

Polarographische Studien über Halogenaustauschreaktionen bei α -Halogenketonen

Von L. FEY und A. GROSS

Mit 8 Abbildungen

Inhaltsübersicht

Es wird eine polarographische Methode zur Verfolgung von Halogenaustauschreaktionen bei einigen α -Halogenketonen beschrieben. Für 9 Reaktionen wurden die Gleichgewichtskonstanten bestimmt. Diese Halogenaustauschreaktionen finden bei der Herstellung von α -Chlorverbindungen aus den entsprechenden α -Bromderivaten Anwendung.

1. Einleitung

Die Halogenaustauschreaktionen der organischen Halogenderivate sind vom theoretischen Standpunkt als auch durch ihre Anwendung in der präparativen Chemie von Bedeutung. In der Reihe der Alkylhalogene haben DE LA MARE¹⁾, HUGHES²⁾, FOWDEN³⁾ und Mitarbeiter kinetische Untersuchungen über Halogenaustauschreaktionen durchgeführt, sie stellten dabei fest, daß diese Austauschreaktionen nucleophile Substitutionen vom S_{N2} -Typ sind. FAINBERG⁴⁾ und MILLER⁵⁾ bestätigten diesen Reaktionsmechanismus. Diese Autoren zeigten, daß Jodderivate aus den Brom- oder Chlorderivaten mit Natriumjodid in wasserfreiem Aceton gewonnen werden können. Wegen der geringeren Löslichkeit des Natriumbromids, respektive des Natriumchlorids in Aceton, im Vergleich zum Natriumjodid, verschiebt sich das Gleichgewicht in Richtung der Jodderivate. BANKOWSKA⁶⁾ beschreibt, daß in der Reihe der α -Halogenketone die Reaktionen ebenfalls nach einem S_{N2} -Mechanismus verlaufen. HACH und Mitarbeiter⁷⁾ konnten nachweisen, daß

1) P. B. D. DE LA MARE, Soc. 1955, 3169.

2) E. D. HUGHES, C. K. INGOLD, u. J. D. H. MACKIE, Soc. 1955, 3173.

3) L. FOWDEN, E. D. HUGHES u. C. K. INGOLD, Soc. 1955, 3193.

4) A. H. FAINBERG u. W. T. MILLER, Amer. chem. Soc. **79**, 4170 (1957).

5) W. T. MILLER u. A. H. FAINBERG, Amer. chem. Soc. **79**, 4164 (1957).

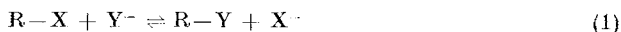
6) S. BANKOWSKA, Roczniki Chem. (Ann. Soc. Chem. Polonorum) **33**, 1039 (1959).

7) V. HACH, V. KVITA, J. KOLINSKY u. K. MACEK, Collection **28**, 1, 266 (1963).

bei der direkten Bromierung von Acetophenonverbindungen in Gegenwart von Chlorionen die Produkte ständig durch Chlorderivate verunreinigt sind.

In der vorliegenden Arbeit haben wir die Halogenaustauschreaktion bei α -Halogenketonen angewandt.

Es wurden die Gleichgewichte der Reaktion



sowie der Reaktionsverlauf in wäßrig-alkoholischen Lösungen am Beispiel der Halogenderivate des Acetophenons, des Propiophenons und des 3 α -, 6 α -, 17 α -Trihydroxy-22-Halogenpregnan-20-ons polarographisch verfolgt.

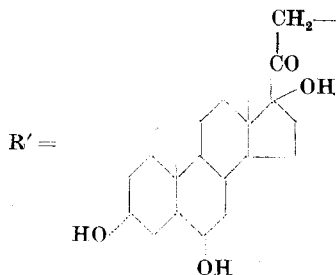
2. Polarographische Methode

Die oben genannten Substanzen geben in wäßrig-alkoholischen Lösungen in Gegenwart von Alkalihalogeniden gut geformte polarographische Stufen.

Die Halbstufenpotentiale in 0,5 n KCl, 50proz. Äthanol, 0,05% Gelatine-Grundlösung, gemessen gegen eine normale Kalomelektrode, sind in Tab. 1 aufgeführt.

Tabelle 1

Nr.	Substanz	R--	X	$E_{1/2}^I$, Volt	$E_{1/2}^{II}$, Volt	$E_{1,2}^{III}$, Volt
1.	α -Jodacetophenon	$C_6H_5-CO-CH_2-$	J	-0,19	-0,36	-1,76
2.	α -Bromacetophenon	$C_6H_5-CO-CH_2-$	Br	-0,20	-0,37	-1,75
3.	α -Chloracetophenon	$C_6H_5-CO-CH_2-$	Cl	-0,89	—	-1,74
4.	α -Jodpropiophenon	$C_6H_5-CO-CH-$ CH_3	J	-0,15	-0,27	-1,74
5.	α -Brompropiophenon	$C_6H_5-CO-CH-$ CH_3	Br	-0,14	-0,26	-1,75
6.	α -Chlorpropiophenon	$C_6H_5-CO-CH-$ CH_3	Cl	-0,91	—	-1,76
7.	3 α -6 α -17 α -Trihydroxy- 21-Jod-Pregnan-20-ons	R'	J	-0,23	-0,53	—
8.	3 α -6 α -17 α -Trihydroxy- 21-Brom-Pregnan-20-ons	R'	Br	-0,54	—	—
9.	3 α -6 α -17 α -Trihydroxy- 21-Chlor-Pregnan-20-ons	R'	Cl	-1,31	—	—



Die Halbstufenpotentiale $E_{1/2}^I$ und $E_{1/2}^{II}$ entsprechen der Reduktion des Halogens, $E_{1/2}^{III}$ dagegen der Reduktion des Ketons. Es konnte festgestellt werden, daß bei den Jod- und Bromderivaten das Halogen in zwei gleich hohen Stufen reduziert wird, während die Chlorderivate nur in einer Stufe reduzierbar sind. In den Konzentrationsbereichen von $5 \cdot 10^{-4}$ – $5 \cdot 10^{-3}$ Mol/Liter ist die Reduktion des Halogens der Konzentration direkt proportional. Bei den Halogenderivaten mit gleichem Radikal R' treten insofern keine nennenswerten Unterschiede auf, daß bei gleichen Molaritäten die Stufenhöhe des Chlorderivates gleich der Summe der beiden ersten Stufenhöhen der Brom- und Jodverbindung ist.

Aus den obigen Angaben ist zu entnehmen, daß es mit Hilfe der Polarographie möglich ist, in Lösung befindliche Verbindungen vom Typ $R-Cl$ und $R-Br$ oder $R-Cl$ und RJ gleichzeitig zu bestimmen. Die Bestimmung der Mischung von $R-Br$ $R-J$ ist nur bei den Verbindungen 7 und 8 möglich, während die Verbindungen 1, 2, 4, 5 wegen der geringen Potentialunterschiede nicht bestimmbar sind. Hervorzuheben ist das Minimum auf der polarographischen Kurve am Anfang der Ketonstufe bei den Acetophenon- und Propiophenonderivaten.

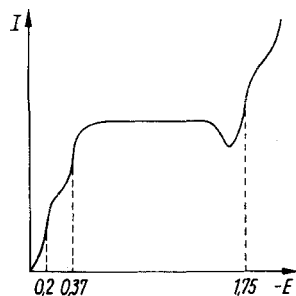


Abb. 1. Polarogramm des Bromoacetophenons $2,5 \cdot 10^{-3}$ Mol/Liter, Grundlösung KCl 0,5 n, Gelatine 0,05%, Äthanol 50%

3. Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten

Durch Erwärmung des $R-X$ Derivates am Rückfluß in wäßrig-alkoholischer Lösung (1:1) in Gegenwart von Y^- -Ionen, beobachtet man, daß im Laufe der Substitution:



die Stufe des Derivats $R-X$ abnimmt, und dabei die Stufe des Derivates $R-Y$ in Erscheinung tritt, beziehungsweise zunimmt. Die Summe der Konzentrationen bleibt konstant, erst nach länger andauernder Erwärmung (über 6 Stunden) wird eine geringfügige Abnahme beobachtet. Diese Tatsache zeigt, daß unter den gegebenen Reaktionsbedingungen, nur in unbedeutendem Maße Sekundärreaktionen ablaufen.

Nach Einstellung des Gleichgewichtszustandes der Umwandlungsreaktion hat folgende Gleichung Gültigkeit:

$$K_{x/y} = \frac{[R-Y][X^-]}{[R-X][Y^-]} \quad (2)$$

Das Verhältnis $\frac{[R-Y]}{[R-X]}$ kann polarographisch bestimmt werden. Um bei dieser Bestimmung die möglichst größte Genauigkeit zu erzielen, ist es erforderlich, daß die Konzentrationen der beiden Halogenderivate nach der Erreichung des Gleichgewichts untereinander vergleichbar, beziehungsweise möglichst naheliegend sein sollen. Diese Bedingung kann erreicht werden, wenn die Reaktion in einer Lösung vorgeht, die beide Halogenionen X^- und Y^- enthält. Das Konzentrationsverhältnis $\frac{[X^-]}{[Y^-]}$ wird so gewählt, daß sie dem Werte $k_{x/y}$ möglichst nahe kommt. Sind die Konzentrationen $[X^-]$ und $[Y^-]$ viel größer (etwa 1–2 Größenordnungen) als die Konzentration der organischen Halogenderivate, kann ihre Veränderung während der Reaktion vernachlässigt und das Verhältnis $\frac{[X^-]}{[Y^-]}$ als konstant betrachtet werden.

Da der Wert $k_{x/y}$ unbekannt ist, wurde das Verhältnis der Konzentrationen an Halogenionen auf Grund einiger Vorversuche bestimmt. Der Reaktionsverlauf wurde in beiden Richtungen ausgeführt,



und

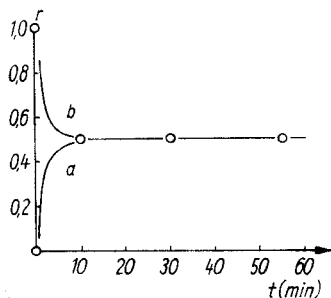
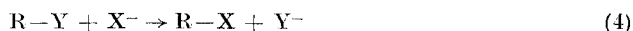


Abb. 2. Graphische Darstellung des Reaktionsverlaufes der Halogenaustauschreaktionen.

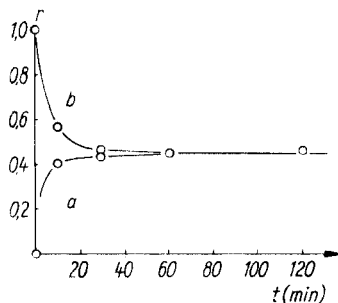
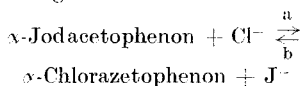
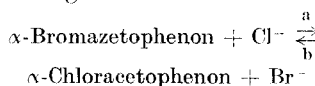


Abb. 3. Graphische Darstellung des Reaktionsverlaufes der Halogenaustauschreaktionen.



In beiden Fällen wurden gleiche und konstante $\frac{[X^-]}{[Y^-]}$ -Verhältnisse eingehalten. Nach den polarographischen Bestimmungen wurden die Werte

$$\frac{[R-Y]}{[R-X] + [R-Y]} = r \quad \text{in Abhängigkeit von der Zeit} \quad (5)$$

in den Abb. 2–8 graphisch dargestellt.

Erwartungsgemäß wurden Kurven erhalten, die den Gleichgewichtswert erreichen, oder sich beide asymptotisch diesem Wert näherten.

Die Berechnung der Gleichgewichtskonstanten erfolgte nach der Gl. (6):

$$K_{x/y} = \frac{[R-Y]}{[R-X]} \cdot \frac{[X^-]}{[Y^-]} = \frac{r}{1-r} \cdot \frac{[X^-]}{[Y^-]} \quad (6)$$

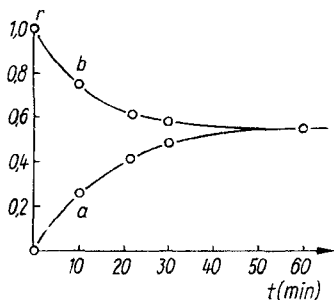


Abb. 4. Graphische Darstellung des Reaktionsverlaufes der Halogenaustauschreaktionen.

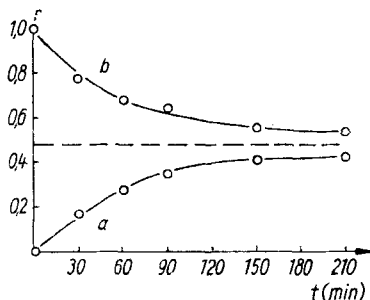
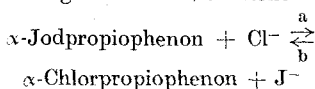


Abb. 5. Graphische Darstellung des Reaktionsverlaufes der Halogenaustauschreaktionen. α -Brompropiophenon + $\text{Cl}^- \xrightleftharpoons[b]{a} \alpha$ -Chlorpropiophenon + Br^-

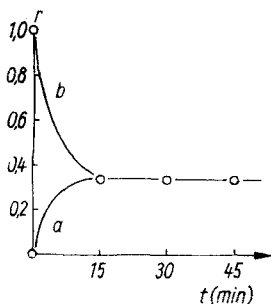
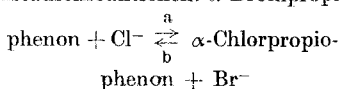


Abb. 6. Graphische Darstellung des Reaktionsverlaufes der Halogenaustauschreaktionen.

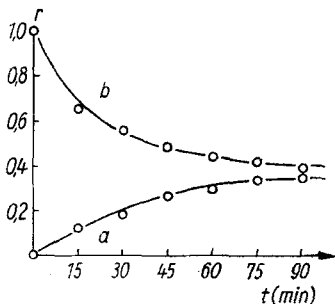
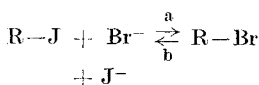


Abb. 7. Graphische Darstellung des Reaktionsverlaufes der Halogenaustauschreaktionen.

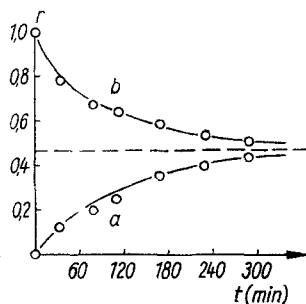
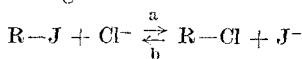
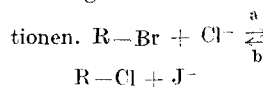


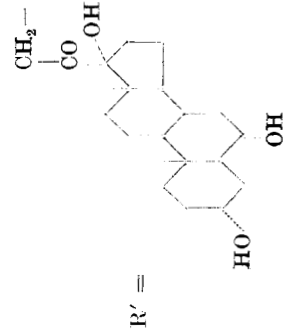
Abb. 8. Graphische Darstellung des Reaktionsverlaufes der Halogenaustauschreaktionen.



In Tab. 2 sind die Ergebnisse der Bestimmungen und die Konzentrationswerte einbezogen. Die Reaktionen wurden bei der Siedetemperatur der Lösungen ($82,5^\circ\text{C}$, 725 mm Hg) durchgeführt. Die $[\text{X}^-]$ und $[\text{Y}^-]$ Konzentrationen wurden durch Lösen entsprechender Mengen KJ, KBr oder KCl

Tabelle 2

Nr.	Reaktion	Abb.	X ⁻ mol/l	Y ⁻	$\frac{[X^-]}{[Y^-]}$	$\frac{C_0}{\text{mol/l}} \times 10^3$	r_∞	$K_{Y/X} = \frac{[R-Y][X^-]}{[R-X][Y^-]}$
1.	$\alpha\text{-Jodacetophenon} + \text{Cl}^- \xrightleftharpoons[b]{a} \alpha\text{-Chloracetophenon} + \text{J}^-$	^a 2 ^b	J ⁻ 0,035	Cl ⁻ 0,215	0,163	2,5	0,51	$K_{\text{Cl/J}} = 1,7 \cdot 10^{-1}$
2.	$\alpha\text{-Bromacetophenon} + \text{Cl}^- \xrightleftharpoons[b]{a} \alpha\text{-Chloracetophenon} + \text{Br}^-$	^a 3 ^b	Br ⁻ 0,20	Cl ⁻ 0,05	4,0	2,5	0,46	$K_{\text{Cl/Br}} = 3,4$
3.	$\alpha\text{-Jodpropiofenon} + \text{Cl}^- \xrightleftharpoons[b]{a} \alpha\text{-Chlorpropiofenon} + \text{J}^-$	^a 4 ^b	J ⁻ 0,0835	Cl ⁻ 0,167	0,53	2,5	0,55	$K_{\text{Cl/J}} = 6,1 \cdot 10^{-1}$
4.	$\alpha\text{-Brompropiofenon} + \text{Cl}^- \xrightleftharpoons[b]{a} \alpha\text{-Chlorpropiofenon} + \text{Br}^-$	^a 5 ^b	Br ⁻ 0,21	Cl ⁻ 0,04	5,3	2,5	0,48	$K_{\text{Cl/Br}} = 4,9$
5.	* $\text{R}'\text{-J} + \text{Br}^- \xrightleftharpoons[b]{a} \text{R}'\text{-Br} + \text{J}^-$	^a 6 ^b	J ⁻ 0,015	Br ⁻ 0,235	0,064	2,5	0,34	$K_{\text{Br/J}} = 3,3 \cdot 10^{-2}$
6.	* $\text{R}'\text{-J} + \text{Cl}^- \xrightleftharpoons[b]{a} \text{R}'\text{-Cl} + \text{J}^-$	^a 7 ^b	J ⁻ 0,075	Cl ⁻ 0,175	0,43	2,5	0,39	$K_{\text{Cl/J}} = 2,75 \cdot 10^{-1}$
7.	* $\text{R}'\text{-Br} + \text{Cl}^- \xrightleftharpoons[b]{a} \text{R}'\text{-Cl} + \text{Br}^-$	^a 8 ^b	Br ⁻ 0,20	Cl ⁻ 0,02	10,0	2,5	0,47	$K_{\text{Cl/Br}} = 8,9$



erhalten. C_0 stellt die Ausgangskonzentration des organischen Halogenderivats dar. Diese ist in jedem Moment der Summe der Konzentrationen der beiden Halogenderivate während der Reaktion gleich:

$$C_0 = [R-X] + [R-Y] \quad (7)$$

Zur Verfolgung des Reaktionsverlaufes wurden in verschiedenen Zeitabschnitten Proben entnommen. Nach Abkühlung auf Zimmertemperatur und Entfernung des Sauerstoffs durch ein Inertgas erfolgte die polarographische Bestimmung.

Als Grundlösung dient das Reaktionsmedium, dem so viel wäßrige Gelatine zugesetzt wurde, daß die Gelatinekonzentration der Analysenlösung 0,05% beträgt.

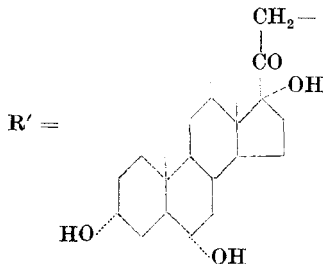
Die $K_{Br/J}$ -Werte der Acetophenon- und Propiophenonderivate konnten nicht direkt bestimmt werden, sie wurden mit Hilfe der Gl. (8) berechnet.

$$K_{Br/J} = \frac{K_{Cl/J}}{K_{Cl/Br}} \quad (8)$$

Die Ergebnisse sind in Tab. 3 enthalten.

Tabelle 3

Nr.	Reaktion	$K_{Br/J} = \frac{[R-Br] \cdot [J^-]}{[R-J] \cdot [Br^-]}$
1	α -Bromacetophenon + $J^- \rightleftharpoons \alpha$ -Jodacetophenon + Br^-	$5,0 \cdot 10^{-2}$
2	α -Brompropiophenon + $J^- \rightleftharpoons \alpha$ -Jodpropiophenon + Br^-	$1,2 \cdot 10^{-1}$
3	$R'-Br + J^- \rightleftharpoons R'-J + Br^-$	$3,1 \cdot 10^{-2}$



Im Falle der Trihydroxypregnan-on-Derivate stimmt der so berechnete Wert des $K_{Br/J}$ ($3,1 \cdot 10^{-2}$) mit dem experimentell gefundenen überein ($3,3 \cdot 10^{-2}$).

Da die Gleichgewichtskonstanten von den freien Standardenergien der betreffenden Reaktionen bestimmt werden, können Schlußfolgerungen über die Stabilitätsordnung dieser Halogenderivate aus der Reihe der α -Halogenketone gezogen werden.

Aus Tab. 2 ist ersichtlich, daß in jeder R-Reihe $K_{Cl/J} < 1$ und $K_{Cl/Br} > 1$ gültig ist. Die freien Standardenergien werden demnach negativ sein in der Richtung der Reaktion



was gleichzeitig auch die zunehmende Stabilitätsordnung der untersuchten Verbindungen darstellt.

In dieser Hinsicht müssen wir den Unterschied — im Vergleich zur Stabilität der Alkylhalogene erwähnen — die von den in der Einleitung angeführten Autoren¹⁻⁶⁾ festgestellt wurde. Nach den Untersuchungen dieser Autoren nimmt die Stabilität der Alkylhalogene Jodderivat zum Bromderivat zu.



Im Falle der von uns untersuchten α -Halogenketone wies das Jodderivat die größte Stabilität auf, und es besteht eine Inversion in der normalen Ordnung der Halogene, indem die Bromderivate eine extreme Stellung einnehmen, anstatt nach dem Reaktionsschema 10 zwischen den Chlor- und Jodderivaten zu liegen.

4. Präparativer Teil

Die untersuchten Reaktionen konnten mit geringen Änderungen für präparative Zwecke angewandt werden. Es ist bekannt, daß die Darstellung von α -Chlorketonen in vielen Fällen auf Schwierigkeiten stößt; durch die direkte Chlorierung der Ketone werden Mischungen von Mono- und Polyhalogenderivaten oder zum Teil harzige Abbauprodukte erhalten. In solchen Fällen sind in der Literatur indirekte Methoden beschrieben, z. B. die der Darstellung von α -Chlorpropiofenon, das durch die Kondensation des Chlorids der α -Chlorpropionsäure mit Benzol⁸⁾ oder durch Chlorierung des Propiofenons mittels $CuCl_2$ unter besonderen Bedingungen⁹⁾ erhalten wird. Gegenüber diesen Methoden kann man dieses Produkt sehr leicht aus α -Brompropiofenon (das durch direkte Bromierung erhalten wird) herstellen, indem man nach der Bromierung den Halogenaustausch durchführt. Die Reaktion kann durch einfache Erwärmung der α -Bromketone mittels Salzsäure in Alkohol oder mittels einer $CaCl_2$ -Lösung in Alkohol ausgeführt werden. (Die Chloride der Alkalimetalle sind wegen ihrer geringen Löslichkeit in Alkohol ungeeignet.)

Darstellung von α -Chloracetophenon: 1,0 g α -Bromacetophenon wird mit 30 ml HCl gesättigtem 50proz. Äthanol — Wasser 1:1 gemischt und anschließend 30 Minuten im Wasserbad bei 70—75°C am Rückfluß erwärmt.

Nach Abkühlung wird die Lösung mit Natriumbikarbonat auf pH 7 neutralisiert, danach wird mit 2×10 ml Äther extrahiert. Die ätherischen Lösungen werden mit $CaCl_2$ sicc. getrocknet, dekantiert und zur Trockne eingedampft. Es werden 0,72 g rohes α -Chloracetophenon, mit Schmp. 52—54°C erhalten (Ausbeute 93%). Das Rohprodukt wird aus 5 ml Petroläther umkristallisiert. Man erhält 0,61 g Reinprodukt vom Schmp. 54—56°C. Die Ausbeute an umkristallisiertem Produkt beträgt 79%.

⁸⁾ R. BAKER u. G. BARKENBUS, J. Amer. chem. Soc. 58, 263 (1936).

⁹⁾ E. M. KOSOWER, W. J. COLE, G. S. WU, D. E. GARDY u. G. MEISTERS, J. org. Chem. 28, 630 (1963).

Analytische Ergebnisse:	berechnet	gefunden:
Chlorgehalt	22,9%	22,70%
		22,80%

Darstellung von α -Chlorpropioiphenon: a) In 200 ml Äthanol wird gasförmiges HCl bis zu einer Konzentration von 25 g/100 ml eingeleitet, danach werden 20 g α -Brompropioiphenon zugefügt und eine Stunde im Wasserbad bei 65–75 °C erwärmt. Im Vakuum wird bis auf ein Volumen von etwa 50 ml konzentriert und die Lösung in 300 ml Wasser eingegossen. Anschließend wird mit Natriumbikarbonat neutralisiert und mit 75 ml Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung, mit CaCl_2 sicc., wird dekantiert und der Äther im Vakuum abdestilliert. Man erhält 15,1 g Rohprodukt. (Ausbeute 95,5%.) Durch fraktionierte Destillation im Vakuum bei 114 °C (9 mm Hg) erhält man 10,7 g reines α -Chlorpropioiphenon. Die Ausbeute an destilliertem Produkt beträgt 67%.

b) 25 g CaCl_2 sicc. werden durch Erwärmen in 65 ml Methanol gelöst und mit 14,2 g α -Brompropioiphenon versetzt und 40 Minuten am Rückfluß erwärmt. Es werden 10 ml Wasser zugefügt und das Methanol abdestilliert bis sich das Calciumchlorid ausscheidet. (Es werden 60 ml abdestilliert, Enddestillationstemperatur 82 °C in der Dampfphase.) Der Rückstand wird mittels 2×10 ml Äther extrahiert und mit CaCl_2 sicc. getrocknet. Der Äther wird durch Vakuumdestillation entfernt. Erhalten werden 11,05 g Rohprodukt. Ausbeute 95,5%. Nach fraktionierter Destillation ergeben sich 7,8 g reines Produkt (114 °C bei 9 mm Hg. Ausbeute an Reinprodukt beträgt 69,5%). Es werden noch 1,8 g einer Fraktion mit höherer Siedetemperatur aufgefangen, die den unveränderten, durch α -Chlorpropioiphenon verunreinigten α -Brompropioiphenon entspricht. Wird diese wiedergewonnene Menge Bromderivat in Rechnung gesetzt, dann beträgt die Ausbeute 79,5%.

Analytische Ergebnisse:	berechnet:	gefunden:
Chlorgehalt	21,05%	20,76%
		20,95%

Darstellung des $3\alpha, 6\alpha, 17\alpha$ -Trihydroxy-21-Chlor-Pregnan-20-ons. 1,0 g $3\alpha, 6\alpha, 17\alpha$ -Trihydroxy-Brom-pregnan-20-on wird auf dem Wasserbad mit 10 ml mit Salzsäure gesättigtem Äthanol am Rückfluß auf etwa 5 ml konzentriert und in 100 ml Wasser eingegossen, danach wird mit Natriumbikarbonat neutralisiert, filtriert, der Niederschlag mit Wasser gewaschen und im Vakuum-Exsikkator getrocknet. Erhalten werden 0,70 g Chlorderivat. Ausbeute 78%.

Analytische Ergebnisse:	berechnet:	gefunden:
Chlorgehalt	9,23%	9,23%
		9,25%

Cluj (Rumänien), Chemisch-Pharmazeutisches Forschungsinstitut.

Bei der Redaktion eingegangen am 5. August 1964.