz über Kalziumchlorid, verdampfte den Äther und destillierte das überschüssige m-Kresol (K_{p17} 99°) ab. Hierbei wurde das nicht verbrauchte m-Kresol nahezu quantitativ zurückgewonnen. Der verbliebene Rückstand wurde aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert und ergab 17,3 g

*) Das Öffnen des Rohres nach Abkühlen auf Zimmertemperatur muß sehr vorsichtig erfolgen, da bei mehreren Versuchen im Rohr ein beträchtlicher Druck herrschte!

²⁰⁾ Chem. Zbl. 1915 II, 739.

²¹⁾ Mh. Chem. 26, 1163 (1905).

²²⁾ J. Amer. chem. Soc. 49, 1029 (1927).

(= 70,3% d. Th.) 6-(4-Chlorbenzoyl)-3-methylphenol: Farblose Kristalle vom Schmp. 81,5°, die sich in verdünnter Natronlauge unter Gelbfärbung lösten. Die wäßrig-alkoholische Lösung des Phenols färbte sich mit Eisen(III)chlorid weinrot! Bei einem Versuch, das 6-(4-Chlorbenzoyl)-3-methylphenol bei 1 Torr zu destillieren, trat völlige Verharzung ein. Die p-Verbindung fiel auch nicht in Spuren an.

$C_{14}H_{11}O_2Cl$ (246,69) 23,959 mg Substanz: 4,81 cm³ n/50 AgNO₃-Lösung.
Ber.: Cl 14,37% Gef.: Cl 14,22%.

9. Mit 4-Methoxybenzoesäure (Anissäure):

In eine 150° warme Schmelze von 10,8 g (= 1/10 Mol) m-Kresol und 18,2 g (= 1/10 Mol + 20%) Anissäure wurde BF₃ bis zur Sättigung eingeleitet (Aufnahme: 11 g). Anschließend wurde das Einschmelzrohr noch 1 Stunde auf 160° erhitzt. Bei der Aufarbeitung gemäß II, 1 erhielt man 19,6 g (= 81% d. Th.) 6-(4-Methoxybenzoyl)-3-methylphenol vom Schmp. 93–94°. Durch Umkristallisieren aus Äthanol konnte der Schmp. auf 96 bis 97° erhöht werden. Die schwach gelblichen Kristalle lösten sich unter Gelbfärbung in verdünnten Laugen; ihre wäßrig-alkoholische Lösung färbte sich mit Eisen(III)-chlorid-Lösung weinrot!

$C_{15}H_{14}O_3$ (242,26) Ber.: C 74,36%; H 5,83%
Gef.: » 74,47%; » 6,26%.

Die p-Verbindung konnte bei diesem Versuch nicht isoliert werden. Eine Entmethylierung der Äthergruppe durch das Borfluorid wurde trotz der hohen Temperaturen und Verwendung eines Einschmelzrohres nicht beobachtet.

10. Mit 4-Oxybenzoesäure:

Eine 115° warme Suspension von 13,8 g (= 1/10 Mol) 4-Oxybenzoesäure in 54 g (= 5/10 Mol) m-Kresol wurde mit Borfluorid gesättigt (Aufnahme: 17 g). Das Einschmelzrohr erwärmte man 3 Stunden auf 150° und arbeitete dann gemäß Beispiel II, 8 auf. Bei der Destillation im Ölpumpenvakuum erhielt man 20 g gelbgrüner Kristalle, die aus Toluol umkristallisiert wurden. Das 6-(4-Oxybenzoyl)-3-methylphenol stellte schwach gelbliche Kristalle vom Schmelzpt. 148–149° dar. Sie waren unter Gelbfärbung in 15%iger Natronlauge gut löslich. Ihre wäßrig-alkoholische Lösung färbte sich mit Eisen(III)chlorid braunrot! Ausbeute nach dem Umkristallisieren 15,5 g (= 68% d. Th.). Die p-Verbindung wurde auch nicht in Spuren erhalten.

$C_{14}H_{12}O_3$ (228,24) Ber.: C 73,67%; H 5,30%
Gef.: » 73,55%; » 5,59%

III. Umsetzungen von 3,5-Dimethylphenol (symm. m-Xylenol) mit Karbonsäuren

Die Acylierungen des symm. m-Xylenols mit Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Caprylsäure und Caprinsäure erfolgten gemäß Beispiel II, 1, jedoch wurde beim Einleiten des Borfluorids das Reaktionsgemisch auf 60–70° erwärmt. Bemerkenswert war, daß nach Aufnahme von etwa 30 g BF₃ pro 1/5 Mol Xylenol das Reaktionsgemisch zu einer festen Kristallmasse erstarrte.

Bei der üblichen Aufarbeitung erhielten wir ausschließlich die o-Acylphenole als gut kristallisierende Verbindungen, die sämtlich leicht gelb gefärbt waren. Die entsprechenden p-Verbindungen konnten auch nicht in Spuren isoliert werden.

Eine Übersicht über die Ausbeuten und die physikalischen Konstanten ergibt die Tabelle 7.

Tabelle 7
2-Acyl-3,5-dimethylphenole

Acyl-	Siedepunkt	Torr	Schmelzpunkt	Ausbeute
1. Acetyl-	140,5—141,5°	15	62° ²³⁾	92,8%
2. Propionyl-	151,0—151,5°	15	78° ²⁴⁾	90,2%
3. Butyryl-	157,5—158,0°	15	60° ²⁵⁾	85,0%
4. Octyl-yl-	199,0—199,5°	15	22° ²⁶⁾	91,0%
5. Decyl-yl-	182,0—183,0°	1	33° ²⁷⁾	86,0%

Die o-Acylxylenole 1—3 waren im Gegensatz zu den Verbindungen 4 und 5 in stark verdünnten Laugen klar löslich. Nur die alkoholische Lösung des Acetylxylenols färbte sich mit Eisen(III)chloridlösung rotviolett, während die übrigen Phenolketone der Tabelle 7 hellbraune bis braungrüne Färbungen ergaben.

6. 2-Isobutyryl-3,5-dimethylphenol:

12,2 g (= $\frac{1}{10}$ Mol) symm. m-Xylenol wurden in 65° warmer Isobuttersäure (17,6 g = $\frac{2}{10}$ Mol) gelöst und bei dieser Temperatur mit Borfluorid gesättigt (Aufnahme: 19,1 g). Nach dem Zerschmelzen des Einschlußrohres erwärmte man das Reaktionsgemisch 1 Stunde auf 95°. Im Gegensatz zu den vorstehenden Umsetzungen mit unverzweigten Fettsäuren wurde weder nach dem Sättigen noch nach dem Erwärmen ein kristalliner Borfluoridkomplex erhalten. Das dunkelrote, flüssige Reaktionsgemisch wurde gemäß II,1 aufgearbeitet und ergab bei der fraktionierten Destillation nach 4 g Vorlauf 12,1 g (= 63% d. Th.) 2-Isobutyryl-3,5-dimethylphenol vom Siedep. ₁₈ 155—158° und vom Schmelzpt. 90°. Durch Umkristallisieren aus Petroläther konnte der Schmelzpunkt auf 93° erhöht werden: Farblose (!) Kristalle, die auch in überschüssiger 15%iger Natronlauge gut löslich waren. Die alkoholische Lösung färbte sich mit Eisen(III)chlorid orange. *K. v. Auwers*²⁸⁾ gibt den Schmelzpt. 93—94° an.

7. 2-Benzoyl-3,5-dimethylphenol:

Eine 130° warme Schmelze von 12,2 g (= $\frac{1}{10}$ Mol) symm. m-Xylenol und 15,8 g (= $\frac{1}{10}$ Mol + 30%) Benzoesäure wurde mit Borfluorid gesättigt und anschließend im Einschmelzrohr zwei Stunden auf 160° erwärmt. Bei der Aufarbeitung gemäß II,1 wurde der nach dem Abdunsten des Äthers verbliebene Rückstand aus Benzol unter Zusatz von wenig Petroläther umkristallisiert. Man erhielt 13,2 g (= 58,5% d. Th.) 2-Benzoyl-3,5-dimethylphenol vom Schmelzpt. 142°. *G. Wittig, A. Oppermann* und *K. Faber*²⁹⁾ fanden den Schmelzpt. 139—140°. Mit Eisen(III)chlorid färbte sich die alkoholische Lösung braungrün.

IV. Umsetzungen des 2-Methyl- bzw. 2,5-Dimethylphenols mit Karbonsäuren

1. 4-(n-Butyryl)-2-methylphenol:

Eine Lösung von 21,6 g (= $\frac{1}{5}$ Mol) o-Kresol in 35,2 g (= $\frac{2}{5}$ Mol) n-Buttersäure verbrauchte bis zur Sättigung 36 g Borfluorid. Die Aufarbeitung in der üblichen Weise (II,1) führte zu 29,9 g (= 84% d. Th.) 4-(n-Butyryl)-2-methylphenol, das in Übereinstimmung

²³⁾ *K. v. Auwers* fand den Schmelzpt. 57—58° [Ber. dtsch. chem. Ges. 48, 93 (1915)].

²⁴⁾ *G. Baddeley* fand den gleichen Schmelzpunkt (J. chem. Soc. [London] 1943, 273).

²⁵⁾ *K. v. Auwers* gibt an: 58—59° [Liebigs Ann. Chem. 421, 80 (1920)].

²⁶⁾ C₁₆H₂₄O₂ (248,35) Ber.: C 77,37%; H 9,74%.

Gef.: » 77,13%; » 9,46%.

²⁷⁾ C₁₈H₂₈O₂ (282,24) Ber.: C 78,21%; H 10,21%.

Gef.: » 78,63%; » 10,18%.

²⁸⁾ Liebigs Ann. Chem. 421, 75 (1920).

²⁹⁾ Chem. Zbl. 1941 I, 3352.

mit den Angaben der Literatur³⁰⁾ einen Schmelzpt. von 130° zeigte. Das isomere 6-(n-Butyryl)-2-methylphenol fiel bei dem Versuch nicht an.

2. 4-Acetyl-2,5-dimethylphenol:

Eine Lösung von 12,2 g (= $\frac{1}{10}$ Mol) 2,5-Dimethylphenol in 12 g (= $\frac{2}{10}$ Mol) Eisessig wurde bei 70° mit Borfluorid gesättigt (Aufnahme: 19 g), und anschließend 2 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Das leuchtendrote, flüssige Reaktionsgemisch ging beim Zersetzen mit Natriumazetatlösung in einen weißen Kristallbrei über. Bei der Aufarbeitung gemäß II,1 hinterblieben beim Abdunsten des Lösungsmittels farblose Kristalle, die bei 129–130° schmolzen. Durch Umkristallisieren aus Toluol konnte der Schmelzpunkt ohne nennenswerte Verluste auf 131–132° erhöht werden. Die Ausbeute an 4-Acetyl-2,5-dimethylphenol betrug 15,5 g (= 94,5% d. Th.). *K. v. Auwers, H. Bundesmann und F. Wieners*³¹⁾ geben den Schmelzpt. 130–131° an.

Das 6-Acetyl-2,5-dimethylphenol konnten wir auch nicht in Spuren nachweisen. Ferner beobachteten wir keine Wanderung der Methylgruppe unter Bildung von 2,4-Dimethyl-6-acetylphenol, wie sie *v. Auwers* und Mitarbeiter³²⁾ bei der Umlagerung des 2,5-Dimethylphenylazetats mittels $AlCl_3$ festgestellt haben.

V. Umsetzungen von Phenol mit Karbonsäuren

Bei allen Kondensationen in dieser Reihe verzichteten wir auf die Isolierung der o-Acylphenole, die sich stets nur in geringen Mengen bildeten.

1. 4-(n-Butyryl)-phenol:

Die Lösung von 28,2 g (= $\frac{3}{10}$ Mol) Phenol in 52,8 g (= $\frac{6}{10}$ Mol) n-Buttersäure nahm bis zur Sättigung 53 g BF_3 auf. Anschließend erwärmten wir das Reaktionsgemisch 2 Stunden auf 70°. Die Aufarbeitung in der beim Beispiel II,1 beschriebenen Weise ergab 39,8 g (= 81% d. Th.) 4-(n-Butyryl)-phenol vom Schmelzpt. 91°. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther konnte der Schmelzpt. auf 93,5° erhöht werden. *G. Sandulesco* und *A. Girard*³³⁾ fanden den Schmelzpunkt bei 91–91,5°.

2. 4-(n-Caproyl)-phenol:

Die Sättigung einer Lösung von 18,8 g (= $\frac{2}{10}$ Mol) Phenol in 46,4 g (= $\frac{4}{10}$ Mol) n-Capronsäure war nach Aufnahme von 32 g BF_3 erreicht. Nach 2stündigem Erwärmen auf 70° wurden bei der üblichen Aufarbeitung (II,1) 25,5 g (= 66,5% d. Th.) 4-(n-Caproyl)-phenol gewonnen. Siedep.₁₅ 211–212°. Der Schmelzpt. der farblosen Kristalle lag nach dem Umkristallisieren aus Xylol/Petroläther bei 61°. *G. Sandulesco* und *A. Girard*³³⁾ geben den gleichen Schmelzpt. an.

3. 4-(n-Dodecylyl)-phenol:

Eine 50° warme Lösung von 9,4 g (= $\frac{1}{10}$ Mol) Phenol in 40 g (= $\frac{2}{10}$ Mol) Laurinsäure wurde mit Borfluorid gesättigt (Aufnahme: 16,7 g) und dann 2 Stunden auf 70° erwärmt. Bei der Aufarbeitung gemäß II,4 wurden als Vorlauf 19,1 g Laurinsäure zurückgewonnen. Als 2. Fraktion folgten 23,2 g (= 84% d. Th.) 4-(n-Dodecylyl)-phenol, das ohne weitere Reinigung einen Schmelzpt. von 71° zeigte. *H. E. Bell* und *J. E. Driver*³⁴⁾ fanden den gleichen Schmelzpt.

4. 4-Isovalerylphenol:

In 20,4 g (= $\frac{2}{10}$ Mol) Isovaleriansäure wurden 9,4 g (= $\frac{1}{10}$ Mol) Phenol gelöst und die Lösung mit BF_3 gesättigt (Aufnahme: 16,8 g). Das olivgrüne zähflüssige Reaktionsgemisch ergab nach 2stündigem Erwärmen auf 70° bei der üblichen Aufarbeitung (II,1)

³⁰⁾ *K. v. Auwers* und *E. Janssen*, Liebigs Ann. Chem. **433**, 58 (1930).

³¹⁾ Liebigs Ann. Chem. **447**, 181 (1926).

³²⁾ Liebigs Ann. Chem. **447**, 164 (1926); vgl. hierzu auch Diss. *D. Kästner*, Marburg 1937, Seite 13.

³³⁾ Bull. Soc. chim. France [4] **47**, 1300–14 (1930).

³⁴⁾ J. chem. Soc. [London] 835 (1940).

10,1 g rohes 4-Isovalerylphenol vom Siedep.₃ 201-202° und Schmelzpt. 90—92°. Durch Umkristallisieren aus Benzol unter Zusatz von wenig Petroläther konnten 9,2 g (= 51,8% d. Th.) reine p-Verbindung vom Schmelzpt. 95—96° erhalten werden. *K. v. Auwers*³⁵⁾ gibt den Schmelzpt. 97—98° an.

5. 4-Phenylacetyl-phenol:

Eine 80° warme Schmelze von 9,4 g (= $\frac{1}{10}$ Mol) Phenol in 17,8 g (= $\frac{1}{10}$ Mol + 30%) Phenylessigsäure benötigte bis zur Sättigung 11,5 g BF_3 . Anschließend wurde das Reaktionsgemisch noch 2 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Zersetzen mit Natriumazetat extrahierte man mit Äther. Die Ätherschicht, die außer 4-Phenylacetylphenol noch Phenylessigsäure und nicht umgesetztes Phenol enthielt, wurde solange mit Kaliumhydrogenkarbonat-Lösung gewaschen, bis das Waschwasser beim Ansäuern klar blieb. Dann wurde der Äther abdestilliert und der Rückstand solange mit Wasserdampf behandelt, bis das Destillat nicht mehr nach Phenol roch. Den Inhalt des Destillationskolbens extrahierte man mit Äther, trocknete die ätherische Schicht über Natriumsulfat, dunstete das Lösungsmittel ab und kristallisierte den Rückstand aus verdünntem Methanol um. Die Ausbeute betrug 18,5 g (= 87,3% d. Th.) 4-Phenylacetylphenol vom Schmelzpt. 142°. *S. Skraup* und *O. Binder*³⁶⁾ fanden den Schmelzpt. 141°.

6. 4-(β -Phenylpropionyl)-phenol:

Die Darstellung und Aufarbeitung dieser Verbindung erfolgte analog dem Beispiel V.5. Die 55° warme Lösung von 9,4 g (= $\frac{1}{10}$ Mol) Phenol in 19,5 g (= $\frac{1}{10}$ Mol + 30%) Hydrozimtsäure, nahm 11,3 g BF_3 auf. Wir erhielten 21,8 g (= 96,5% d. Th.) 4-(β -Phenylpropionyl)-phenol in Form farbloser Nadeln vom Schmelzpt. 69,5°. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Benzol blieb der Schmelzpt. bei 72,5° konstant. *H. Wajahn*³⁷⁾ gibt einen Schmelzpt. von 65° an.

7. 4-Benzoylphenol:

Eine 130° warme Schmelze von 18,8 g (= $\frac{2}{10}$ Mol) Phenol und 31,6 g (= $\frac{2}{10}$ Mol + 30%) Benzoesäure benötigte zur Sättigung 30 g BF_3 . Danach wurde das Reaktionsgemisch noch 1 Stunde bei 100° belassen. Die Aufarbeitung gemäß II,1 ergab 20,6 g (= 52% d. Th.) 4-Benzoylphenol vom Schmelzpt. 134°. *E. Fischer*³⁸⁾ gibt als Schmelzpt. 135° an.

VI. Umlagerung des 3-Methylphenylpropionats mittels Borfluorids

16,4 g (= $\frac{1}{10}$ Mol) 3-Methylphenylpropionat wurden in 7,4 g (= $\frac{1}{10}$ Mol) Propionsäure gelöst und unter Eiskühlung mit Borfluorid gesättigt (Aufnahme: 12 g). Anschließend erwärmte man das flüssige Reaktionsgemisch 2 Stunden auf 70°. Hierbei wandelte es sich in einen gelblichen Kristallbrei um. Bei der Aufarbeitung gemäß II,1 konnten 14,1 g (= 90,5% d. Th.) 6-Propionyl-3-methylphenol vom Schmelzpt. 44° gewonnen werden. Außerdem fielen 1,2 g (= 7,7% d. Th.) der zugehörigen p-Verbindung vom Schmelzpt. 120° an.

VII. Umsetzungen von 4-Methylphenol und 3,4-Dimethylphenol mit Karbonsäuren

1. 2-Acetyl-4-methylphenol:

10,8 g (= $\frac{1}{10}$ Mol) p-Kresol wurden in 12 g (= $\frac{2}{10}$ Mol) Eisessig gelöst und mit Borfluorid gesättigt (Aufnahme: 20,8 g). Das zugeschmolzene Einschmelzrohr wurde dann 2 Stunden auf 70° erwärmt. Nach dem Erkalten war das bis dahin flüssige Reaktionsgemisch zu einer gelben Kristallmasse erstarrt. Die Aufarbeitung gemäß II,1 ergab 14,3 g (= 95% d. Th.) 2-Acetyl-4-methylphenol vom Siedep.₁₃ 118°. Der Schmelzpunkt lag ohne weitere Reinigung sofort bei 49—50°. *K. v. Auwers*³⁹⁾ gibt den Schmelzpt. 50° an.

³⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 3891 (1903).

³⁶⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 1137 (1929).

³⁷⁾ Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **271**, 427 (1933).

³⁸⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 1017 (1909).

³⁹⁾ Liebigs Ann. Chem. **364**, 166 (1909).

2. 2-Propionyl-4-methylphenol:

Eine Lösung von 10,8 g (= $\frac{1}{10}$ Mol) p-Kresol in 14,8 g (= $\frac{2}{10}$ Mol) Propionsäure verbrauchte bis zur Sättigung 18,6 g BF_3 . Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 2 Stunden auf 70° erwärmt und dann gemäß II,1 aufgearbeitet. Hierbei resultierten 13,1 g (= 80% d. Th.) 2-Propionyl-4-methylphenol vom Siedep. ₁₃ 126–128°. *K. v. Auwers*⁴⁰⁾ fand den Siedepunkt bei 22 Torr zwischen 135–140°.

3. 2-Isobutyryl-4-methylphenol:

Die Umsetzung von 10,8 g (= $\frac{1}{10}$ Mol) p-Kresol und 17,6 g (= $\frac{2}{10}$ Mol) frisch destillierter Isobuttersäure erforderte 22 g BF_3 . Nach 2stündigem Erwärmen auf 70° wurde gemäß II,1 aufgearbeitet. Die fraktionierte Destillation ergab nach 4 g Vorlauf 14 g (= 78,7% d. Th.) 2-Isobutyryl-4-methylphenol vom Siedep. ₁₈ 131–132°. *K. v. Auwers*⁴¹⁾ gibt als Siedep. 125° (11 Torr) an. Das Natriumsalz dieses Phenols ist auch in 15%iger Natronlauge unter Gelbfärbung gut löslich.

4. 2-Phenylacetyl-4-methylphenol:

Eine Schmelze von 10,8 g (= $\frac{1}{10}$ Mol) p-Kresol und 17,6 g (= $\frac{1}{10}$ Mol + 30%) Phenyllessigsäure wurde bei 80° mit Borfluorid gesättigt (Aufnahme: 15 g) und anschließend noch 2 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Hierbei wandelte sich die zunächst dunkelbraune Flüssigkeit in einen gelben Kristallbrei um, der gemäß II,1 aufgearbeitet wurde. Hierbei erhielt man 20,1 g (= 89% d. Th.) 2-Phenylacetyl-4-methylphenol vom Siedep. _{0,6} 170°. Das farblose Destillationsprodukt erstarrte beim Einstellen in eine Kältemischung. Die Kristalle zeigten den Schmelzpt. 64°, der durch Umkristallisieren nicht erhöht werden konnte. *P. Vercier, D. Molho* und *C. Mentzer*⁴²⁾ ermittelten den Schmelzpt. bei 63°.

5. 2-(4-Chlorbenzoyl)-4-methylphenol:

7,8 g (= $\frac{1}{20}$ Mol) 4-Chlorbenzoesäure wurden in 32,4 g (= $\frac{6}{20}$ Mol) p-Kresol von 150° suspendiert und bei dieser Temperatur Borfluorid bis zur Sättigung eingeleitet (Aufnahme: 8 g). Anschließend erwärmte man das zugeschmolzene Einschlußrohr 5 Stunden auf 160°. Das rotbraune, sehr zähflüssige Reaktionsgemisch wurde dann gemäß II,8 aufgearbeitet. Hierbei erhielt man 11 g (= 89,5% d. Th.) 2-(4-Chlorbenzoyl)-4-methylphenol vom Schmelzpt. 65°. Durch Umkristallisieren aus Methanol konnte der Schmelzpunkt auf 66–67° erhöht werden. Im Gegensatz zum 6-(4-Chlorbenzoyl)-3-methylphenol war diese Verbindung im Ölpumpenvakuum destillierbar, Siedep. _{0,25} 160–170°. Die schwach gelben Kristalle lösten sich unter Gelbfärbung in verdünnten Laugen. Die alkoholische Lösung färbte sich mit Eisen(III)chlorid rotviolett.

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$ (246,69) 7,006 mg Subst.: 1,45 cm³ n/50 AgNO₃-Lösung
Ber.: Cl 14,37% Gef.: Cl 14,67%

6. 6-Acetyl-3,4-dimethylphenol:

Eine Lösung von 12,2 g (= $\frac{1}{10}$ Mol) 3,4-Dimethylphenol in 12 g (= $\frac{2}{10}$ Mol) Eisessig wurde bei 60° mit BF_3 gesättigt (Aufnahme: 12 g) und anschließend 2 Stunden auf 70° erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgte nach dem Beispiel II,1. Bei der fraktionierten Destillation (18 Torr) erhielt man zwischen 138–143° 4,1 g eines kristallisierenden Vorlaufes, aus dem durch Umkristallisieren aus Methanol 3,9 g 6-Acetyl-3,4-dimethylphenol vom Schmelzpt. 68–69° gewonnen werden konnten. Die Hauptmenge (9,2 g) dieses Phenolderivats lag in der 2. Fraktion vom Siedep. ₁₈ 143–144° und Schmelzpt. 71° vor. Gesamtausbeute 13,1 g (= 80% d. Th.). *K. v. Auwers, H. Bundesmann* und *F. Wieners*⁴³⁾ fanden den gleichen Schmelzpt. Die Verbindung bildete ein in überschüssiger Lauge relativ leicht lösliches Natriumsalz.

⁴⁰⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 3892 (1903).

⁴¹⁾ Liebigs Ann. Chem. **408**, 251 (1915).

⁴²⁾ Bull. Soc. chim. France **1253** (1950).

⁴³⁾ Liebigs Ann. Chem. **447**, 176 (1926).