

Lieselotte Paul, Eugen Schuster und Günter Hilgetag

Über β -Lactame, IV¹⁾

Über die Halogenierung von 1-Diäthylamino-2-phthalimido-1-aryl-äthylenen

Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin

(Eingegangen am 8. Oktober 1966)

Die Darstellung einiger 1-Diäthylamino-2-phthalimido-1-aryl-äthylene (**3a–c**) sowie ihre Bromierung und Chlorierung zu **4a–c** und **5a–c** werden beschrieben.

Enamine mit mono- oder disubstituierter β -Stellung ergeben durch direkte Halogenierung über intermediär gebildete β -Halogen-imoniumsalze und anschließende hydrolytische Aufarbeitung α -Halogencarbonylverbindungen^{2–5)}. Versuche zur Gewinnung von β -Halogen-enaminen, die speziell aus Imoniumsalzen mit einem β -ständigen Wasserstoffatom durch Eliminierung von Halogenwasserstoff erhältlich sein sollten, wurden u. W. nicht unternommen. Dagegen sind *N,N*-disubstituierte 1.2.2-Trichlor-vinylamine nach *Speziale* und *Freeman*⁶⁾ aus *N,N*-disubstituierten Trichloracetamiden und Trialkylphosphiten oder tertiären Phosphinen zugänglich. Diese Reaktion läßt sich in begrenztem Umfang auch auf Dichloracetamide ausdehnen⁷⁾. Kürzlich wurde über die Darstellung von Trichlorvinylaminen aus sekundären Aminen und Phenyl-trichlormethyl-quecksilber berichtet⁸⁾. Ein β -Halogen-enamin-System umschließen auch *N*-substituierte 1-Amino-2-chlor(fluor)-polyfluor-cycloalkene-(1), die durch nucleophile Substitution eines Halogens in Polyfluor- bzw. Poly-(fluorchlor)-cyclobutenen⁹⁾, -pentenen¹⁰⁾ und -hexenen¹¹⁾ erhältlich sind. Die Bromierung eines Enamidsystems mittels Trimethylphenylammonium-perbromid zu β -Brom-enamiden beschreiben *Heng Suen* und *Kagan*¹²⁾ an zwei Beispielen.

¹⁾ III. Mitteil.: L. Paul, A. Draeger und G. Hilgetag, Chem. Ber. 99, 1957 (1966).

²⁾ R. L. Pederson, J. L. Johnson, R. P. Holysz und A. C. Ott, J. Amer. chem. Soc. 79, 1115 (1957).

³⁾ R. B. Gabbard und E. V. Jensen, J. org. Chemistry 23, 1406 (1958).

⁴⁾ M. E. Kuehne, J. Amer. chem. Soc. 83, 1492 (1961).

⁵⁾ R. Tiollais, H. Bouget, J. Huet und A. Le Pennec, Bull. Soc. chim. France 1964, 1205.

⁶⁾ A. J. Speziale und R. C. Freeman, J. Amer. chem. Soc. 82, 903 (1960).

⁷⁾ A. J. Speziale und L. R. Smith, J. Amer. chem. Soc. 84, 1868 (1962).

⁸⁾ W. E. Parham und J. R. Potoski, Tetrahedron Letters [London] 1966, 2311.

⁹⁾ E. T. McBee, J. J. Turner, C. J. Morton und A. P. Stefani, J. org. Chemistry 30, 3698 (1965).

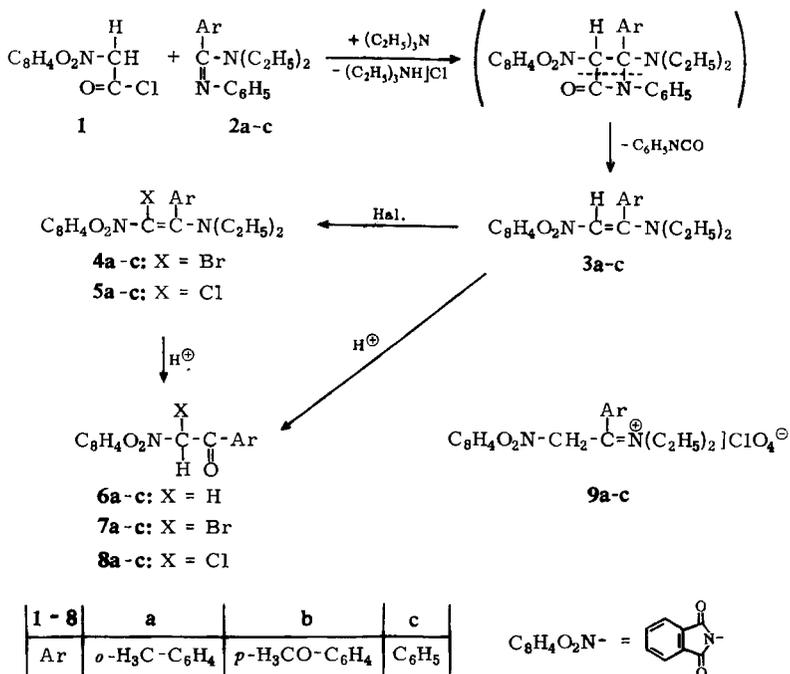
¹⁰⁾ Ch. O. Parker, J. Amer. chem. Soc. 81, 2183 (1959).

¹¹⁾ P. Robson, J. Roylance, R. Stephens, J. C. Tatlow und R. E. Worthington, J. chem. Soc. [London] 1964, 5748.

¹²⁾ Y. Heng Suen und H. B. Kagan, Bull. Soc. chim. France 1965, 1460.

Wir haben jetzt die Halogenierung der 1-Dialkylamino-2-phthalimido-1-aryl-äthylene **3a–c** untersucht, die einerseits als Enamine, andererseits als Enamide anzusehen sind. Wie die folgenden Ergebnisse zeigen, bestimmt hier die Enaminstruktur das Verhalten dieser Verbindungen. Über die Darstellung von **3c** haben wir bereits berichtet¹³. Es ist aus *N,N*-Diäthyl-*N'*-phenyl-benzamidin (**2c**) und Phthaloylglycylchlorid (**1**) durch Zerfall eines intermediär gebildeten β -Lactams gut zugänglich. Analog zum bekannten **2c** setzen sich auch *N,N*-Diäthyl-*N'*-phenyl-*o*-toluylsäureamidin (**2a**) und *N,N*-Diäthyl-*N'*-phenyl-anissäureamidin (**2b**) mit **1** in Äther bei Raumtemperatur auf dem genannten Wege zu den 1-Diäthylamino-2-phthalimido-1-aryl-äthylenen **3a** und **b** um.

Die Amidine **2a** und **b** entstehen bei der Reaktion von *o*-Toluylsäure-anilid bzw. Anissäure-anilid mit Thionylchlorid zu den Imidsäurechloriden und nachfolgende Umsetzung mit Diäthylamin analog dem Verfahren von *v. Braun*¹⁴.



Die Enamine **3a–c** geben bei Raumtemperatur in äthanolischer Lösung farblose Perchlorate **9a–c**. Die IR-Spektren zeigen keine NH-Absorption, wohl aber Banden bei ca. 1650–1660/cm, die der $\text{C}=\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ -Gruppierung zuzuordnen sind¹⁵ und für die Imoniumstruktur **9** sprechen. Die freien Basen selbst lassen die für Enamine¹⁵ typische Absorption der $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung zwischen 1620 und 1700/cm vermissen. Die gesättigte Tetrachlorkohlenstofflösung von **3c** weist jedoch im NMR-Spektrum das Signal des Vinylprotons bei 5.05 τ auf.

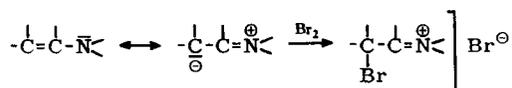
¹³) G. Hilgetag, L. Paul und A. Draeger, Chem. Ber. **96**, 1697 (1963).

¹⁴) J. v. Braun, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 2682 (1904).

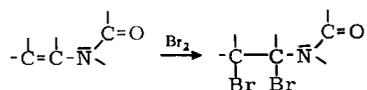
¹⁵) N. J. Leonard und V. W. Gash, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2781 (1954).

Durch saure Hydrolyse der Enamine **3a–c** in äthanolischer Lösung entstehen in guten Ausbeuten die ω -Phthalimido-acetophenone **6a–c**, von denen **6a** durch Friedel-Crafts-Acylierung von Toluol¹⁶⁾ und **6b, c** durch Gabriel-Synthese^{17,18)} bereits dargestellt worden sind, wobei für **6a** jedoch ein tieferer Schmelzpunkt angegeben wurde. Über die Darstellung von **6c** auf dem oben beschriebenen Wege ist von uns schon berichtet worden¹³⁾.

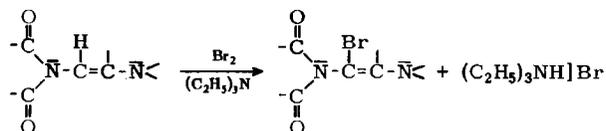
Wie anfangs angedeutet wurde, reagieren Enamine mit Brom unter Bildung von β -Brom-imoniumsalzen²⁾.



Bei Enamiden hingegen findet nach *Böhme* und *Berg*¹⁹⁾ eine Addition von Brom an der C=C-Doppelbindung zu sehr empfindlichen 1.2-Dibromverbindungen statt.



Wir konnten bei den von uns untersuchten „Enamin-amiden“ keine definierten Dibrom-Addukte auffinden. Stattdessen gelingt es, bei der Umsetzung von **3a–c** mit der molaren Menge Brom in Gegenwart von Triäthylamin bei -5° in Tetrachlorkohlenstoff nach Abtrennen von Triäthylammoniumbromid in sehr guten Ausbeuten die am β -Kohlenstoffatom bromierten Enamine **4a–c** zu gewinnen.



Analog entsteht bei der Umsetzung von **3c** mit Chlor in Tetrachlorkohlenstoff (Methode A) in 68-proz. Ausbeute **5c**. Bei der entsprechend durchgeführten Chlorierung von **3a** und **b** lassen sich keine einheitlichen Verbindungen erhalten. Indessen gelingt die Chlorierung von **3a** und **c** bei Verwendung von tert.-Butylhypochlorit als Chlorierungsmittel (Methode B), das wir bei -5° in Benzol in Gegenwart von Triäthylamin mit diesen Substanzen umgesetzt haben. Es fallen dann bei üblicher Aufarbeitung (Abdestillieren des Lösungsmittels, Umkristallisieren aus Äthanol) die reinen Stoffe **5a** und **c** an, wobei **5c** mit dem nach Methode A erhaltenen Chlorierungsprodukt identisch ist. Das *p*-Methoxyderivat **5b** läßt sich nach Methode B besser bei -60° darstellen, jedoch fällt es erst nach einer mit Substanzverlusten verbundenen Chromatographie an alkalischem Aluminiumoxid und Eluieren mit absol. Tetrachlorkohlenstoff in reiner Form an.

¹⁶⁾ S.-S. Cheng, S. Jonsson und F. T. Semeniuk, J. pharm. Sci. **51**, 108 (1962).

¹⁷⁾ S. Berlingozzi und W. E. Burg, Ann. Chim. applicata **17**, 250 (1927), C. A. **21**, 2473 (1927).

¹⁸⁾ J. C. Sheehan und W. A. Bolhofer, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2786 (1950).

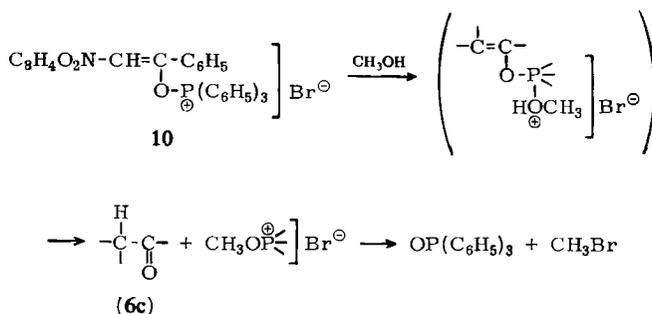
¹⁹⁾ H. Böhme und G. Berg, Chem. Ber. **99**, 2127 (1966).

Die Halogen-enamine **4** und **5** sind gelbe bis orangefarbene Verbindungen, die sich sehr gut in Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Benzol, gut in Äthanol, Äther sowie Petroläther lösen. Die NMR-Spektren von **4c** und **5c** zeigen kein Signal im Vinylprotonenbereich. Die Konstitution folgt weiter aus der sauren Hydrolyse zu den farblosen α -Halogenketonen **7** und **8**.

Die ω -Brom- ω -phthalimido-acetophenone **7** geben mit Silbernitrat in äthanolischer Lösung in der Kälte bereits nach wenigen Minuten eine Fällung von Silberbromid. Das Chlor läßt sich aus den ω -Chlor- ω -phthalimido-acetophenonen **8** mit äthanolischem Natriumhydroxid in der Kälte abspalten und als Silberchlorid nachweisen.

Für die angegebene Struktur spricht weiter die Tatsache, daß **7c** mit den im Kern bromierten Ketonen, dem bekannten *p*-Brom- ω -phthalimido-acetophenon²⁰⁾ und dem durch Gabriel-Synthese gewonnenen *o*-Brom- ω -phthalimido-acetophenon, nicht identisch ist. Beim Kochen mit 20-proz. Salzsäure erhält man Phthalsäure, weshalb auch eine Bromierung der Phthalimidogruppe nicht in Betracht zu ziehen ist. Schließlich folgt die Konstitution von **7c** aus der Entbromierung zum bekannten ω -Phthalimido-acetophenon (**6c**) mittels Triphenylphosphin. Bei der Umsetzung in Benzol beginnt schon in der Kälte die Bildung eines farblosen Niederschlages, den wir als das im Zuge einer Perkow-analogen Reaktion entstandene Enolphosphoniumsalz **10** ansehen²¹⁾. Das IR-Spektrum*) von **10** zeigt im Bereich von 1600–1720/cm keine Carbonylbande. Für die Struktur **10** spricht auch die extreme Hydrolyseempfindlichkeit.

Mit absol. Methanol erfolgt durch nucleophilen Angriff am Phosphor eine Solvolyse zu dem enthalogenierten Keton **6c** (Ausb. 90%), wobei entsprechend der Formulierung von *Partos* und *Speziale*²¹⁾ daneben über ein Quasiphosphoniumsalz Methylbromid und Triphenylphosphinoxid entstehen, von dem sich 58% isolieren ließen, während auf den Nachweis von Methylbromid verzichtet wurde.



ω -Chlor- ω -phthalimido-acetophenon (**8c**) ist reaktionsträger als **7c**. Bei 2stdg. Kochen mit Triphenylphosphin in Benzol entsteht kein schwerlösliches Enolphosphoniumsalz. Nach Zugabe von Methanol läßt sich neben Ausgangsprodukt nur eine Spur ω -Phthalimido-acetophenon (**6c**) isolieren.

*) Aufgenommen in Chloroform.

20) G. Drefahl und F. Fischer, Liebigs Ann. Chem. **610**, 166 (1957).

21) R. D. Partos und A. J. Speziale, J. Amer. chem. Soc. **87**, 5068 (1965).

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. — Die IR-Spektren wurden mit einem Zeiss-Gerät UR-10 aufgenommen.

N,N-Diäthyl-*N'*-phenyl-anissäure-amidin (**2b**): 56 g *Anissäure-anilid* werden mit 27 ccm *Thionylchlorid* bis zum Aufhören der Chlorwasserstoffentwicklung erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüss. Säurechlorids i. Vak. und Lösen des Rückstandes in 100 ccm absol. Äther wird tropfenweise mit einem Gemisch von 38 ccm *Diäthylamin* und 35 ccm *Triäthylamin* versetzt. Nach Absaugen des Triäthylaminhydrochlorids und Abdampfen des Äthers erhält man durch Destillation 35 g **2b** als gelbes Öl vom Sdp._{0,75} 164–167°, das allmählich erstarrt. Aus wäbr. Methanol farblose Quader vom Schmp. 65–67°. Ausb. 50%.

$C_{18}H_{22}N_2O$ (282.4) Ber. C 76.56 H 7.85 N 9.92 Gef. C 76.66 H 7.80 N 10.12

N,N-Diäthyl-*N'*-phenyl-*o*-toluylsäure-amidin (**2a**): Analog zu **2b** aus *o*-Toluylsäure-anilid als Öl vom Sdp._{1,1} 147–149°. Aus wäbr. Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 45–48°. Ausb. 43%.

$C_{18}H_{22}N_2$ (266.4) Ber. C 81.16 H 8.33 N 10.52 Gef. C 81.01 H 8.46 N 10.68

1-Diäthylamino-2-phthalimido-*l*-*o*-tolyl-äthylen (**3a**) und *1*-Diäthylamino-2-phthalimido-*l*-[*p*-methoxy-phenyl]-äthylen (**3b**) werden in Analogie zu **3c**¹³⁾ aus **1** und **2a** bzw. **b** dargestellt.

3a: Schmp. 183°, zitronengelbe Stäbchen aus Äthanol; Ausb. 59%.

$C_{21}H_{22}N_2O_2$ (334.4) Ber. C 75.42 H 6.63 N 8.13 Gef. C 75.11 H 6.65 N 8.14

3b: Schmp. 149–150°, tiefgelbe Plättchen aus Äthanol; Ausb. 60%.

$C_{21}H_{22}N_2O_3$ (350.4) Ber. C 71.98 H 6.33 N 8.00 Gef. C 72.20 H 6.33 N 8.00

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Enamin-perchlorate 9a–c (Tab. 1): Die gesättigte Lösung des Enamins **3a–c** in absol. Äthanol wird mit der äquiv. Menge 70-proz. *Perchlorsäure*, verdünnt mit Äthanol, versetzt. Es tritt sofortige Entfärbung bei gleichzeitiger Ausscheidung farbloser Kristalle ein, die aus absol. Äthanol umkristallisiert werden.

Tab. 1. Dargestellte Enamin-perchlorate **9a–c**

Verbindung	Schmp.	$\nu_{C=N}^*$ (cm^{-1})	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	N
9a	235–236°	1650	$C_{21}H_{23}N_2O_2]ClO_4$ (434.9)	Ber. 57.99	5.33	6.44
				Gef. 57.92	5.27	6.54
9b	247–249°	1655	$C_{21}H_{23}N_2O_3]ClO_4$ (450.9)	Ber. 55.93	5.14	6.21
				Gef. 56.15	5.19	6.43
9c	226–227°	1660	$C_{20}H_{21}N_2O_2]ClO_4$ (420.9)	Ber. 57.06	5.03	6.65
				Gef. 57.06	5.22	6.70

*¹⁾ Aufgenommen in Nujolsuspension.

2-Brom(chlor)-*l*-diäthylamino-2-phthalimido-*l*-aryl-äthylene (Tab. 2)

Methode A (**4a–c**, **5c**): 10 mMol des jeweiligen *Enamins* (**3a–c**) und 10 mMol *Triäthylamin* (1.4 ccm) werden in 130–200 ccm absol. CCl_4 gelöst und unter Rühren bei -5° innerhalb von 1–2 Stdn. mit 10 mMol *Brom* in 50 ccm CCl_4 (im Fall von **5c** mit 10 mMol *Chlor* in 100 ccm CCl_4) versetzt. Nach weiterem 1stdg. Rühren wird vom ausgefallenen Triäthyl-

ammoniumbromid bzw. -chlorid abgesaugt, das Filtrat i. Vak. vom CCl_4 befreit und das zurückbleibende rotbraune Öl durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. Aus absol. Äthanol wird umkristallisiert. Ausb. 68–95%.

Methode B (5a–c): Die gesättigte Lösung von 5 mmol **3a–c** in Benzol und 0.7 cm *Triäthylamin* (in Abwesenheit des letzteren wird die gelbe Enamin-Lösung entfärbt) versetzt man bei -5° , im Fall von **3b** bei -60° , tropfenweise mit 5 mmol *tert.-Butylhypochlorit* (0.54 g) in 20 cm Benzol. Nach Abdestillieren des Benzols i. Vak. werden **5a** und **c** aus Äthanol umkristallisiert. **5b** wird durch Säulenchromatographie an alkal. Al_2O_3 und Eluieren mit absol. CCl_4 gereinigt und aus Petroläther umgelöst.

Tab. 2. Dargestellte 2-Brom(chlor)-1-diäthylamino-2-phthalimido-1-aryl-äthylene **4a–c** bzw. **5a–c**

Nr.	1-Diäthylamino-2-phthalimido-	Schmp. Ausb. (%)	Kristallform	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse				
					C	H	N	Br Cl	
4a	-2-brom-1- <i>o</i> -tolyl-äthylen	138–140° 90	zitronengelbe Kristalle	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (413.3)	Ber. 61.02 Gef. 61.23	5.12 4.99	6.78 6.79	19.33 19.12	
4b	-2-brom-1-[<i>p</i> -methoxy-phenyl]-äthylen	132–133° 95	orangefarbene Stäbchen	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (429.3)	Ber. 58.75 Gef. 58.59	4.93 5.11	6.53 6.55	18.62 18.60	
4c	-2-brom-1-phenyl-äthylen	151° 89	tiefgelbe Platten	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (399.3)	Ber. 60.16 Gef. 60.37	4.80 4.99	7.02 7.18	20.01 20.23	
5a	-2-chlor-1- <i>o</i> -tolyl-äthylen	138.5–139.5° 49*)	zitronengelbe Kristalle	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (368.9)	Ber. 68.37 Gef. 68.36	5.74 5.82	7.59 7.53		9.61 9.21
5b	-2-chlor-1-[<i>p</i> -methoxy-phenyl]-äthylen	127–129° 21*)	tiefgelbe Nadeln	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (384.9)	Ber. 65.53 Gef. 65.72	5.50 5.43	7.28 7.41		9.21 9.29
5c	-2-chlor-1-phenyl-äthylen	146.5–148° 68; 63*)	tiefgelbe Platten	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (354.8)	Ber. 67.70 Gef. 67.65	5.39 5.49	7.89 8.00		10.00 9.94

*) Dargestellt nach Methode B.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der ω -Phthalimido-acetophenone 6–8 (Tab. 3): Das entsprechende *Enamin* (3–5) wird in Äthanol gelöst und bei Raumtemp. mit verd. *Schwefelsäure* versetzt, wobei sofort (im Fall von **4a** und **5a** erst nach 10 Min. Sieden) Entfärbung eintritt. Nach kurzer Zeit beginnt die Ausscheidung farbloser Kristalle, die durch Zugabe von Wasser vervollständigt wird. **6–8** werden aus Methanol oder Äthanol umkristallisiert.

Tab. 3. Dargestellte ω -Phthalimido-acetophenone **6a, b, 7a–c, 8a–c**

Nr.	ω -Phthalimido-	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
				C	H	N	Br Cl
6a	- <i>o</i> -methyl-acetophenon	148–149°*) (Äthanol)	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (279.3)	Ber. 73.11 Gef. 73.19	4.69 4.81	5.02 5.17	
6b	- <i>p</i> -methoxy-acetophenon	163.5–164.5°**) (Äthanol)	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (295.3)	Ber. 69.14 Gef. 69.27	4.44 4.77	4.74 4.66	
7a	- ω -brom- <i>o</i> -methyl-acetophenon	132–133.5° (Methanol)	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$ (358.2)	Ber. 57.00 Gef. 56.98	3.38 3.44	3.91 4.04	22.31 23.14
7b	- ω -brom- <i>p</i> -methoxy-acetophenon	180.5–182° (Äthanol)	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$ (374.2)	Ber. 54.56 Gef. 54.49	3.23 3.31	3.75 3.65	21.36 21.33
7c	- ω -brom-acetophenon	150–151° (Äthanol)	$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$ (344.2)	Ber. 55.83 Gef. 55.75	2.93 3.11	4.07 4.26	23.22 23.47
8a	- ω -chlor- <i>o</i> -methyl-acetophenon	131–132° (Methanol)	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ (313.8)	Ber. 65.07 Gef. 64.94	3.85 3.86	4.46 4.52	11.30 11.11
8b	- ω -chlor- <i>p</i> -methoxy-acetophenon	167–168° (Methanol)	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$ (329.8)	Ber. 61.91 Gef. 61.74	3.67 3.88	4.24 4.48	10.75 10.44
8c	- ω -chlor-acetophenon	143–144° (Methanol)	$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$ (299.7)	Ber. 64.12 Gef. 64.06	3.36 3.47	4.67 4.56	11.83 11.87

*) Lit.¹⁶⁾: Schmp. 130–131°.

**) Lit.¹⁷⁾: Schmp. 164°.

o-Brom- ω -phthalimido-acetophenon erhält man analog zu den Angaben von Sheehan und Bolhofer¹⁸⁾; aus Äthanol farblose Schuppen vom Schmp. 137–139°; Ausb. 84%.

C₁₆H₁₀BrNO₃ (344.2) Ber. C 55.83 H 2.93 N 4.07 Gef. C 55.68 H 3.08 N 4.28

ω -Phthalimido-acetophenon (**6c**) durch Entbromierung: Je 1.5 mMol **7c** (516 mg) und Triphenylphosphin (394 mg) werden 1 Stde. in 15 ccm siedendem absol. Benzol gerührt, wobei schon nach wenigen Min. ein farbloser Niederschlag ausfällt. Zugabe von 2 ccm absol. Methanol nach dem Erkalten führt zur Auflösung des Niederschlages bei vorübergehender Gelbfärbung der Lösung. Durch Einengen i. Vak. erhält man 360 mg **6c** vom Schmp. 165 bis 167°. Ausb. 90%. Aus der Mutterlauge lassen sich durch weiteres Einengen und Abpressen 240 mg farblose Kristalle von Triphenylphosphinoxid (58%) gewinnen, die nach Umlösen aus Wasser und Petroläther bei 155–156° schmelzen.

[424/66]