

Über Phenacyläther und -thioäther. II¹⁾

Phenyl- μ -bromphenacyläther

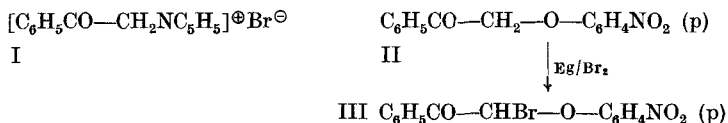
VON FRITZ KRÖHNKE, GERTRAUDE KRÖHNKE UND HEINZ BERNHARDT²⁾

Herrn Professor Dr. W. Treibs zum 70. Geburtstag gewidmet

Inhaltsübersicht

Die sehr reaktionsfähigen, in der Methylengruppe bromierten Phenyl-phenacyläther werden mit Natriumcyanid, mit Thioharnstoff, Ammoniak sowie Piperidin umgesetzt. Sie stehen den Phenylglyoxalen genetisch nahe, in deren Osazone sie mit (subst.) Phenylhydrazin und in deren Bis-thiosemicarbazone sie mit Thiosemicarbazid leicht und quantitativ übergehen. Mit Alkoholaten und Phenolaten bilden sie gemischte Acetale, mit Acetat acetal-acetate von Phenylglyoxalen. Bemerkenswert ist ihre Spaltung mit Alkalien.

Wie bei den Phenacyl-pyridiniumsalzen (I) wird auch bei den ihnen vergleichbaren Phenyl-phenacyläthern wie etwa II die Methylengruppe leicht monobromiert zu III³⁾, einem (subst.) Phenyl- μ -bromphenacyläther; in beiden Typen bromierter Verbindungen ist das Brom sehr beweglich, denn die Benzoylgruppe, aber



auch der Äthersauerstoff, aktivieren das benachbarte Halogen⁴⁾. Der bromierte Äther III scheidet aus neutraler Kaliumjodidlösung Jod aus, Silbernitrat fällt sofort Silberbromid. Mit Natriumcyanid erfolgt schon in der Kälte schnell und vollständig Ersatz des Broms durch den Cyanrest.

Charakteristisch für solche Bromverbindungen ist es auch, daß Bromwasserstoffsäure in Gegenwart eines Acceptors wie Acetophenon die

¹⁾ I. Mitteilung: voranstehend.

²⁾ Diplomarbeit H. BERNHARDT, Berlin 1947.

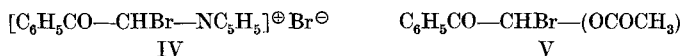
³⁾ F. KRÖHNKE, Angew. Chem. **59**, 23 (1947).

⁴⁾ F. M. LITTELSCHIED, Liebigs Ann. Chem. **330**, 118 (1903); mit K. THIMME, ebenda **334**, 49 (1904); G. ODDO u. E. MAMOLI, Gazz. chim. ital. **36 I**, 480 (1906); F. STRAUS, Liebigs Ann. Chem. **525**, 151 (1936) und viele spätere Arbeiten.

reduktive Herausnahme des Broms erlaubt⁵⁾:

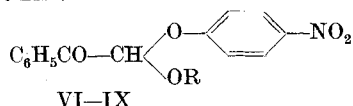


Wie es nach bekannten Beispielen zu erwarten ist, nämlich wie das μ -Bromphenacyl-pyridiniumbromid (IV)⁶⁾ und das μ -Brombenzoyl-carbinolacetat (V)⁷⁾ steht auch der bromierte



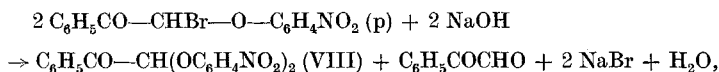
Äther vom Typus III in naher Beziehung zu den α -Ketoaldehyden³⁾. Erhitzt man ihn mit 3 Mol p-Nitrophenylhydrazin in Eisessig, so erhält man zu 95% d. Th. das p-Nitrophenyl-osazon des Phenylglyoxals⁶⁾; mit Thiosemicarbazid dessen Bis-thiosemicarbazon.

Insbesondere erlauben die bromierten Phenacyläther die Darstellung von Acetalen der α -Ketoaldehyde. Mit Äthylalkohol erhält man aus III das gemischte Acetal VI, mit p-Chlorphenol-natrium das gemischte Acetal VII, mit p-Nitrophenol-natrium das der Formel VIII. Mit Silberacetat, besser mit Triäthylamin/Eisessig⁸⁾ entsteht das Acetal-acetat IX:



R = $-\text{C}_2\text{H}_5$ in VI; $-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ (p) in VII; $-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ (p) in VIII; $-\text{COCH}_3$ in IX

Einen einfachen Austausch des Broms gegen OH zum Halbacetal konnten wir bisher nicht erreichen; vielmehr erfolgt mit Natronlauge, ja schon mit Piperidin oder auch mit Natriumhydrogencarbonatlösung bei 30°, über das Halbacetal⁹⁾ hinweg, Spaltung zum α -Ketoaldehyd und Natrium-p-nitrophenolat, das sich sogleich mit unangegriffener Bromverbindung zum Vollacetal vereinigt:



wobei der Ketoaldehyd weiterhin in mandelsaures Salz übergeht. Auch hier zeigt sich also, daß Äthersauerstoff ein benachbartes Halogenatom

⁵⁾ F. KRÖHNKE u. H. TIMMLER, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 614 (1936); F. KRÖHNKE u. K. ELLEGAST, Chem. Ber. **86**, 1559 (1953).

⁶⁾ F. KRÖHNKE, Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 1386ff. (1933).

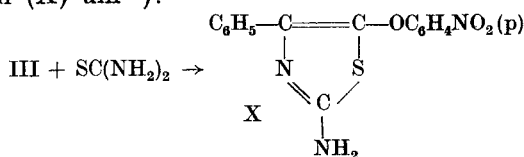
⁷⁾ W. MADELUNG u. M. E. OBERWEGNER, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 931 (1932).

⁸⁾ Methode: N. H. CROMWELL u. F. W. STARKS, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4108 (1950).

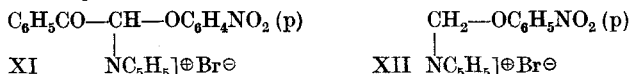
⁹⁾ Vgl. dazu: A. GEUTHER u. H. LAATSCH, Liebigs Ann. Chem. **218**, 36 (1883). In analoger Weise haben vor einigen Jahren M. F. SCHOSTAKOWSKI u. A. V. BOGDANOVA, C. A. **45**, 1500/1 (1951), Acetale aus bromierten Äthern des Typus $\text{CH}_3\text{CHBr}-\text{OR}$ erhalten.

viel stärker aktiviert als den Wasserstoff einer benachbarten Methylengruppe⁴).

Thioharnstoff setzt sich quantitativ zu den Salzen von Amino-thiazol-äthern (X) um¹⁰):

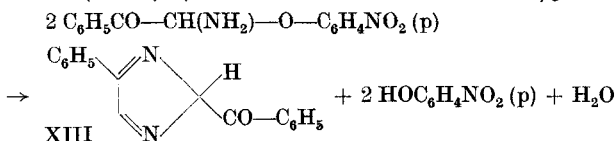


Vorsichtige Einwirkung von Pyridin auf III – und ebenso auf den analogen 2,4,6-Tribromphenyl-phenacyläther – führt zum Pyridiniumsalz XI, das mit Alkali gelbrot wird, wohl durch Bildung des „Enolbetains“ und dann beim Erwärmen erwartungsgemäß Benzoesäure(-ester) abspaltet zum Pyridiniumsalz XII:



Entsprechend war aus IV das Methylen-bis-pyridiniumbromid erhalten worden⁶), nur war hier das XI analoge, benzylierte Zwischenprodukt nicht faßbar gewesen. Die Trägheit der Methylengruppe in XII – es reagiert nur sehr langsam mit Nitrosodimethylanilin/Natronlauge, gar nicht mit Aldehyden – zeigt, daß im Phenacyläther II die Methylengruppe wesentlich durch das Carbonyl und viel weniger durch den Äthersauerstoff aktiviert wird.

Beim Versuch, den bromierten Äther III mit trockenem Ammoniak in wasserfreiem Medium in die Aminoverbindung überzuführen, entstand, jedenfalls über dieses Aminoderivat, das 2-Benzoyl-4(5)phenyl-glyoxalin (XIII)¹¹) in einer Ausbeute von 50% d. Th.:



Mit Natriumazid/Eisessig haben FISHER, TOMSON und HORWITZ¹²) aus bromierten Phenyl-phenacyläthern in guter Ausbeute 5-Aroyl-tetrazole erhalten.

¹⁰) Das entsprechende 4-Methyl-aminothiazol haben M. OHTA u. R. SUDO, J. pharm. Soc. (Japan) **70**, 305 (1950); C. A. **1951**, 1519, analog dargestellt. Über die Umsetzung mit Thioacetamid zu 4-Aryl-5-aryloxy-2-methyl-thiazolen vgl. E. B. KNOTT, J. chem. Soc. (London) **1952**, 4099.

¹¹) Vgl. H. v. PECHMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 2559 (1889); A. PINNER, ebenda **35**, 1134 (1902).

¹²) B. E. FISHER, A. J. TOMSON u. J. P. HORWITZ, J. org. Chem. **24**, 1650 (1959).

Beschreibung der Versuche

p-Nitrophenyl- μ -brom-phenacyläther (III): 12,85 g (50 mMol) p-Nitrophenyl-phenacyläther (II) werden auf dem Wasserbad in der Druckflasche in 150 cm³ Eisessig gelöst und bei 60–70° mit 8 g (50 mMol = 2,5 cm³) Brom in 5 cm³ Eisessig versetzt. Die Druckflasche wird sogleich geschlossen. Nach kurzer Zeit tritt unter Entfärbung Reaktion ein; andernfalls fügt man 2 Tropfen Aceton hinzu¹³⁾. Die Lösung scheidet beim Abkühlen feine, weiße, wollige Nadeln aus. Man gibt etwas Alkohol und viel Wasser hinzu, läßt noch eine halbe Stunde bei 0° stehen, saugt dann ab und wäscht gründlich mit Wasser. Ausbeute etwa 15 g = etwa 90% d. Th.; Schmp. der Nadelchen aus Cyclohexan oder Äther oder wenig Benzol: 134/5°.

C₁₄H₁₀BrNO₄ (336,1) ber.: C 50,02; H 2,99; N 4,16;
gef.: (Vak.-trocken) C 50,09; H 3,16; N 4,33.

Die Substanz ist leicht löslich in Tetrahydrofuran, Chloroform, Benzol und Aceton, ziemlich leicht in kaltem Äther, unlöslich in Wasser; sie sublimiert im Hochvakuum. An der Luft erleidet sie langsam Zersetzung, der N-Wert liegt dann bei über 5%; mit konz. Schwefelsäure wird sie von oben her grün, später rotbraun. Die Eisessig-Lösung scheidet mit Natriumjodid Jod, die alkoholische Lösung mit Silbernitrat-Lösung sofort Silberbromid aus. — Ein zweites Molekül Brom wird von II nicht aufgenommen.

Reduktion mit Bromwasserstoffsäure: 1 mMol III in 15 cm³ Eisessig wurde nach 16stündigem Stehen mit 15 cm³ Eisessig/Bromwasserstoffsäure nicht verändert; aber nach Zugabe von 0,25 g Acetophenon konnte, nach 5 Tagen bei 20°, durch vorsichtiges Fällen mit Wasser die Entstehung des p-Nitrophenyl-phenacyläthers (II) nachgewiesen werden. Schmp. und Mischschmp. 148/9°.

Ebenso wie III wurden dargestellt:

2,4,6-Tribromphenyl- μ -brom-phenacyläther: Ausbeute fast quantitativ; aus wenig Alkohol kristallisieren 6seitige, derbe Prismen vom Schmp. 104/6°.

C₁₄H₈Br₄O₂ (527,9) ber.: C 31,85; H 1,53;
gef.: C 32,02; H 1,53.

p-Chlorphenyl- μ -brom-phenacyläther: Ausbeute 87% d. Th.; Schmp. der Polyeder aus 3 Teilen Aceton/Wasser (2:1) 118/9°.

C₁₄H₁₀BrClO₂ (325,6) ber.: C 51,65; H 3,10; O 9,83;
gef.: C 51,63; H 3,21; O 10,21.

Nach einstündigem Kochen dieses Äthers mit 2 Mol p-Nitrophenylhydrazin in Eisessig erhält man nach Waschen mit viel Alkohol (zur Abtrennung von etwas Acetyl-p-nitrophenylhydrazin vom Schmp. 205°) zu 95% d. Th. das p-Nitrophenylosazon des Phenylglyoxals; Zers.pkt. nach Umkristallisieren aus 40 Teilen Nitrobenzol: 312°⁹⁾.

Einwirkung von Natriumcyanid auf III: 0,35 g (1 mMol) III in 3 cm³ Aceton versetzt man bei 20° mit 0,14 g (3 mMol) Natriumcyanid in 1,5 cm³ Wasser; aus der gelben Lösung kristallisieren alsbald 270 mg = 96% d. Th. an Nadeln des Benzoyl-(p-nitrophenoxy)-acetonitrils (III, CN statt Br). Aus 30 Teilen heißem Alkohol (Löslichkeit in heißem Alkohol = 1:12) erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 120°, die in Aceton leicht löslich sind.

C₁₅H₁₀N₂O₄ (282,3) ber.: C 63,82; H 3,57; N 9,93;
gef.: C 63,63; H 3,89; N 9,83.

¹³⁾ Bei höherer Temperatur kann Kernbromierung eintreten.

Gemischtes Äthyl-, p-nitrophenyl-acetal des Phenylglyoxals (VI): Man erhitzt III mit 30 Teilen abs. Alkohol, dem man pro 10 cm³ 0,1 g Harnstoff zugefügt hat, 1 Stunde auf dem Wasserbad in der Druckflasche und fällt dann bei 0° vorsichtig mit Wasser ein Öl aus, das langsam kristallisiert; Ausbeute 60–70% d. Th.; Prismen aus wenig verdünntem Alkohol vom Schmp. 57°.

C₁₆H₁₅NO₅ (301,3) ber.: C 63,78; H 5,02; N 4,65; OC₂H₅ 14,95;
gef.: C 63,50; H 5,32; N 4,72; OC₂H₅ 14,90.

Di-(p-Nitrophenyl)-acetal des Phenylglyoxals (VIII). 1,11 g (3,3 mMol) des bromierten Äthers III in 18 cm³ Aceton versetzt man aus der Bürette unter Umschwenken mit 3,3 cm³ n Natronlauge. Es tritt sofort eine intensive Gelbfärbung auf, die beim Umschütteln wieder verschwindet, und bald fallen feine, weiße Nadelchen. Ein Überschuß an Natronlauge erzeugt bleibende Gelbfärbung, wohl indem sie aus dem Acetal p-Nitrophenyl-natrium herauspaltet. Die Ausbeute an VIII ist nach 24stündigem Stehen bei 20° 0,62 g = 95% d. Th., d. h. fast die Hälfte des bromierten Äthers III ist in das Acetal übergegangen, die andere in mandelsaures Salz. Die farblosen Nadeln von VIII, aus 25 Teilen Aceton umkristallisiert, schmelzen bei 157/8°.

C₂₀H₁₄N₂O₇ (394,3) ber.: C 60,91; H 3,57; N 7,10; O 28,40;
gef.: (getr.) C 60,85; H 3,62; N 7,02; O 27,90.

Das gleiche Vollacetal VIII entsteht beim Verreiben von III mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-lösung bei 30°, oder beim Stehen in Aceton mit Piperidin bei 20°. Es wird ferner fast quantitativ aus dem bromierten Äther (1,11 g) mit 0,54 g Natrium-p-nitrophenolat in 23 cm³ Aceton bei 20° (Schmp. und Mischschmp. 157/8°) erhalten, sowie beim Zusammenschmelzen der Komponenten. Andere Natriumphenolate führen zu gemischten Acetalen.

p-Nitrophenyl-acetal-acetat des Phenylglyoxals (IX): 1 mMol = 0,336 g III und 1 mMol = 0,167 g Silberacetat werden im Porzellantiegel innig verrieben und langsam bis auf 90° erhitzt, man läßt danach 24 Stdn. bei 20° stehen. Heptan entzieht dann 0,26 g farblose, derbe Prismen (84% d. Th.) vom Schmp. 90/2°.

C₁₆H₁₃NO₆ (315,3) ber.: C 60,93; H 4,15; N 4,44;
gef.: C 61,03; H 4,34; N 4,54.

p-Chlorphenyl-acetal-acetat des Phenylglyoxals (IX, jedoch -Cl(p) statt -NO₂(p)): 1 g = 3 mMol III (jedoch -Cl statt -NO₂) in 10 cm³ Benzol läßt man mit 0,32 g Eisessig und 0,455 g = 0,6 cm³ Triäthylamin 1 Std. bei 20° stehen. Nach Absaugen des Triäthylaminhydrobromids nimmt man das Lösungsmittel im Vakuum fort; aus Äther kristallisieren fast 1 g (nahezu 100% d. Th.). Man kristallisiert aus Ligroin + Petroläther, dann noch zweimal aus wenig Ligroin um: farblose Prismen vom Schmp. 55/6°.

C₁₆H₁₃ClO₄ (304,7) ber.: C 63,06; H 4,30;
gef.: C 62,82; H 4,45.

2-Amino-4-phenyl-5-(p-nitrophenoxy)-thiazol-hydrobromid (X-Hydrobromid): Man kocht die vereinten Lösungen von 1 g III in 10 cm³ heißem Aceton und 0,4 g Thioharnstoff in 5 cm³ heißem Alkohol kurz auf und kühlt auf 0°. Nach 24 Stdn. lassen sich 1,06 g = 90,4% d. Th. farblose Prismen des Hydrobromids von X vom Schmp. (aus 90 Teilen Alkohol) 248° abfiltrieren.

C₁₅H₁₁N₃O₃S.HBr (394,3) ber.: C 45,69; H 3,07;
gef.: C 45,69; H 3,28.

Die daraus mit Natronlauge in Alkohol erhaltene freie Base (70% d. Th.) bildet aus 20 Teilen Alkohol gelbe, domatische Prismen vom Schmp. 187°.

$C_{16}H_{11}N_5O_3S$ (313,3) ber.: C 57,50; H 3,54; N 13,41;
gef.: C 57,08; H 3,67; N 13,12.

Pyridiniumsalz XI aus dem bromierten Äther III: Zu 3 cm³ Pyridin gibt man bei 30° in kleinen Anteilen 0,8 g III; alsbald kristallisieren aus der gelben Lösung 1 g (100% d. Th.) farblose, stark bitter schmeckende Prismen aus. Der Schmp. liegt nach Waschen mit Äther bei 160/1° (Pyridin-Geruch!); Umkristallisieren aus Alkohol ist nicht empfehlenswert. Die Löslichkeit in kaltem Wasser beträgt etwa 1:160.

$[C_{19}H_{15}N_2O_4]^+Br^-$ (415,2) ber.: Br 19,25;
gef.: (getr.) Br 19,30 (titr.).

Das Bromid reagiert mit Nitrosodimethylanilin/Natronlauge unter Farbumschlag nach tiefbraun. Das Salz gibt positive (rote) Farbreaktion mit Nitroprussidnatrium + Alkali in Wasser.

(p-Nitrophenoxy)-methyl-pyridiniumbromid (XII): 1 g Salz XI löst man in 50 cm³ Wasser von 75°, kühlt auf 40° und gibt 2,8 cm³ n Natronlauge hinzu, danach 4 cm³ n Bromwasserstoffsäure; man dampft völlig ein und nimmt mit wenig Alkohol auf; 0,54 g = 72,1% d. Th. Aus 30 Teilen Alkohol erscheinen weiße, perlmutterglänzende Blättchen, die in der Kälte in kleine Prismen übergehen. Schmp. 224° (unt. Zers., vorher sinternd).

$[C_{12}H_{11}N_2O_3]^+Br^-$ (311,1) ber.: Br 25,69;
gef.: Br 26,03 (titr.).

N-(Benzoyl-2,4,6-tribromphenoxy-methyl)-pyridiniumbromid (entsprechend XI): 1 g (Benzoyl-bromomethyl)-2,4,6-tribromphenyläther läßt man mit 5 cm³ Pyridin 18 Stdn. bei 20° stehen; danach sind 1,09 g = 90% d. Th. an farblosen Blättchen auskristallisiert. Aus 40 Teilen Alkohol kommen farblose, 6seitige Blättchen vom Schmp. 196°. Das Salz zeigt keinen Farbumschlag mit Nitrosodimethylanilin/Natronlauge in Alkohol.

$[C_{19}H_{13}NO_2Br_3]^+Br^-$ (607,6) ber.: C 37,59; H 2,15; N 2,32;
gef. (getr.): C 37,55; H 2,17; N 2,17.

2-Benzoyl-4(5)-phenyl-glyoxalin (XIII)¹⁴: In eine Lösung von 3,36 g (10mMol) III in 100 cm³ natrium-trocknem Benzol leitet man bei 20° 1 Std. trockenes Ammoniak ein. Nach 12stündigem Stehen bei 20° saugt man von Ammoniumbromid und Ammonium-p-nitrophenolat ab und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Man zieht den Rückstand zweimal mit 2 n Natronlauge aus, wobei der größte Teil in Lösung geht. Salzsäure fällt daraus 0,62 g = 50% d. Th. an XIII: Gelbe, spindelförmige Blättchen aus Propanol vom Schmp. 192/4° (vorher sinternd).

$C_{16}H_{12}N_2O$ (248,3) ber.: C 77,32; H 4,78; N 11,28;
gef.: C 76,73; H 4,80; N 11,47.

Die gelbrote Lösung der Substanz in konz. Schwefelsäure färbt sich auf Zusatz von Phenol und einem Tropfen Wasser karminrot.

Umsetzung von III mit Thiosemicarbazid: 0,336 g = 1 mMol III und 0,18 g (= 2 mMol) Thiosemicarbazid in 28 cm³ Alkohol erhitzt man 45 Minuten auf dem Wasser-

¹⁴) G. M. ABRENHOLZ, Diplomarbeit Gießen 1959, 19/20, 44.

bad. Danach werden 273 mg gelbe Prismen abfiltriert, die, mit verdünntem Alkohol ausgekocht, bei 240° unter Zersetzung schmelzen.

Phenylglyoxal-bis-thiosemicarbazon

$C_{10}H_{12}N_6S_2$ (280,3) ber.: C 42,83; H 4,31;
gef.: C 43,16; H 4,54.

Herrn G. M. AHRENHOLZ danken wir für die Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Freiburg und Berlin, Chemische Institute der Universitäten und Dr. A. Wander-Forschungsinstitut, ehem. Säckingen/Baden.

Bei der Redaktion eingegangen am 11. Februar 1960.