

Zur Enthydroxylierung von Phenolen

Von

M. Pailer und **E. Gössinger**

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 4. Juni 1969)

Der Austausch von phenolischen OH-Gruppen gegen Wasserstoff durch Hydrogenolyse von Äthern der entsprechenden Phenole mit stickstoffhaltigen Heterocyclen wurde studiert.

Dehydroxylation of Phenols

The replacement of phenolic OH groups by hydrogen has been studied. The phenols were converted into phenoxy derivatives of N-containing heterocyclic compounds and the latter subjected to hydrogenolysis.

Der Austausch einer phenolischen Hydroxylgruppe gegen Wasserstoff ist bei der Konstitutionsermittlung von Naturstoffen immer wieder interessant. So ergab sich bei kürzlich von uns durchgeführten Untersuchungen zur Ermittlung der Struktur einer Aristolochiasäure¹ die Notwendigkeit der Eliminierung einer am Phenanthrengerüst haftenden Hydroxylgruppe. Wir haben uns in diesem Zusammenhang mit den auf diesem Gebiet bekannten Methoden^{2, 3} befaßt. Von den bis dahin veröffentlichten Enthydroxylierungsverfahren ist das von *Musliner* und *Gates* ausgearbeitete das schonendste. Die Autoren setzten 5-Chlor-1-phenyltetrazol bzw. 2-Chlorbenzoxazol mit Phenolen um und spalteten die erhaltenen Äther reduktiv durch katalytische Hydrierung³.

¹ *E. A. Ruveda, S. M. Albonico, H. A. Priestap, V. Deulofeu, M. Pailer, E. Gössinger* und *P. Bergthaller*, Mh. Chem. **99**, 2349 (1968).

² *W. H. Pirkle* und *J. L. Zabriskie*, J. org. Chem. **29**, 3124 (1964) und die dort referierten Arbeiten.

³ *W. J. Musliner* und *J. W. Gates, jr.*, J. Amer. Chem. Soc. **88**, 4271 (1966).

Im Zusammenhang mit den oben genannten Untersuchungen, aber auch im Hinblick auf eine allgemeine Verbesserung dieser Methodik, haben wir die reduktive Ätherspaltung der Äther anderer stickstoffhaltiger Heterocyclen studiert.

Der Grund für die schonende Spaltung solcher Äther liegt in der elektronenanziehenden Wirkung der Heteroatome im Heteroaromaten und dem Entstehen energiearmer Endprodukte.

Für unsere Studien verwendeten wir als Phenole β -Naphthol und p-Hydroxyacetanilid. Diese Substanzen setzten wir in trockenem Dimethylformamid bei Anwesenheit von Kaliumcarbonat mit 2-Chlor-1-methylbenzimidazol⁴, 2-Chlor-1-phenylbenzimidazol⁵, 2-Chlorpyrimidin⁶, 2-Chlorpyridin und 2-Brompyridin zu den entsprechenden Äthern um. 2-Chlorpyrimidin reagierte unter diesen Bedingungen rasch (etwa 20 Min.), für die beiden Benzimidazole reichten drei Stunden aus, während die Pyridinderivate sehr lange Reaktionszeiten erforderten (24 Stunden). Durch Zusatz katalytischer Mengen von Kupferpulver bei der Verätherung des Brompyridins mit β -Naphthol konnte auch hier die Reaktionszeit auf weniger als 1 Stunde herabgesetzt werden.

Die hydrierende Spaltung wurde in einer Mikrohydrierapparatur nach *Clauson-Kaas* und *Limborg*⁷ mit Mengen von 10—40 mg (0,1 bis 0,2 Millimol) Substanz in 2 bis 4 ml Äthanol (je nach Löslichkeit) und mit ungefähr einem Zehntel des Substanzgewichtes an Katalysator (10proz. Pd-Aktivkohle) durchgeführt. Zur quantitativen Bestimmung des Spaltungsverlaufes wurde bei den Naphtholäthern die Menge des gebildeten Heterocyclus ermittelt.

Hydrierende Spaltung von β -Naphthyläthern:

Äther	Reaktionsdauer, Stdn.	entstehender Heterocyclus	Ausb., %
2-(β -Naphthoxy)-1-phenylbenzimidazol	6—7	1-Phenylbenzimidazol	97,2
2-(β -Naphthoxy)-1-methylbenzimidazol	5	1-Methylbenzimidazol	90,1
2-(β -Naphthoxy)-pyrimidin	ca. 15	Trimethylenharnstoff	98
2-(β -Naphthoxy)-pyridin	10—15	2-Piperidon	90,5

⁴ D. Harrison, J. Ralph und A. Smith, J. Chem. Soc. **1963**, 2936.

⁵ A. M. Simonov und A. F. Pozharskij, Zh. obsheh. Khim. **33** (7), 2350 (1963); Chem. Abstr. **59**/IV, 13 967 (1963).

⁶ V. Boardland und W. McOmie, J. Chem. Soc. **1951**, 1218.

⁷ N. Clauson-Kaas und F. Limborg, Acta Chem. Scand. **1**, 884 (1947).

Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wurde das Reaktionsgemisch vom Katalysator abfiltriert, und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde hochvakuumsublimiert (Piperidon wurde bei 0,5 Torr destilliert). Sämtliche Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Vollständigkeit der Hydrogenolyse überprüft, wobei in keinem Fall Ausgangsprodukt nachgewiesen werden konnte. Auch β -Naphthol, das auf reduktive Spaltung der Heterocyclus—Sauerstoffbindung hingewiesen hätte, ließ sich nicht auffinden. Naphthalin wurde gaschromatographisch und dünnschichtchromatographisch identifiziert (DC: Kieselgel G, Petroläther [*P.Ä.*]) (GLC: SE 30, 100° C).

Die Ergebnisse der Hydrogenolyse der p-Acetaminophenyläther sind in nachfolgender Tabelle zusammengefaßt:

Äther	Menge an Pd/C	Acet- anilid	Hetero- cyclus	Zeit, Stdn.
2-(p-Acetaminophenoxy)- 1-methylbenzimidazol	50%	93%	96%	2
2-(p-Acetaminophenoxy)- 1-phenylbenzimidazol	35%	98,8%	83%	2½
2-(p-Acetaminophenoxy)- pyrimidin	70%	98%	100%	3
2-(p-Acetaminophenoxy)- pyridin	75%	75%	—	20

Die Hydrogenolyse der p-Acetaminophenyläther bereitete größere Schwierigkeiten, d. h., die Vergiftung des Katalysators war wesentlich stärker als bei den entsprechenden β -Naphthyläthern, weshalb die Katalysatormengen erhöht werden mußten. Die Isolierung der Endprodukte konnte durch Hochvakuumsublimation bzw. -destillation erreicht werden. Ihre Identifizierung erfolgte auf dünnschichtchromatographischem Weg mit Testsubstanzen. Bis auf die Spaltung des Pyridinäthers konnten alle Hydrogenolysen so geführt werden, daß weder Ausgangsprodukte noch das unerwünschte p-Acetaminophenol auftraten. Die reduktive Spaltung des Pyridinäthers lieferte wohl die erwarteten Produkte, doch reichten selbst Katalysatorzusätze, die drei Viertel des Gewichts der Substanz betragen, nicht aus, die Reaktion zu beenden.

Die Vorteile der von uns verwendeten Heterocyclen für die Enthydroxylierung von Phenolen sind die leichte Zugänglichkeit bzw. Beschaffungsmöglichkeit der Ausgangsstoffe, die größere Stabilität der Phenoläther, die leichtere Löslichkeit der Pyrimidin- und Pyridinäther und schließlich der größere Wasserstoffverbrauch bei der Hydrierung, der besonders bei kleinen Substanzmengen eine genauere Kontrolle des Reaktionsverlaufes gestattet.

Experimenteller Teil

1-Phenyl-2-chlorbenzimidazol (1)

4,4 g 1-Phenylbenzimidazol, hergestellt nach der Methode von *Simonov* und *Pozharskij*⁵, wurden mit 30 ml POCl_3 30 Min. gekocht, dann wurde unter weiterem Kochen 5 Stdn. HCl -Gas eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wurde im Wasserstrahlvak. von der Hauptmenge POCl_3 befreit und das erhaltene Öl mit Eiswasser versetzt. Es blieb ein dunkles Produkt zurück, das durch mehrfaches Ausschütteln mit Wasser von den letzten Resten POCl_3 abgetrennt wurde. Die wäbr. Lösung wurde mit NH_3 alkalisch gemacht und mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Die CHCl_3 -Lösung wurde mit dem Öl vereinigt und nochmals mit ammoniakal. Wasser gewaschen. Die getrocknete CHCl_3 -Lösung wurde abgedampft, der Rückstand 2mal im Hochvak. bei ca. 70°C destilliert. Schmp. 66°C , Lit.⁵ 68°C . Die Substanz ist dünnschichtchromatographisch einheitlich. Ausb. 3,5 g (73% d. Th.). (Die Ausbeute entsprechend der Herstellungsvorschrift⁵ wird mit 7% angegeben.)

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_2\text{Cl}$. Ber. C 68,27, H 3,5, N 12,69, Cl 15,53.
Gef. C 68,05, H 3,4, N 12,56, Cl 15,57.

2-(β -Naphthoxy)-pyrimidin (2)

144,2 mg β -Naphthol, 115,6 mg 2-Chlorpyrimidin und 300 mg K_2CO_3 wurden in 5 ml Dimethylformamid (*DMF*) unter Rückfluß ca. 3 Stdn. gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherschicht wurde mit verd. NaOH 3mal ausgeschüttelt, dann mit Wasser nachgewaschen. Die mit K_2CO_3 getrocknete Ätherschicht wurde filtriert und vom Äther befreit. Der Rückstand wurde an einer kleinen Kieselgelsäule mit Fluoreszenzindikatorzusatz mit CH_2Cl_2 chromatographiert. Das so gereinigte Produkt wurde aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Der Äther tritt in zwei Kristallmodifikationen auf: weiße Nadeln, Schmp. 92°C , und weiße Plättchen, Schmp. 98°C . Löslichkeitsverhältnisse: **2** ist in Äther und Wasser schwer, in Alkohol mäßig, in *THF*, Dioxan, CHCl_3 , CH_2Cl_2 leicht löslich; in *PÄ* und Cyclohexan ist **2** unlöslich.

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$. Ber. C 75,67, H 4,54, N 12,61.
Gef. C 75,71, H 4,60, N 12,14.

2-(β -Naphthoxy)-1-phenylbenzimidazol (3)

228,5 mg 2-Chlor-1-phenylbenzimidazol, 144 mg β -Naphthol und 300 mg K_2CO_3 wurden in 4 ml trockenem *DMF* einige Stdn. gekocht (lt. *DC* war die Reaktion nach 2 Stdn. vollständig abgelaufen. Adsorbens: Kieselgel G, Laufmittel CH_2Cl_2). Das Gemisch wurde wie bei **2** aufgearbeitet. Der Rückstand wurde hochvakuumdestilliert. Das destillierte Produkt wurde aus Isopropylalkohol umkristallisiert, Ausb. 281,3 mg (83,7% d. Th.), Schmp. $138\text{--}139^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Ber. C 82,0, H 4,8, N 8,34.
Gef. C 81,8, H 4,7, N 8,10.

2-(β -Naphthoxy)-1-methylbenzimidazol (4)

144,4 mg β -Naphthol, 166,6 mg 2-Chlor-1-methylbenzimidazol und 300 mg K_2CO_3 wurden einige Stdn. in *DMF* gekocht. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel G, CH_2Cl_2). Nach $2\frac{1}{2}$ Stdn.

war die Reaktion beendet. Die Aufarbeitung war analog zu 2. Der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 121° C, 259,3 mg (94,5% d. Th.) weiße Plättchen.

$C_{18}H_{14}N_2O$. Ber. C 78,80, H 5,15, N 10,21.

Gef. C 79,06, H 5,45, N 10,17.

2-(β -Naphthoxy)-pyridin (5)

a) 1,1435 g 2-Chlorpyridin, 1,4397 g β -Naphthol und 2,75 g K_2CO_3 wurden mit 8 ml trockenem *DMF* gekocht. Der Reaktionsverlauf wurde gaschromatographisch verfolgt (Säule: 5% SE 30 auf Anakrom ABS 60—70, Temperaturprogramm 150° C 6°/Min. bis 270° C). Nach 24 Stdn. waren etwa 60% der Substanz umgesetzt. Aufgearbeitet wurde das Produkt wie (2). Der Rückstand wurde 2mal bei 110° C hochvakuumdestilliert. Die Substanz schmolz bei 52° C. Umkristallisieren aus Isopropylalkohol—Wasser lieferte Nadeln, Schmp. 52,5—53,5° C, Ausb. 1,2914 g (58,5% d. Th.).

b) 158,4 mg 2-Brompyridin, 144,2 mg β -Naphthol und 300 mg K_2CO_3 und eine Spatelspitze Kupferpulver (Cu durch Reduktion mit H_2 erhalten) wurden in 3 ml *DMF* unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde nach 5 Min. rotbraun. Die Reaktion war in weniger als 45 Min. beendet. Die Aufarbeitung entsprach der Methode unter 5 a, Ausb. 182,4 mg (82,5% d. Th.).

$C_{15}H_{11}NO$. Ber. C 81,41, H 5,0, N 6,3.

Gef. C 81,38, H 4,7, N 6,3.

2-(*p*-Acetaminophenoxy)-1-methylbenzimidazol (6)

166,6 mg 2-Chlor-1-methylbenzimidazol, 151 mg *p*-Acetaminophenol und 300 mg K_2CO_3 wurden in 4 ml *DMF* unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen und mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde mit verd. NaOH, dann mit Wasser gewaschen. Die mit K_2CO_3 getrocknete CH_2Cl_2 -Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Methanol—Wasser umkristallisiert; Schmp. 188° C, Ausb. 245,7 mg (87,4% d. Th.). Die glänzenden, weißen Plättchen sind in Äther sehr schwer löslich, in *PÄ* und Wasser unlöslich, in Methanol leicht löslich.

$C_{16}H_{15}N_3O_2$. Ber. C 68,3, H 5,38, N 14,90.

Gef. C 68,8, H 5,20, N 14,67.

2-(*p*-Acetaminophenoxy)-1-phenylbenzimidazol (7)

228,3 mg 2-Chlor-1-phenylbenzimidazol, 151,3 mg *p*-Acetaminophenol und 300 mg K_2CO_3 wurden analog wie bei 6 umgesetzt und aufgearbeitet. Das aus Isopropylalkohol umkristallisierte Material schmolz bei 207° C und erwies sich als dünnschichtchromatographisch einheitlich (Kieselgel G, 3mal mit CH_2Cl_2 entwickelt); Ausb. 328,4 mg (95,7% d. Th.). Die schwach rötlich gefärbten Prismen sind schwer löslich in Isopropylalkohol und Äther [aber leichter löslich als (6)] und leicht löslich in CH_2Cl_2 .

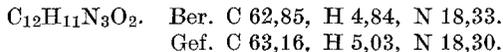
$C_{21}H_{17}N_3O_2$. Ber. C 73,44, H 4,99, N 12,24.

Gef. C 73,52, H 5,00, N 12,50.

2-(*p*-Acetaminophenoxy)-pyrimidin (8)

114,2 mg 2-Chlorpyrimidin, 151,3 mg *p*-Acetaminophenol und 300 mg K_2CO_3 wurden wie bei 6 umgesetzt und aufgearbeitet. Das erhaltene Produkt

wurde a) in Benzol 3mal umkristallisiert; Schmp. 155° C (Prismen); b) in Wasser umkristallisiert, der Äther fiel in weißen Nadeln an. Schmp. 74° C; beim weiteren Erhitzen erstarrte die Schmelze bei ca. 82° C, um bei 154° C erneut zu schmelzen. Ausb. 197,3 mg (86% d. Th.).



2-(p-Acetaminophenoxy)-pyridin (9)

Der Äther wurde durch Kochen von 2-Brompyridin (158,7 mg) oder von 2-Chlorpyridin (114,5 mg) mit 151 mg p-Acetaminophenol und 300 mg K_2CO_3 in 4 ml *DMF* hergestellt und wie bei **2** aufgearbeitet. Die Umsetzung mit Chlorpyridin lieferte nach 16stdg. Kochen 43,7 mg Äther (19,2% d. Th.), mit 2-Brompyridin bei 16stdg. Kochen 144,6 mg (63,4%). Umkristallisiert aus Methanol—Wasser, weiße Nadeln, die bei 120° C schwach sublimierten und bei 137° C schmolzen. Die Substanz kann auch durch Hochvakuumsublimation gereinigt werden. Sie ist in CHCl_3 und Wasser schwer, in Methanol leicht löslich.

