

4-Methylamino-5-[p-nitro-phenyl]-pyrimidin: 2.35 g *4-Chlor-5-[p-nitro-phenyl]-pyrimidin* und 20 ccm 20-proz. äthanol. *Methylamin-Lösung* werden in einem Bombenrohr 2 Stdn. auf 180° erhitzt, zur Trockne eingengt, der Rückstand mit Chloroform extrahiert, das Chloroform abdestilliert und der Rückstand aus Dioxan unter Zusatz von Petroläther umkristallisiert. Ausb. 1.4 g (60% d. Th.), gelbe Nadeln, Schmp. 208–209°.

$C_{11}H_{10}N_4O_2$ (230.2) Ber. C 57.39 H 4.34 N 24.34 Gef. C 56.94 H 3.80 N 23.89

4-Hydrazino-5-[p-nitro-phenyl]-pyrimidin: 2.4 g *4-Chlor-5-[p-nitro-phenyl]-pyrimidin* und 25 ccm *Hydrazinhydrat* werden erwärmt, bis das Reaktionsgemisch fest ist, dann sofort mit Eiswasser gekühlt, abgesaugt, der Rückstand mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 1.8 g (76% d. Th.), gelbe Nadeln, Schmp. 206°.

$C_{10}H_9N_5O_2$ (231.2) Ber. C 51.94 H 3.89 N 30.30 Gef. C 51.69 H 3.72 N 30.13

5-Phenyl-4-[3.5-dimethyl-pyrazolyl-(1)]-pyrimidin (VII): 1.86 g *4-Hydrazino-5-phenyl-pyrimidin* und 2 ccm *Acetylaceton* werden 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, eingengt, der harzige Rückstand zur Kristallisation 24 Stdn. in den Kühlschrank gestellt und aus Petroläther umkristallisiert. Ausb. 1.55 g (62% d. Th.), Schmp. 83–84°.

$C_{15}H_{14}N_4$ (250.3) Ber. C 72.00 H 5.60 N 22.40 Gef. C 71.75 H 5.58 N 22.61

LEOPOLD HORNER, KARL HEINZ WEBER¹⁾ und WALTER DÜRCKHEIMER

Zur Kenntnis der *o*-Chinone, XIX²⁾

Hydrolysestudien an 2-substituierten 1.3-Dicarbonylverbindungen als Beitrag zum Mechanismus der Purpurogallinbildung

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Mainz

(Eingegangen am 20. April 1961)

Im Anschluß an eine Diskussion der Purpurogallinbildung durch oxydative Verschmelzung von 2 Moll. Pyrogallol wird die Hydrolyseempfindlichkeit 2-substituierter 2-Phenyl-indandione-(1.3) gegen Alkali studiert. Modellverbindungen mit Hydroxyl- und Aminogruppen in 2-Stellung hydrolysieren außerordentlich rasch. Dieses Verhalten stützt die Annahme, daß Purpurogallin über ein Zwischenprodukt der Struktur III gebildet wird.

A. G. PERKIN, R. WILLSTÄTTER, J. A. BARLTROP und besonders R. D. HAWORTH haben an der Strukturaufklärung des Purpurogallins maßgeblichen Anteil³⁾. Der genaue Reaktionsmechanismus der Oxydation von Pyrogallol zum Purpurogallin (I) ist jedoch noch unbekannt. Deutungsversuche von A. CRITCHLOW und R. D. HA-

1) Auszug aus der geplanten Dissertation.

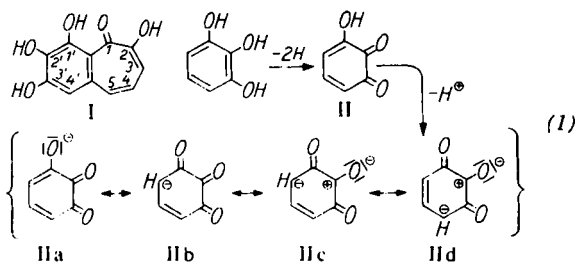
2) XVIII. Mittel.: L. HORNER und S. GÖWECHE, Chem. Ber. 94, 1291 [1961].

3) G. HUBER, Angew. Chem. 63, 501 [1951].

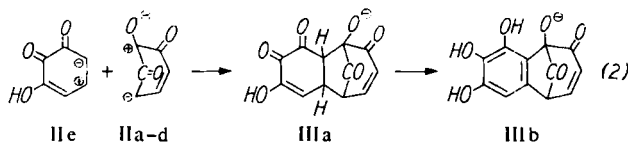
WORTH⁴⁾ sowie M. J. S. DEWAR⁵⁾ haben lediglich spekulativen Charakter. Einen echten Fortschritt bedeutet aber die Beobachtung von J. C. SALFELD⁶⁾, der durch Oxydation von Pyrogallol in absol. Alkohol einen Purpurogallincarbonsäureester erhielt, dessen Estergruppierung er ohne näheren Beweis in Stellung 5 annahm. Wir zeigten, daß diese Annahme zutrifft⁷⁾. Auch ein bereits von SALFELD diskutiertes, im Siebenring mit einer Carbonylgruppe überbrücktes, bis jetzt nicht isoliertes Zwischenprodukt hat einen hohen Grad an Wahrscheinlichkeit, wie wir in der vorliegenden Untersuchung zeigen werden.

MECHANISMUS DER PURPUROGALLINBILDUNG

Es darf als sicher angenommen werden, daß die Umsetzung mit der Oxydation von Pyrogallol zum 3-Hydroxy-*o*-chinon (II) beginnt. Letzteres kann mit Benzolfinsäure abgefangen werden^{7,8)}:



3-Hydroxy-*o*-chinon besitzt als doppelt vinylenhomologe Carbonsäure ein saures Hydroxyl. Das Anion (IIa–d) ist stark durch Mesomerie stabilisiert. Die mittelständige Carbonylgruppe besitzt, bedingt durch die induktive Wirkung der nachbarständigen Carbonylgruppen stark elektrophilen Charakter. Das 1.3-dipolare System, symbolisiert mit IIc und d, reagiert mit einer zweiten Molekel 3-Hydroxy-*o*-chinon als Dipolarophil (Symbol IIe)⁹⁾ zu einem Addukt IIIa, welches durch die anschließende Aromatisierung zu IIIb einem rückläufigen Zerfall in die Komponenten entzogen wird:



Trägt die zur *o*-Chinongruppierung nachbarständige Doppelbindung einen oder zwei Substituenten, so bleibt die Purpurogallinbildung aus⁷⁾, da sich dann das Addukt IIIa nicht mehr aromatisieren kann.

4) J. chem. Soc. [London] 1951, 1318.

5) Chem. and Ind. 12, 28 [1951].

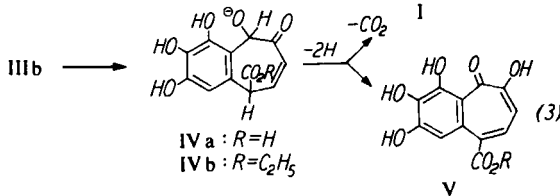
6) Angew. Chem. 69, 723 [1957].

7) L. HORNER und W. DÜRCKHEIMER, Z. Naturforsch. 14b, 743, 744 [1959].

8) L. HORNER und S. GÖWECHE, Chem. Ber. 94, 1267 [1961].

9) R. HUISGEN in der Festschrift des Verbandes der Chemischen Industrie „Zehn Jahre Fonds der Chemie“, S. 73.

Das nicht isolierbare Zwischenprodukt IIIb kann als β -Dicarbonylverbindung hydrolytisch die Brücke öffnen; die entstehende Carbonsäure decarboxyliert als vinylenhomologe Acetessigsäure IVa leicht und bildet unter Mitwirkung einer dritten Molekel *o*-Chinon⁷⁾ (oder unter Verbrauch von zwei Oxydationsäquivalenten) den aromatischen Tropolonring aus.

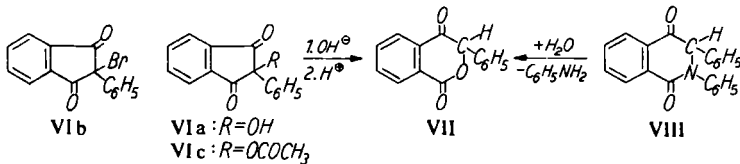


In Gegenwart von Äthanol vollzieht sich eine Alkoholylse, welche über das nicht isolierbare Zwischenprodukt IVb zum stabilen Purpurogallin-carbonsäure-(5)-äthylester (V) führt.

DIE MODELLREAKTION

In vorliegender Untersuchung sollte an geeigneten Modellen geprüft werden, ob und wie leicht sich 2-substituierte 1.3-Dicarbonylverbindungen hydrolytisch spalten lassen. Die in IIIb vorhandenen Strukturmerkmale lassen sich in dem von uns als Modell gewählten 2-Hydroxy-2-phenyl-indandion-(1.3) (VIa) leicht erkennen.

Phthalsäureanhydrid wurde zum Benzaldehyd kondensiert¹⁰⁾ und dieses mit Natriummethylat nach F. NATHANSON¹¹⁾ zum 2-Phenyl-indandion-(1.3) umgelagert. Anschließend Bromierung in Chloroform führt zum 2-Brom-2-phenyl-indandion-(1.3) (VIb)¹¹⁾. Mit Kaliumacetat erhält man 2-Acetoxy-2-phenyl-indandion-(1.3) (VIc), das bei alkalischer Verseifung jedoch nicht den tertiären Alkohol VIa, sondern nach Ansäuern 1.4-Dioxo-3-phenyl-isochroman (VII) liefert.



Erhitzt man aber VIb mehrere Stunden mit alkoholisch-wässriger Silbernitratlösung, so erhält man das gewünschte VIa. Dieses kann mit Acetylchlorid in VIc umgewandelt werden.

Unser 2-Hydroxy-2-phenyl-indandion-(1.3) (VIa) ist nicht identisch mit einem Produkt, welches R. MOUBASHER¹²⁾ aus Triketohydrinden mit Phenylmagnesiumbromid ohne Angabe von Analysenwerten beschrieben hat. Unsere Verbindung reagiert im Gegensatz zu der Verbindung von MOUBASHER nicht mit Diazomethan, wird aber bereits in der Kälte durch verdünnte Alkalien sehr schnell gespalten und liefert beim Ansäuern 1.4-Dioxo-3-phenyl-isochroman (VII). Das IR-Spektrum von VIa zeigt eine sehr scharfe OH-Bande.

¹⁰⁾ Org. Syntheses, Vol. II, 61.

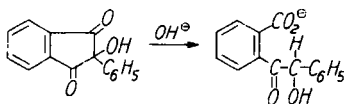
¹¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 26, 2576 [1893].

¹²⁾ J. Amer. chem. Soc. 73, 3245 [1951].

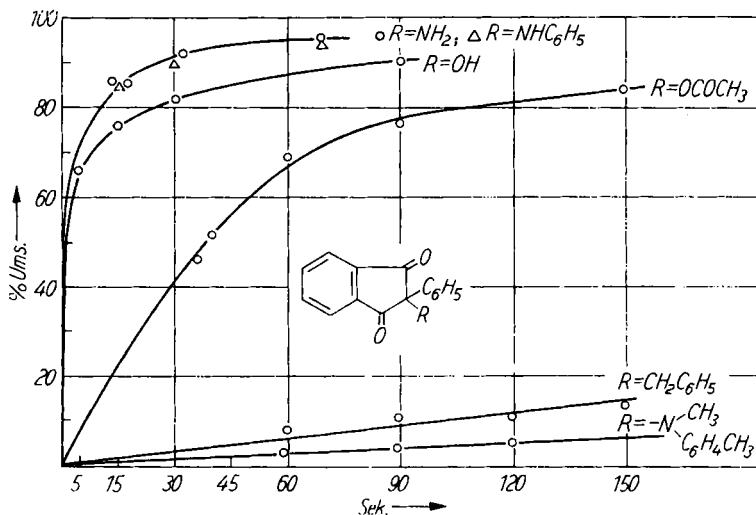
Die Struktur von VII wurde auf einem von G. WANAG und U. WALBE¹³⁾ gewiesenen Weg sichergestellt. Umsetzung von VIb mit Anilin führt über 2-Anilino-2-phenyl-indandion-(1.3)¹¹⁾, welches mit Natriummethylat in 1.4-Dioxo-2.3-diphenyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin (VIII) umgelagert wird¹³⁾, nach Ansäuern zum bekannten 1.4-Dioxo-3-phenyl-isochroman (VII).

Als weitere Modelle für die Hydrolysestudien wurden nach WANAG und WALBE¹³⁾ 2-Amino-2-phenyl-indandion-(1.3) und analog 2-[*N*-Methyl-*o*-toluidino]-2-phenyl-indandion-(1.3) sowie nach E. BRAUN¹⁴⁾ 2-Phenyl-2-benzyl-indandion-(1.3) dargestellt. Die letztgenannte Verbindung wurde bereits von GH. N. GHEORGHIU¹⁵⁾ alkalisch zu α,β -Diphenyl-propioiphenon-*o*-carbonsäure aufgespalten.

Der Hydrolyseverlauf wurde durch Rücktitration des unverbrauchten Alkalis bei Umsetzung der Indandione in Aceton bei 20° mit $n/10$ NaOH bestimmt (siehe Versuchsteil). Beim Umschlagspunkt des Phenolphthaleins wird nicht nur die Carboxylgruppe, sondern auch etwa 20% des Enols erfaßt.



Wie die Abbild. zeigt, besteht in der Hydrolysegeschwindigkeit von 2-Phenyl-indandionen-(1.3) mit $R = OH, NH_2, NHC_6H_5$ und $OCOCH_3$ einerseits und $R = CH_2C_6H_5$ und $-N(CH_3)C_6H_4 \cdot CH_3(o)$ andererseits ein beachtlicher Unterschied. Diese Ergebnisse sind nur qualitativ zu werten und nicht zur Berechnung der RG -Konstanten geeignet. Die molaren Konzentrationen der Phenylindandion-Derivate waren nicht exakt gleich.



Hydrolyse von verschieden substituierten 2-Phenyl-indandionen-(1.3)

¹³⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. 71, 1448 [1938].

¹⁴⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. 28, 1388 [1895].

¹⁵⁾ Bull. Soc. chim. France [5] 6, 493 [1939].

Bei der Acetoxy-Verbindung konnte nicht entschieden werden, ob die Verseifung der Acetylgruppe oder die Ringöffnung der schnellere Vorgang ist. Die Bromverbindung war für die kinetische Untersuchung ungeeignet, da das Brom kationisch abgelöst und der Kohlenwasserstoff zurückgebildet wird.

Zu einer verbindlichen Aussage über den Mechanismus dieser Reaktion reicht das vorliegende Beobachtungsmaterial noch nicht aus. Die Anwesenheit einer OH- oder NH-Gruppe als R im 2-Phenyl-indandion-(1.3) scheint jedoch die Hydrolyseempfindlichkeit sehr stark zu erhöhen.

Wir ziehen hieraus den Schluß, daß die oxydative Verschmelzung von 2 Moll. Pyrogallol zum Purpurogallin über ein Zwischenprodukt der Struktur IIIa bzw. IIIb ablaufen kann. Dies setzt allerdings voraus, daß sich die alkalische Spaltung im Brückenringssystem IIIb nach gleichem Mechanismus zu vollziehen vermag wie in den Modellverbindungen. Der Vergleich zwischen diesen und dem Zwischenprodukt IIIa hinkt allerdings insofern, als den Modellverbindungen die im Zuge der Aromatisierung zu IIIb auftretende hohe Spannung ermangelt.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die Förderung unserer Arbeit. K. H. WEBER dankt der Firma C. H. BOEHRINGER SOHN, Ingelheim, für eine finanzielle Unterstützung.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Hydroxy-2-phenyl-indandion-(1.3) (VIa): 30.1 g (0.1 Mol) *2-Brom-2-phenyl-indandion-(1.3)*¹¹⁾ werden unter Rühren mit einer Lösung von 20 g (18% Überschuß) Silbernitrat in 300 ccm 50-proz. Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man saugt das ausgefallene Silberbromid heiß ab und wäscht mit heißem Äthanol reichlich nach. Das Filtrat wird eingedampft, das abgeschiedene, grüngelbe Öl im Scheidetrichter abgetrennt und in 50 ccm heißem Benzol aufgenommen. Beim Abkühlen kristallisieren 5 g des Monohydrates vom Schmp. 92–103°. Aus der Mutterlauge können noch weitere 2 g des Monohydrates vom Schmp. 92 bis 95° durch Zusatz von Petroläther abgeschieden werden.

Das Rohprodukt wird aus der 15fachen Menge Benzol umkristallisiert. Ausb. 5–6 g (20–24% d. Th.), Schmp. 103–104°, sintert ab 90°.

$C_{15}H_{10}O_3 \cdot H_2O$ (256.3) Ber. C 70.30 H 4.72 Gef. C 70.91 H 4.66

Entwässerung: Durch Kochen einer Lösung von 3.5 g (13.6 mMol) *VIa-Hydrat* in 60 ccm *o*-Xylol wird im Laufe von 3 Stdn. unter Verwendung eines Wasserabscheiders das Kristallwasser entfernt. Aus der trockenen Lösung kristallisiert die wasserfreie Verbindung in fast farblosen, groben Kristallen aus. Bei 70–80° werden Spuren des Lösungsmittels i. Vak. entfernt. Ausb. 2.5 g (77% d. Th.), Schmp. 106–108°.

$C_{15}H_{10}O_3$ (238.2) Ber. C 75.62 H 4.23 Gef. C 75.75 H 4.32

IR-Spektrum (in KBr): OH: 3390/cm; CO: 1751, 1698/cm

2-Acetoxy-2-phenyl-indandion-(1.3) (VIc)

a) Aus *2-Hydroxy-2-phenyl-indandion-(1.3) (VIa)*: 300 mg (1.25 mMol) *VIa* werden mit 1 ccm *Acetylchlorid* auf dem Wasserbad langsam zur Trockne eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man aus 5 ccm Äthanol um. Ausb. 230–250 mg (66–72% d. Th.), Schmp. 165–166°.

b) Aus *2-Brom-2-phenyl-indandion (VIb)*: 10 g (33.2 mMol) *VIb* werden mit 5 g Kaliumacetat und 50 ccm *Eisessig* 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach ca. 30 Min. beginnt sich Kaliumbromid abzuschneiden. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird unter Rühren mit 200 ccm

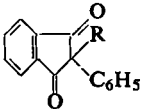
Petroläther versetzt und das abgeschiedene Gemisch aus Kaliumbromid, Kaliumacetat und Acetylverbindung abgesaugt. Die Salze werden mit Wasser ausgewaschen und der Rückstand zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 3 g (32% d. Th.), Schmp. 163–166°.

$C_{17}H_{12}O_4$ (280.3) Ber. C 72.85 H 4.32 Gef. C 72.83 H 4.15

1.4-Dioxo-3-phenyl-isochroman (VII): 500 mg (2.2 mMol) *VIa* werden in 5 ccm (0.2 mMol) Natronlauge kurz aufgekocht. Nach dem Abkühlen säuert man die gelbrote Lösung mit 5 ccm 2*n* H_2SO_4 an. Es scheidet sich ein zähes Öl ab, von dem man die überstehende Flüssigkeit abgießt. Der Rückstand wird beim Kochen mit 1 ccm konz. Salzsäure kristallin. Man saugt ab und kristallisiert zweimal aus Äthanol um. Schmp. 145–147°. Der Misch-Schmelzpunkt mit der aus 1.2-Dioxo-2.3-diphenyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin erhaltenen Verbindung zeigt keine Depression. Die IR-Spektren der beiden Verbindungen sind identisch.

2-[N-Methyl-o-toluidino]-2-phenyl-indandion-(1.3): Eine Mischung von 3.01 g (10 mMol) *VIb* und 2.5 g (20 mMol) *N-Methyl-o-toluidin* wird unter Rühren mit dem Thermometer auf 50–60° erhitzt; unter Dunkelfärbung steigt die Temperatur von selbst etwas höher. Nach 15–20 Min. hat sich eine zähe Masse gebildet, die in 10–15 ccm siedendem Äthanol aufgenommen wird. Hierbei tritt Kristallisation ein. Das Rohprodukt wird in 40–50 ccm

Zeitlicher Verlauf der alkalischen Hydrolyse von 2-substituiertem 2-Phenyl-indandion-(1.3) bei 20–22°

	Einwaage mg	Zeit Sek.	Verbrauch 0.1 <i>n</i> NaOH bei 100-proz. Umsatz in ccm	gem. Verbr. in ccm	Umsatz %
R = $CH_2-C_6H_5$	80.4	60	2.57	0.20	7.8
	81.4	90	2.60	0.26	10
	81.4	120	2.60	0.27	10.5 ± 2%
	81.9	150	2.62	0.35	13
	61.7	30 Min.	2.90	2.90	100
R = OH als Monohydrat	63.6	5 Sek.	2.99	1.95	66
	64.0	15	3.01	2.30	76 ± 5%
	58.8	30	2.77	2.35	85
	64.0	90	3.01	2.70	90
	55.0	30 Min.	4.34*)	4.34	100
R = O-CO-CH ₃	51.2	32 Sek.	4.04*)	1.92	48
	57.7	40	4.55*)	2.34	52
	55.0	60	4.34*)	3.00	69 ± 5%
	52.6	90	4.15*)	3.12	75
	57.7	150	4.55*)	3.82	84
R = NH ₂	59.8	30 Min.	3.10	3.10	100
	60.6	15 Sek.	3.14	2.70	86
	62.6	18	3.25	2.75	85 ± 5%
	61.8	33	3.20	2.95	92
	64.6	70	3.35	3.20	96
R = NH-C ₆ H ₅	55.3	30 Min.	2.15	2.15	100
	56.0	15 Sek.	2.18	1.85	85
	55.1	30	2.14	1.90	89 ± 5%
	50.0	70	1.94	1.85	95
R = $-N(CH_3)C_6H_4CH_3(o)$	200.0	60	5.86*)	0.13	2
	200.0	90	5.86*)	0.22	4 ± 2%
	200.0	120	5.86*)	0.3	5

*) 10 ccm NaOH vorgelegt.

Aceton gelöst und durch Abkühlen auf -20° abgeschieden. 0.8 g (23% d. Th.) gelbe Kristalle, Schmp. $208-209^{\circ}$.

$C_{23}H_{19}NO_2$ (341.4) Ber. N 4.10 Gef. N 4.45

Spaltung von 2-Hydroxy-2-phenyl-indandion-(1.3) (VIa) unter den Bedingungen der Kinetik: 258 mg (1 mMol) VIa-Monohydrat werden in 3 ccm Aceton gelöst und mit 20 ccm 0.1 n NaOH 2 Min. bei Raumtemperatur geschüttelt. Man setzt 1 ccm 2 n H_2SO_4 zu und schüttelt zweimal mit 25 ccm Äther aus. Die äther. Lösung wird eingedampft und der Rückstand 30 Min. bei 110° im Trockenschrank gehalten. Das zähe Öl kristallisiert durch. Ausb. 175 mg (72% d. Th.). Schmp. $140-144^{\circ}$ (aus 1 ccm Äthanol).

Bestimmung der Hydrolysegeschwindigkeit: Zur Ermittlung des 100%-Wertes bei enolisierbaren Verbindungen löst man eine entsprechende Menge Substanz in 20 ccm Aceton und rührt nach Zusatz von 4 ccm 0.1 n NaOH so lange mit dem Magnetrührer, bis der Alkaliverbrauch seinen Maximalwert erreicht hat. Dies ist bei den untersuchten Beispielen in 30 Min. geschehen.

Da die hydrolytische Spaltung sehr schnell verläuft, verfährt man zweckmäßig folgendermaßen: Eine Substanzmenge, die bei vollständiger Verseifung etwa 2.5–3 ccm 0.1 n NaOH verbraucht, wird in 20 ccm neutralem Aceton gelöst. Unter Rühren mit dem Magnetrührer gibt man 5 ccm 0.1 n NaOH zu und setzt gleichzeitig eine Stoppuhr in Gang. Durch einen Vorversuch ermittelt man für die gewählte Zeit den ungefähren Verbrauch an 0.05 n H_2SO_4 , indem man die Säure aus der Bürette zufließen läßt (Phenolphthalein als Indikator). Bei der Wiederholung hält man eine etwas geringere Säuremenge in einem Reagenzglas bereit. Nach Erreichen des Zeitpunktes wird die Säure in einem Schuß zugegeben. Den Rest (einige Tropfen) entnimmt man der Bürette. Mit dieser Methode gelingt es, die Reaktion innerhalb von 1–2 Sek. abzustoppen. Es können dann noch Messungen für Reaktionszeiten von 5–10 Sek. mit einiger Genauigkeit ausgeführt werden.

ALEXANDRU SILBERG, IOAN SIMITI und HORST MANTSCH

Beiträge zum Studium der Thiazole, I

Über die Herstellung und die Eigenschaften von 2-Aryl-4-halogenmethyl-thiazolen

Aus dem Organischen Laboratorium der Pharmazeutischen Fakultät

Cluj (Klausenburg), Rumänien

(Eingegangen am 24. April 1961)

Durch Umsetzung von Dichloraceton mit Arylthioamiden werden Hydrochloride von Thioarylimidsäure-[3-chlor-acetonylestern] erhalten, die mit konz. Schwefelsäure in 2-Aryl-4-chlormethyl-thiazole übergehen. Diese werden mittels der Sommelet-Reaktion in die Aldehyde umgewandelt, welche in Gegenwart von Kaliumhydroxyd zu den entsprechenden Säuren und Alkoholen disproportioniert werden. Bei der Einwirkung von Kaliumcyanid erhält man Thiazile (Thiazoinen wurden nicht isoliert). Die Thiazile gehen bei der Behandlung mit Kaliumhydroxyd in Säuren über, die mit den bei der Cannizzaro-Reaktion der Aldehyde erhaltenen identisch sind. Unter dem Einfluß von Hydroxylionen erfolgt also keine Benzilsäureumlagerung, sondern Spaltung der $-CO-CO-$ -Bindung.

Angesichts der chemotherapeutischen Bedeutung des Thiazolkerns beschäftigten wir uns mit der Darstellung einiger Thiazolderivate. Da aus vorhergehenden Unter-