

ridin das Bromketon abgefangen und identifiziert. Wie hier haben wir auch sonst, wenn die Identifizierung des Salzes oder Salzgemisches Schwierigkeiten machte, die „Säurespaltung“ mit Natronlauge zur (substit.) Benzoesäure herangezogen.

3. 330 mg Phenacyl-isochinoliniumbromid erhitzte man mit 2 g *p*-Brom-acetophenon 6 Stdn. auf 180°. Nach Verreiben der Schmelze mit Äther blieben 320 mg Salz, das aus Alkohol den Schmp. 241–242° und einen Misch-Schmp. mit *p*-Brom-phenacyl-isochinoliniumbromid von 241° zeigte. Aus dem Äther-Auszug ließ sich mit Pyridin noch ein wenig *p*-Bromphenacyl-pyridiniumbromid vom Schmp. 231° gewinnen; Gesamtausbeute 78% d. Theorie.

4. 110 mg Phenacyl-[3-brom-chinolinium]-bromid wurden mit 2 g (10 mMol) *p*-Brom-acetophenon 6 Stdn. auf 150° erhitzt. Die Aufarbeitung ergab nur 3% an *p*-Brom-phenacyl-[3-brom-chinolinium]-bromid vom Schmp. 247°.

5. 660 mg *m*-Nitro-phenacyl-pyridiniumbromid erhitzte man mit 7 g (20 mMol) *p*-Methyl-acetophenon 1 Stde. auf 200°, weiter 1/2 Stde. auf 280°. Nach Aufarbeiten isolierte man 25% d.Th. an *p*-Methylphenacyl-pyridiniumbromid vom Schmp. 205°; Schmp. der *p*-Toluylsäure daraus 178°.

6. 250 mg Acetonyl-[2-chlor-pyridinium]-bromid und 1.65 g (10 mMol) *p*-Nitro-acetophenon wurden in 2 ccm Propionsäure 1 3/4 Stdn. gekocht. Der Ätherauszug wurde mit Pyridin erwärmt und lieferte 180 mg (56% d.Th.) an *p*-Nitro-phenacyl-pyridiniumbromid vom Schmp. und Misch-Schmp. 252°.

7. 200 mg Phenacyl-benzothiazoliumbromid und 1.2 g *p*-Brom-acetophenon (10 mMol) wurden mit 3 ccm Propionsäure gekocht. Äther hinterließ etwas Ausgangsstoff und gab nach Behandeln mit Pyridin 38% d.Th. an *p*-Brom-phenacyl-pyridiniumbromid vom Schmp. und Misch-Schmp. 230°.

## 258. Fritz Kröhnke und Konrad Ellegast: Selektives Bromieren von Methylketonen und Bromierungen mit Bromketonen

[Aus dem Forschungsinstitut der Dr. A. Wander A.G., Säckingen (Baden)]

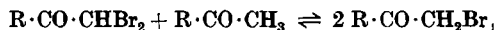
(Eingegangen am 10. Oktober 1953)

Mit  $\omega$ -Tribrom-acetophenon können einige spezifische Bromierungen erfolgreich durchgeführt werden. — Die Arbeit beschäftigt sich ferner mit der selektiven Bromierung von fettaromatischen Ketonen und dem Gleichgewicht bei der Bromierung von Methylketonen.

Die Erscheinung der Umphenacylierung<sup>1)</sup> hat uns zu neuen Versuchen veranlaßt, mit Bromketonen spezifische Bromierungen auszuführen. Wirkliche präparative Vorteile haben sich dabei indessen nur in wenigen Fällen ergeben. Wir können aber nunmehr eine frühere Arbeit über die Bromierung von Methylketonen<sup>2)</sup> ergänzen und weiterhin zeigen, wie man Methylketone manchmal selektiv bromieren kann.

### I. Das Gleichgewicht bei der Bromierung von Methylketonen

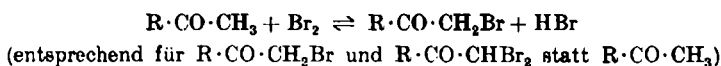
F. Kröhnke fand<sup>2)</sup>, daß sich Methylketone thermisch (bei 100°) auch bei Abwesenheit von Bromwasserstoff mit Di- und Tribrom-methylketonen „proportionieren“:



<sup>1)</sup> Siehe voranstehende Arbeit von F. Kröhnke u. K. Ellegast.

<sup>2)</sup> F. Kröhnke, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 921 [1936].

ferner und vor allem, daß die Bromierung von Methylketonen und  $\omega$ -Brommethylketonen eine Gleichgewichtsreaktion ist:



Das hat zur Folge, daß eine quantitative Bromierung prinzipiell nicht möglich ist, auch nicht, wenn man die Bromwasserstoffsäure, etwa mit Kaliumacetat, entfernt<sup>3)</sup>.

Übrigens führt auch die Monochlorierung von Acetophenon teilweise zu  $\omega$ -Dichlor-acetophenon, das sich hier aber nicht mit dem vorhandenen Acetophenon proportioniert<sup>4)</sup>. Die Erklärung für das Fortschreiten über die Monohalogenstufe hinaus liegt, wie bei den Bromierungen<sup>5)</sup>, offenbar darin, daß unmittelbar nach der Aufnahme von 1 Mol Halogen ein aktiviertes Monohalogenketon (Enolform?) vorliegt, das nun viel leichter als das fertige Monohalogenketon ein weiteres Mol. Halogen aufnehmen kann ( $\omega$ -Brom-acetophenon wird deutlich langsamer bromiert als Acetophenon). Nur so ist es wohl zu erklären, daß Acetophenon, besonders bei Zusatz von Kaliumacetat, mit 1 Mol. Brom reichlich  $\omega$ -Dibrom-acetophenon entstehen läßt, und ebenso, daß etwa das Aceton mit 2 Moll. Brom zumindest zum großen Teil über das *asymm.* Dibrom-aceton hinweg zum *symm.* Dibrom-aceton bromiert wird<sup>6)</sup>. Sinngemäß entsteht beim Bromieren von Acetophenon mit 2 Moll. Brom auch  $\omega$ -Tribrom-acetophenon und aus Aceton mit 2 sowie 3 Moll. Brom viel *asymm.* Tribrom- bzw. Tetrabrom-aceton<sup>7)</sup>.

Die Lage des Gleichgewichts ist von der Natur des Lösungsmittels und der Bromwasserstoff-Konzentration wenig abhängig; sie wird auch von der Temperatur — innerhalb der Grenzen, in denen solche Bromierungen vorgenommen werden — wenig beeinflußt. Sie ändert sich aber etwas mit der Natur des Methylketons. So werden *p*-Jod-acetophenon in Chloroform bei 20° von 1 Mol. Brom zu 62% monobromiert, *m*-Nitro-acetophenon aber, sowie 3-Acetyl-phenanthren<sup>8)</sup> zu 85%, 2,4-Dichlor-acetophenon wohl zu fast 90%. Die Werte für andere untersuchte, fettaromatische Ketone liegen dazwischen, meist aber bei etwa 80%. Wir verzichten auf die eingehende Beschreibung unserer Bestimmungsmethode<sup>2)</sup>, weil es sicher möglich sein wird, das „Bromierungsgleichgewicht“ auf optischem Wege schneller und genauer zu bestimmen.

## II. Selektive Bromierungen

Beim Bromieren von 4-Methoxy-acetophenon ohne besondere Vorsicht entsteht stets auch kernbromierte Substanz. Man kann allerdings die Kernbromierung durch langsame Zugabe des mit Eisessig verdünnten Broms ver-

<sup>3)</sup> Bromierungen i. Ggw. von Kaliumchlorat nach J. R. Catch et al., J. chem. Soc. [London] 1948, 272, sind in dieser Hinsicht noch nicht untersucht.

<sup>4)</sup> F. Kröhnke, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 932 [1936].

<sup>5)</sup> F. Kröhnke, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 925—928 [1936].

<sup>6)</sup> F. Kröhnke u. O. Lüderitz, Chem. Ber. 88, 63 [1950]; vergl. dazu E. D. Hughes, W. B. Watson u. E. D. Yates, J. chem. Soc. [London] 1931, 3318.

<sup>7)</sup> Vergl. z. B. F. Weygand u. V. Schmied-Kowarzik, Chem. Ber. 82, 335 [1949].

<sup>8)</sup> 2-Acetyl-phenanthren scheint bei der Einwirkung von 1 Mol. Brom besonders viel  $\omega$ -Dibrom-Verbindung entstehen zu lassen.

meiden<sup>9)</sup>; man erhält dann die  $\omega$ -bromierte Verbindung in einer Ausbeute von 74% d. Th. neben der  $\omega$ -Dibrom-Verbindung und einer ihr gleichmolaren Menge an unverändertem Keton. Fängt man den Aktivator der Seitenkettenbromierung, die Bromwasserstoffsäure, mit Kaliumacetat in Eisessig ab, so erhält man bei 20°, auch bei Anwendung eines Brom-Überschusses (mit molaren Mengen Brom geht die Reaktion zu langsam zu Ende), in 95-proz. Ausbeute das 3-Brom-4-methoxy-acetophenon<sup>10)</sup>. Man kann hier also durch die Auswahl der Reaktionsbedingungen selektiv bromieren. Bei den Oxy-acetophenonen, z. B. *p*-Oxy-acetophenon, ist es schwerer möglich, in präparativ befriedigender Weise nur die Methyl-Gruppe vom Brom angreifen zu lassen.

Allgemein gilt: Bromierungen in der Seitenkette von Methyl- und Methylen-ketonen werden begünstigt durch tropfenweise Zugabe von Brom zur verdünnten, gekühlten Lösung des Ketons in Eisessig und durch die Anwesenheit von Bromwasserstoffsäure. Diese kann man entweder durch Zugabe einer geringen Brommenge und Erhitzen zu Anfang der Operation entstehen lassen<sup>11)</sup> oder als konz. Bromwasserstoffsäure (weniger gut Chlorwasserstoffsäure) hinzugeben;  $\text{AlBr}_3$  ( $\text{AlCl}_3$ ), oft auch UV-Licht begünstigen ebenfalls die  $\omega$ -Bromierung. Immer sind neben der Monobrom-Verbindung auch  $\omega$ -Dibrom-Verbindung und eine ihr gleichmolare Menge an unverändertem Keton vorhanden. — Kernbromierungen werden begünstigt durch Abfangen der entstehenden Bromwasserstoffsäure mit Kaliumacetat.

Die durch die Gleichgewichtsbeziehung (S. 1557 unten) zum Ausdruck kommende Reduzierbarkeit von Promketonen durch Bromwasserstoffsäure hatte F. Kröhnke und H. Timmler<sup>12)</sup> veranlaßt, deren reduzierende bzw. disproportionierende Wirkungen näher zu studieren; sie fanden dabei unter anderem, daß die  $\alpha$ - $\gamma$ -Wanderung des Broms im Acetessigester usw. sich zwanglos durch sie erklären läßt<sup>13)</sup>. Es hat sich nun herausgestellt, daß bereits vor langer Zeit R. Robinson die gleiche Erklärung gegeben hat. Seine Arbeit<sup>14)</sup> ist in späteren Zusammenstellungen über dieses Gebiet<sup>15)</sup> nicht erwähnt und auch anderen Forschern<sup>16)</sup> entgangen. Die wichtigen Arbeiten von R. Robinson und A. Lapworth sind — unseres Wissens erstmals — bei M. S. Newman<sup>17)</sup> zitiert.

<sup>9)</sup> So haben kürzlich auch Ng. Ph. Buu-Hoi und Mitarbb., J. chem. Soc. [London] 1951, 256, das  $\omega$ -Brom-*p*-methoxy-acetophenon gewonnen. — R. W. Bost u. C. A. Howe, J. Amer. chem. Soc. 73, 5864 [1951], erhalten  $\omega$ -Brom-2,5-dimethoxy-acetophenon aus dem Keton in Äther mit etwas  $\text{AlCl}_3$  durch tropfenweise Bromzugabe bei 0°; Ausb. 67% d. Th.

<sup>10)</sup> Vergl. dagegen C. Weygand, „Organ.-Chem. Experimentierkunst“, II. Aufl., J. A. Barth, Leipzig 1948, S. 220: „Die Kernhalogenierung der fettaromatischen Ketone ist nicht möglich“.

<sup>11)</sup> „Reaktion durch Animpfen“; bei ihr gelangt kein Wasser in das Reaktionsgut: F. Kröhnke, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 931 [1936].

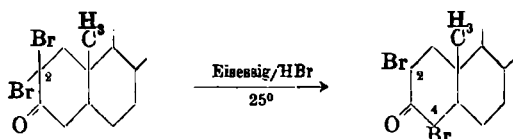
<sup>12)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 614, 1140 [1936]; F. Kröhnke, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 921 [1936]. <sup>13)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 616 [1936].

<sup>14)</sup> R. Robinson, Annu. Rep. Chem. Soc. 1922, 100; vergl. auch A. Lapworth, Mem. Proc. Manchester lit. philos. Soc. 64ii, 8 [1920]. — Hrn. Dozent Dr. J. Teuber habe ich für seine Hilfe beim Auffinden dieser Literaturstelle zu danken.

<sup>15)</sup> R. Altschul u. P. D. Bartlett, J. org. Chemistry 5, 623 [1940]; Ph. Fresenius, Angew. Chem. 64, 470 [1952]; M. Tishler, Thesis, Harvard 1934, Cambridge (Mass.).

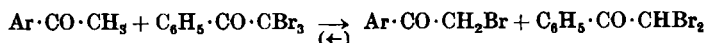
<sup>16)</sup> z. B. T. Fjäder, Acta chem. Fenn. 6, 60 [1933], Ref. C. 1933 II, 51; A. Becker, Helv. chim. Acta 32, 1114, 1584 [1949]; E. B. Reid, R. B. Fortenbaugh u. H. R. Patterson, J. org. Chemistry 15, 572 [1950]; E. J. Corey, J. Amer. chem. Soc. 75, 3298 [1953]. <sup>17)</sup> M. S. Newman, J. Amer. chem. Soc. 73, 4993 [1951].

Der  $\alpha$ - $\gamma$ -Wanderung des Broms in 1.3-Diketonen kann man gelegentliche Beobachtungen aus anderen Gebieten angliedern, die die gleiche Erklärung verlangen dürften; so den Befund von H. H. Inhoffen und G. Zühlsdorff<sup>18)</sup>, daß gewisse 2.2-Dibrom-steroid-3-ketone durch Eisessig-Bromwasserstoff schon bei 25° in 2.4-Dibrom-steroid-3-ketone übergehen:



### III. Bromierungen mit Bromketonen

Für Bromierungen mit Bromketonen war vor allem an das  $\omega$ -Tribrom-acetophenon zu denken. Dieses leicht darstellbare<sup>4)</sup> Bromketon vermag etwa *p*-Brom- und *p*-Nitro-acetophenon mit Ausbeuten von 80–90% d.Th. in  $\omega$ -Stellung zu bromieren, wenn man die Komponenten – stets im Mol-Verhältnis 1:1 – ohne Lösungsmittel auf dem Wasserbad  $\frac{1}{2}$  Stde. miteinander erwärmt; es geht dabei selbst in  $\omega$ -Dibrom-acetophenon über:



Hier und in den anderen Fällen wurde das  $\omega$ -Brom-keton als Pyridinium-Salz gewonnen, weil es so am leichtesten vom Dibromketon abtrennbar ist, das mit Pyridin viel langsamer reagiert. Interessanter ist es schon, daß auch das 4-Methoxy- $\omega$ -brom-acetophenon so in 86% d.Th. (als Pyridinium-salz) gewinnbar ist.

Einen wirklichen Fortschritt bedeutet das Bromieren mit Tribrom-acetophenon bei der Bromierung von 2.4-Dimethoxy-acetophenon und vor allem bei der von Polynitro-toluolen, die bei dem bisher wohl besten Verfahren der  $\omega$ -Bromierung von Toluolen – in Kohlenstofftetrachlorid/Wasser mit Brom im UV-Licht – stets überwiegend kernbromierte Verbindung bzw. Brom-anthranilsäuren entstehen lassen. Freilich haben wir die Reaktionsprodukte als Pyridiniumsalze isoliert, weil andernfalls die Trennung schwierig ist<sup>19)</sup>. So liefert das 2.4.6-Trinitro-toluol bei 6stdg. Erhitzen mit  $\omega$ -Tribrom-acetophenon auf 160° 54% d.Th. an Trinitro-benzylbromid<sup>20)</sup> (als Pyridinium-salz); das bisher nicht beschriebene 3.5-Dinitro-benzylbromid entsteht bei 100° in 5 Stdn. zu 68% d.Theorie. Die Reaktionsdauer ließ sich – allerdings nur bei den Toluolen – beträchtlich, die Temperatur etwas (auf etwa 140°) herabsetzen durch Zusatz von 2–10 Mol-Prozent an Dibenzoylperoxyd, wobei die Ausbeuten eher noch besser waren.

<sup>18)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 76, 233 [1943]; s. auch J. M. Heilbron und Mitarbb., J. chem. Soc. [London] 1937, 801; C. Djerassi u. C. R. Scholz, J. Amer. chem. Soc. 69, 2404 [1947]; E. J. Corey, J. Amer. chem. Soc. 75, 3298 [1953].

<sup>19)</sup> Die Trennung durch Hochvak.-Destillation wurde nicht versucht.

<sup>20)</sup> K. L. Ganguly, Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 711 [1925].

Tafel. Bromierungen mit  $\omega$ -Tribrom-acetophenon

Nr.	Bromierte Verbindung	Reakt.-Temp.	Dauer Stdn.	Isoliertes Pyridinium-bromid	Schmp. im Rohprod.	Ausb. %	Analysen, Bemerkungen, Literatur
1	4-Brom-acetophenon	ca. 85°	1/2	4-Brom-phenacyl-	229°	91	In Eisessig war die Ausbeute bei 85° in 1/2 Stde. 17%
2	4-Nitro-acetophenon	ca. 85°	1/2	4-Nitro-phenacyl-	246° (Zers.)	80	
3	4-Methoxy-acetophenon	ca. 85°	1/4	4-Methoxy-phenacyl-	204°	86	Das Salz kristallisierte erst nach Verreiben mit Aceton
4	2,4-Dimethoxy-acetophenon	100°	4	2,4-Dimethoxy-phenacyl-	219°	62	Bei Zusatz von 2 Mol-% Dibenzoylperoxyd war die Ausb. bei 100° in 2 Stdn. 35%. In Eisessig war die Ausb. bei 108° in 5 Stdn. 12%
5	4-Nitro-toluol	160°	7	4-Nitro-benzyl-	218-219°	71	Bei Zusatz von 10 Mol-% Dibenzoylperoxyd war die Ausbeute in 3 1/2 Stdn. bei 150°: 68%. In Eisessig gelang die Bromierung nicht
6	3,5-Dinitro-toluol	160°	5	3,5-Dinitro-benzyl-	259° (Zers.)	68	$C_{12}H_{10}O_4N_3Br$ (340.1) Ber. C 42.37 H 2.37 N 12.35 Gef. C 41.80 H 3.24 N 12.37
7	2-Chlor-4-nitro-toluol	160°	5	2-Chlor-4-nitro-benzyl-	229°	89	$C_{12}H_{10}O_4N_2ClBr$ (329.6) Ber. C 43.73 H 3.06 N 8.50 Gef. C 43.95 H 3.42 N 8.40
8	2,4,6-Trinitro-toluol	160°	6	2,4,6-Trinitro-benzyl-	173° (Zers.)	54	$C_{12}H_6O_6N_3Br$ (385.1) Ber. C 37.42 H 2.36 N 14.54 Gef. C 37.04 H 2.73 N 14.02 o-Nitro-toluol, 2,4-Dinitro-toluol und o-Nitro-p-chlor-toluol ließen sich nicht bromieren
<b>Bromierungen in Eisessig (als Lösungsmittel)</b>							
9	2,4-Dioxy-acetophenon	ca. 85°	25	Isoliert als 2,4-Dioxy-3,5-dibrom-acetophenon	174°	65	Verfl. Wechsler, Monatsh. Chem. 15, 243 [1894], Schmp. 173-174°



die gesamte Bromwasserstoffsäure einwirken kann, so färbt sich die Lösung zunehmend violettrot (Oxoniumsalz?); beim Schütteln mit Wasser verblaßt die Farbe. Die Ausbeuten waren bei 20°:

in Chloroform (bzw. Eisessig): 50% (28%) 4-Methoxy- $\omega$ -brom-acetophenon (a)  
 12% (16%) 3-Brom-4-methoxy- $\omega$ -brom-acetophenon (b)  
 24% (36%) 4-Methoxy- $\omega,\omega$ -dibrom-acetophenon (c)

Die Menge des etwa entstandenen 3-Brom-4-methoxy-acetophenons wurde nicht ermittelt — (a), (b) und (c) wurden als Pyridiniumsalze isoliert. Deren Trennung erfolgte durch Auskochen des Gemisches mit 50 Tln. Äthanol, wobei die Salze aus (a) und (b) in Lösung gingen; sie ließen sich auf Grund der 6–7 mal größeren Löslichkeit des Salzes aus (a) in Äthanol trennen. — Das aus (c) isolierte Pyridiniumsalz war natürlich<sup>25)</sup> das Methylen-bis-pyridiniumbromid; Schmp. (Zers.) etwa 255°.

4-Methoxy-phenacyl-pyridiniumbromid<sup>26)</sup>, Schmp. 203–204°.

3-Brom-4-methoxy-phenacyl-pyridiniumbromid<sup>26)</sup>, Schmp. 224–225°.

Dibromierung: Verwendet man die 2 Moll. Brom entsprechende Menge in Eisessig oder Chloroform, so scheiden sich anfangs oft schön orangefarbene Kristalle, wohl des Enoldibromids<sup>27)</sup>, ab, die sich an der Luft unter Bromwasserstoff-Abgabe zersetzen. Sie geben mit konz. Salpetersäure eine prachtvoll violette Farbe. Man erhält — in Eisessig nach 30 Min. — etwa 50%  $\omega,\omega$ -Dibrom- und etwa 30% 3. $\omega$ -Dibrom-Verbindung; bei dieser Art der Bromierung entstehen übrigens stets mehr oder weniger Kondensationsprodukte.

Die 3. $\omega$ -Dibrom-Verbindung wird durch Zusatz von Pyridin in Aceton und mehrstündiges Stehenlassen in der Kälte als Pyridiniumsalz abgetrennt; das aus der Mutterlauge gewonnene  $\omega$ -Dibrom-4-methoxy-acetophenon bildet, zweimal aus 3 Tln. Alkohol umgelöst, schiefe Prismen vom Schmp. 93–94°.

$C_9H_8O_2Br_2$  (308) Ber. C 35.07 H 2.59 Br 51.95  $OCH_3$  10.06

Gef. C 35.23 H 2.63 Br 52.00  $OCH_3$  9.83

Kernbromierung des 4-Methoxy-acetophenons: Die Bromierung in Eisessig i. Ggw. von Kaliumacetat liefert — wohl ausschließlich — die kernbromierte Verbindung. Da aber unter diesen Umständen das Brom nur langsam einwirkt, verfährt man folgendermaßen:

3.75 g 4-Methoxy-acetophenon, 5 g entwässertes Kaliumacetat und 8 g (2.5 ccm) Brom in 30 ccm Eisessig bleiben 10 Stdn. bei 20° stehen. Man gießt dann in Wasser, das etwas Bisulfit enthält, und filtriert 5.45 g 3-Brom-4-methoxy-acetophenon (95% d. Th.) in Form farbloser Nadeln ab; aus 10 Tln. Ligroin schmale Blättchen vom Schmp. 87°–88°.

$C_9H_8O_2Br$  (229.1) Ber. C 47.16 H 3.95 Gef. C 46.94 H 4.18

<sup>25)</sup> F. Kröhnke, Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 1387 [1933].

<sup>26)</sup> F. Kröhnke u. W. Heffe, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 874 [1937].

<sup>27)</sup> Vergl. F. L. Hahn, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 1552 [1911].