

ÜBER DIE DARZENS-KONDENSATION VON NITRO-HYDROXY-PHENACYLBROMIDEN. II

Von GY. SIPOS, B. CZUKOR und I. DOBÓ

Institut für Angewandte Chemie der József Attila Universität, Szeged

(Eingegangen am 15. September 1962)

Es wurde die Darzens-Kondensation mit verschiedenen Nitro-hydroxy-phenacylbromiden — auch mit HCl als Katalysator — erfolgreich durchgeführt und einige neue Beobachtungen bezüglich der Herstellung von Phenacylbromiden gemacht.

Als Fortsetzung einer früheren Arbeit [1] haben wir die in Tabelle I angeführten Phenacylbromide hergestellt.

Tabelle I.
Die dargestellten Nitro-hydroxy-phenacylbromide

Z.	-phenacylbromid	Ausb. %	Schmp.	Summenformel	Molgew.	Halogen		Kohlenstoff		Wasserstoff	
						Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.
1.	2-Nitro-3-hydroxy-	35	97°	C ₈ H ₆ O ₄ NBr	260,0	30,7	30,6	36,9	—	2,3	—
2.	4-Nitro-3-hydroxy-	30	89°	C ₈ H ₆ O ₄ Br	260,0	30,7	—	36,9	37,1	2,3	2,6
3.	6-Nitro-3-hydroxy	20	90°	C ₈ H ₆ O ₄ NBr	260,0	30,7	30,1	36,9	—	2,3	—

Die Entfärbung der Lösung war bei der Darstellung dieser Verbindungen, entsprechend unseren bisherigen Erfahrungen, zunächst gefolgt und erst dann die Bromwasserstoffentwicklung eintritt.

Die Bromierung der drei, meta-hydroxy-Gruppe enthaltenden Nitro-hydroxy-acetophenone (Tab. I.) hat mit schwächerer Ausbeute stattfindet als die Bromierung der zwei, orto-hydroxy-Gruppe enthaltenden Nitro-hydroxy-acetophenone (Tab. II).

Diese Erfahrung ist erklärlich mit der Wirkung der orto- und para-Stellung der Nitro-Gruppe und der meta-Stellung der Hydroxyl-Gruppe.

Die Ketone können verhältnismäßig unter milden Bedingungen bromiert werden (Tab. II), da die Wechselwirkung zwischen der Oxo- und der Hydroxy-Gruppe [1] weniger zur Geltung kommt, als im Falle der Wasserstoffbrücke enthaltenden Nitro-hydroxy-acetophenone (4-Nitro-2-hydroxy- und 5-Nitro-2-hydroxy-acetophenon).

Wir haben die Bromierung der Ketone zwecks Ausschaltung der wahrscheinlich konkurrenten Ringbromierungsreaktion auch mit N-Brom-sukcinimid versucht, was aber erfolglos blieb.

Tabelle II.
Die Bedingungen der Darstellung von Nitro-hydroxy-phenacylbromide

Nr.	-acetophenon	Im Eisessig				In Chloroform			
		Entfärbungstemp. °C	Erwärmungszeit	Erwärmungstemp. °C	Ausbeute von Phenacylbromid	Entfärbungstemp. °C	Erwärmungszeit	Erwärmungstemp. °C	Ausbeute von Phenacylbromid %
1.	3-Nitro-4-hydroxy	55	—	55	45	39	15 Min	39	60
2.	4-Nitro-3-hydroxy	61	10 Min	61	30	50	10 Min	40	30
3.	2-Nitro-3-hydroxy	63	5 Min	offene Flamme	35	54	10 Min	54	30
4.	6-Nitro-3-hydroxy	61	Verschiedene	Verschiedene	—	63	10 Min	63	1—2
5.	5-Nitro-2-hydroxy	83	5 Min	offene Flamme	50	—	—	—	—
6.	4-Nitro-2-hydroxy	89	10 Min	offene Flamme	50	—	—	—	—

Die Reaktion der dargestellten unbekannten Nitro-hydroxy-phenacylbromide mit Benzaldehyd und 4-Nitro-benzaldehyd lieferte die entsprechenden Epoxy-ketone (Tab. III.), aber mit Anisaldehyd reagierten sie nicht. Diese Ergebnisse stützt die früheren Feststellungen bezüglich der reaktionsbeeinflussende Wirkung der Aldehyds substituenten unter [2—5].

Tabelle III.
Die dargestellten Epoxy-Ketone (bei Anwesenheit von Base als Katalisator)

Nr.	-aethylen-oxyd	Ausbeute %	Schmp. °C	Aussehen	Summenformel	Mol.-gew.	Analyse	
							Ber.	Gef.
1.	1-(Phenyl)-2-(2-nitro-3-hydroxy-benzoyl)	55	115	orangengelbe Plättchen	$C_{15}H_{11}O_5N$	285,2	C 63,1 H 3,8	63,0 3,7
2.	1-(4-Nitro-phenyl)-2-(2-nitro-3-hydroxy-benzoyl)-	65	173	gelbe Säulen	$C_{15}H_{10}O_7N_2$	330,2	N 8,4	8,6
3.	1-(4-Nitro-phenyl)-2-(4-nitro-3-hydroxy-benzoyl)-	40	196	zitronengelbe Nadeln	$C_{15}H_{10}O_7N_2$	330,2	N 8,4	8,1
4.	1-(4-Nitro-phenyl)-2-(6-nitro-3-hydroxy-benzoyl)-	40	196	hellgelbe Nadeln	$C_{15}H_{10}O_7N_2$	330,2	N 8,4	8,0

In Verbindung mit der Epoxybildung, haben wir bei Raumtemperatur, mit gleichen und relativ geringen Katalysatorkonzentrationen, den Einfluß der Reaktionsdauer auf die Ausbeute und die Qualität des Produkts studiert. Es zeigte sich dass auch innerhalb gleicher Katalysatorkonzentrationen die frühere Feststellung [5] gültig ist, wonach die längere Reaktionsdauer die günstigere ist und die der Ausbeute zutage tretenden Unterschiede relativ gering sind (Tab. IV. und V.).

Da nach den bisherigen Literaturangaben [6, 7] und auch auf Grund unserer eigenen Untersuchungen, aus den Nitro-phenacylbromiden unter den obigen Bedingungen die entsprechenden Ketone nicht entstehen, wird im Falle der Nitro-

Tabelle IV.

Die Darzens-Kondensation von 3-Nitro-4-hydroxy-phenacylbromid und 4-Nitro-benzaldehyd

Katalysator	Katalysator konz. %	Reaktionszeit	Roher Schmp. C°	Rohe Ausb. %	Nach Umkrist.	
					Schmp. C°	Ausb. %
NaOMe	0,5	0,5 Std	178—196	70	201	54
NaOMe	0,5	4,0 Std	169—191	75	202	59
NaOMe	0,5	16,0 Std	170—190	80	204	62

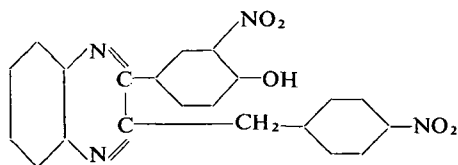
Tabelle V.

Die Darzens-Kondensation von 2-Nitro-3-hydroxy-phenacylbromid und 4-nitro-benzaldehyd

Katalysator	Katalysator konz. %	Reaktionszeit	Roher Schmp. C°	Rohe Ausb. %	Nach Umkrist.	
					Schmp. C°	Ausb. %
NaOH	0,25	5 Min	156—166	43	169	35
NaOH	0,25	10 Min	144—160	47	167	38
NaOH	0,25	16 Std	164—169	61	171	57

hydroxy-phenacyl-bromide das Eintreten der Kondensationen wahrscheinlich durch die Gegenwart der Hydroxylgruppe ermöglicht. Zwecks der Klärung dieses Problems wurde auch die Darzens-Kondensation der 2- und 4-Hydroxy-phenacyl-bromid untersucht, aber diese Verbindung lieferte die entsprechende Epoxy-Ketone mit Benzaldehyd und 4-Nitro benzaldehyd unter den angewandten Bedingungen nicht. Es reagierten mit den Aldehyden auch die isomeren Nitro-phenacylbromide nicht.

Zwecks der weiteren Klärung der Struktur des 1-(4-Nitro-phenyl)-2-(3-nitro-4-hydroxy-benzoyl)-aethylenoxyds [5] wurde das durch ihr Kochen mit konz. HCl erhaltenen 3-Nitro-4-hydroxy-phenyl-4-nitro-benzyl-glyoxal (4) mit Ortophenylen-diamin zur Reaktion gebracht und dadurch das 2-(3-Nitro-4-hydroxy-phenyl)-3-(4-nitro-benzoyl)-kinoxalin gewonnen:



Es gelang die Darzens-Kondensation auch bei Anwesenheit von Salzsäure als Katalysator zu verwirklichen (Tab. VI).

Unter den mildesten Bedingungen und mit der besten Ausbeute gelang die Durchführung der Säure-Kondensation mit dem 3-Nitro-4-hydroxy-phenacyl-bromid [1]. Sie gelang auch mit 4-Nitro-3-hydroxy und 2-Nitro-3-hydroxy-phenacyl-bromid, allerdings unter wesentlich energischeren Bedingungen. Die Säure-Kondensation war mit 2-Hydroxy-, 4-Nitro-2-hydroxy- und 5-Nitro-2-hydroxy-phenacyl-bromid, d. h. mit den auch eine Ortho-hydroxygruppe enthaltenden Phenacylbromiden nicht durchzuführen. Das 4-Hydroxy-phenacylbromid

Tabelle VI.
Die dargestellten Epoxy-Ketone (bei Anwesenheit von HCl als Katalysator)

Nr.	-aethylenoxyd	Katalysator %	Katalysator konz. %	Reaktionszeit	Reaktions- temperatur	Schmp. C°	Misch- Schmp. C°
1.	1-(4-Nitro-phenyl)- -2-(3-nitro-4- hydroxy-benzoyl)-	HCl	35	90 Std.	Raumtem- peratur	202	202
2.	1-(4-Nitro-phenyl)- -2-(4-nitro-3- hydroxy-benzoyl)-	HCl	35	40 Min.	Rückfluss- tempe- ratur	196	195
3.	1-(4-Nitro-phenyl)- -2-(2-nitro-3- hydroxy-benzoyl)-	HCl	35	40 Min.	Rückfluss- tempe- ratur	173	171

lieferte wiederum die entsprechenden Epoxy-Ketone nicht und die drei isomeren Nitro-phenacylbromide auch nicht.

Experimenteller Teil¹

A) Die Darstellung von Nitro-hydroxy-phenacylbromiden.

1. 2-Nitro-3-hydroxy-phenacylbromid 0,181 g (1 mMol) Keton wurde in 1–2 ml Eisessig gelöst, mit 0,05 ml (1 mMol) Brom versetzt und zunächst bis zur Entfärbung und dann noch weitere 5 Minuten über offener Flamme erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung in 10 ml Eiswasser geschüttet, in dem sich ein gelber Niederschlag bildete. Umkristallisieren aus einem Tetrachlorkohlenstoff (Benzingemisch) (1:10).

2. 4-Nitro-3-hydroxy-phenacylbromid 0,181 g (1 mMol) Keton wurde im 2–3 ml Chloroform gelöst, mit 0,05 ml Brom versetzt, am Wasserbad bei cca 50° C bis zur Entfärbung erwärmt und noch weitere 10 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach Eindampfen in Luftstrom erfolgte Umkristallisieren aus einem Tetrachlorkohlenstoff (Benzingemisch) (1:10).

3. 6-Nitro-3-hydroxy-phenacylbromid. 0,181 g (mMol) Keton wurde in 50 ml, einem 1:1 Tetrachlorkohlenstoff (Chloroformgemisch gelöst, 0,05 ml (1 mMol) Brom zugegeben und nach eingetretener Entfärbung die Lösung über offener Flamme noch 5 Minuten erwärmt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels an der Luft wurde ein Öl erhalten welches nach 24 Std., erstarrte. Umkristallisierung aus einen Tetrachlorkohlenstoff Benzingemisch (1:10).

B) Darstellung der Epoxyketone

1. Darstellung in Gegenwart von Natriummethylat-Katalysator. 0,260 g (1 mMol) Nitro-hydroxy-phenacylbromid und äquivalente Menge Benzaldehyd bzw. 4-Nitro-benzaldehyd wurde in 10 ml Methanol gelöst, mit 10 ml Katalysatorlösung (0,04 g Natrium in 10 ml Methanol gelöst) versetzt nach Ablauf der verschiedenen

¹ Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert

Reaktionszeiten (Tab. IV., V.) das Gemisch in 40 ml Wasser geschüttet und mit 5 n Salzsäure angesäuert. Die Substanzen schieden gewöhnlich Kolloid aus, so daß es erts nach längerer Zeit filtriert wurde. Umkristallisieren aus einen Wasser-Acetongemisch (4:1).

2. *Darstellung in Gegenwart von Natriumhydroxid-Katalysator.* Mit den gleichen Mengen wie im Falle des Natriummetholat-Katalysators, aber es war die Katalysatorkonzentration (0,2 g Natronlauge in 10 ml Wasser) und die Reaktionszeiten verschiedene {[1] und Tab. IV.}.

3. *Darstellung in Gegenwart von Salzsäure-Katalysator.* a) 1-(4-Nitro-phenyl)-2-(3-nitro-4-hydroxy-benzoyl)-aethylenoxyd. 0,25 g (1 mMol) 3-Nitro-4-hydroxy-phenacylbromid und 0,151 g (1 mMol) 4-Nitro-benzaldehyd wurden in 20 ml, mit Salzsäure kalt gesättigten absoluten Aethanol gelöst und die Lösung nach 90-stündigen Stehen bei Raumtemperatur mit Natriumhydroxyd auf pH = 5–7 eingestellt. Nach Verdünnen mit 30 ml Wasser wurde eine schwach gelbliche Kolloid-Substanz erhalten, die nach längerem Stehen koagulierte. Umkristallisieren aus einem Aceton-Wassergemisch (1:4).

b) 1-(4-Nitro-phenyl)-2-(3-hydroxy-4-nitro-benzoyl)-aethylenoxyd 0,260 g (1 mMol) 3-Hydroxy-4-Nitro-phenacylbromid und 0,151 g (1 mMol) 4-Nitro-benzaldehyd werden in mit 5 ml Salzsäure gesättigem absoluten Aethanol 40 Minuten am Rückflußtemperatur erwärmt.

Die Reaktion lief mit geringer Ausbeute auch so als a) ab.

c) 1-(4-Nitro-phenyl)-2-(3-hydroxy-2-nitro-benzoyl)-aethylenoxyd

Die Reaktion zwischen, 0,26 g (1 mMol) 2-Nitro-3-hydroxy-phenacyl-bromid und aequivalenten Mengen 4-Nitro-benzaldehyd spielte sich nur so als b) ab.

C) 2-(3-Nitro-4-hydroxy-phenyl)-3-(4-nitro-benzyl)-kinoxalin

0,018 g 4-Nitro-phenyl-3-nitro-4-hydroxy-benzyl-glyoxal wurde in einer Lösung aus 0,018 g Ortho-phenylen-diamin in 10 ml 95%-igem Aethanol suspendiert und das Gemisch eine Stunde lang gekocht. Nach Abfiltrieren der ungelöst gebliebenen Substanz treten im Kühlschrank gelbe Kristalle aus. Schm.: 219–220° C (Umkristallisiert in Aethanol.) Analyse: C₂₁H₁₄N₄O₅(402,3) Ber.: C 62,7 H 3,5 Gef.: C 62,8 H 3,6.

Literatur

- [1] Gy. Sipos, R. Szabó: Acta Phys. et Chem. Szeged, 7, 126 (1961).
- [2] S. Bodforss: Chem. Ber. 49, 2795 (1916).
- [3] S. Bodforss: Chem. Ber. 51, 192, (1918).
- [4] H. J. Roth: Pharm. 294, 478, (1961).
- [5] Gy. Sipos, R. Szabó: Acta, Phys. et Chem., Szeged, 8, 84, (1962).
- [6] H. Jörlander: Chem. Ber., 50, 1457, (1917).
- [7] W. A. Hutchins, D. C. Motwani, K. D. Mudhatkal, T. S. Wheeler: J. Chem. Soc. 1938, (1882),

О КОНДЕНСАЦИИ ДАРЗЕНСА НИТРО-ГИДРОКСИ-АЦЕТОФЕНОНОВ

Г. Шипос, Б. Цукор, И Добо

Была произведена конденсация Дарзенса несколькими нитро-гидрокси-фенацил-бромидами. Произведение конденсации удалось и в присутствии катализатора соляной кислоты. Относительно получения фенацилбромидов были сделаны несколько наблюдений.