

Rudolf Matusch

## Das photochemische Verhalten des Phenacetins

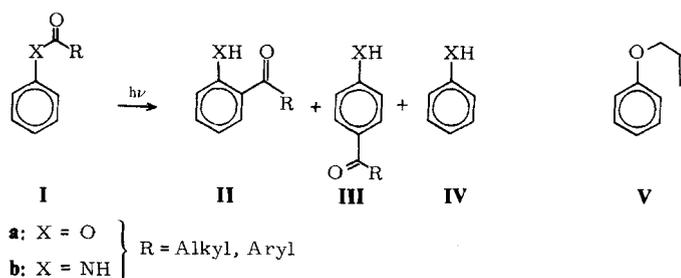
Aus dem Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn  
(Eingegangen am 17. März 1975).

Bei der Belichtung (254 nm) von Phenacetin (1) entstehen neben Phenetidin (6), Diacetyl (5) und 4,4'-Diäthoxyazobenzol (4) das ortho-Umlagerungsprodukt 2 (Photo-Fries-Verschiebung), aber auch das meta-Produkt 3. Aus dem Auftreten von 3 und der Ausbeuteabhängigkeit der Produkte 4 und 5 von der Konzentration der belichteten Lösung wird geschlossen, daß das als Vorstufe auftretende Diradikalpaar 1a sowohl Singulett- als auch Triplettcharakter annehmen kann.

### The Photochemical Behaviour of p-Acetophenetidine

Upon irradiation (254 nm) of p-acetophenetidine (1), phenetidine (6), biacetyl (5) and 4,4'-bis-ethoxyazobenzene (4) are formed in addition to the ortho-rearrangement product 2 (photo-Fries-rearrangement) and the meta-product 3. The formation of 3 as well as the yields of 4 and 5, which depends on the concentration of the irradiated solution, indicates a biradical pair intermediate 1a with singlet or triplet character.

Carbonsäurearylester **Ia** lagern bei Belichtung zu den entsprechenden ortho-**IIa** und para-Substitutionsprodukten **IIIa** um. Als Nebenprodukt läßt sich außerdem noch Phenol (**IVa**) isolieren<sup>1)</sup>.



Dieselbe Umlagerung gelingt auch durch Säurekatalyse. Sie ist als Fries-Verschiebung<sup>2)</sup> bekannt und hat die Benennung obiger Reaktion als Photo-Fries-Umlagerung zur Folge gehabt.

1 D. Belluš, Advan. Photochem., 8, 109 (1972) und dort zitierte Literatur.

2 A. Gerecs in Friedel-Crafts and Related Reactions, Vol. 3, Part 1, G.A. Olah, Ed., Wiley-Interscience, New York 1964.

Ersetzt man in **I** den Phenolsauerstoff durch N-H, so lassen sich nach Bestrahlung ebenfalls die Photo-*Fries*-Produkte **IIb**, **IIIb** und **IVb** nachweisen. Auch Phenolallyl-äther **V** und deren Abkömmlinge lagern nach photochemischer Anregung entsprechend um. Diese Reaktion wird als Photo-*Claisen*-Umlagerung bezeichnet.

Da alle drei aufgeführten Verbindungstypen photochemisch ortho- und para Umlagerungsprodukte bilden, scheint ein ähnlicher Reaktionsmechanismus sehr wahrscheinlich. Dennoch werden in der Literatur<sup>1)</sup> für die ortho- und para-Substitution jeweils sowohl ein konzertierter ([1,3]- bzw. [1,5]- suprafaciale Verschiebung) als auch ein radikalischer Mechanismus erwogen.

Für das diskutierte Diradikalmodell gibt es wiederum zwei Möglichkeiten, nämlich das Singulett- und das Triplett-Diradikalpaar. Zur Beweisführung werden die in der Photochemie üblichen Versuche mit Sensibilisatoren und Quenchern sowie Messungen der Quantenausbeute herangezogen. Vereinzelt hat man auch Fluoreszenz- und Phosphoreszenzspektren herangezogen. Eine Lösung der anstehenden Probleme brachten jedoch erst Photo-CIDNP (chemisch induzierte dynamische Kernpolarisation<sup>3)</sup>)-Experimente.

So konnten *Adam* und *Fischer*<sup>4)</sup> mit Hilfe obiger Technik zeigen, daß bei der Photo-*Fries*-Umlagerung von Carbonsäurearylestern die Reaktion vom angeregten Singulettzustand durch Bruch der C-O Bindung zum Singulett-Diradikalpaar führt, das für die Bildung der Reaktionsprodukte verantwortlich ist. Andererseits gelang den selben Autoren an der Photo-*Claisen*-Umlagerung von p-Kresyl- $\beta$ -methallyl-äther<sup>5)</sup> nachzuweisen, daß das ortho- und para-Produkt analog der Photo-*Fries*-Umlagerung direkt im Solvenskäfig aus dem Singulett-diradikalpaar, hingegen das hierbei auch auftretende meta-Produkt ebenfalls direkt im Solvenskäfig, aber aus einem Triplett-diradikalpaar entsteht. (Das Diradikalpaar entsteht aus dem angeregten Singulettzustand des intakten Moleküls). Dieses Verhalten wird durch einen schnellen kernspin- und zeitabhängigen Tausch des Singulett- und Triplett-Charakters im Diradikalpaar ermöglicht. Die hierbei nebenher angestellte systematische Überprüfung von Sensibilisatoren und Quenchern zeigte nicht die erwarteten Effekte und läßt deren diagnostische Anwendung zur Erkennung von Singulett- und Triplett-vorstufen für solche photochemischen Versuche höchst zweifelhaft erscheinen<sup>6)</sup>.

Photo-*Fries*-Umlagerungen an Carbonsäureaniliden sind bereits mehrfach ausgeführt worden<sup>1)</sup>. Auch die des Acetanilids ist mit den herkömmlichen Methoden

3 a) Die Bezeichnung leitet sich von der alten, heute als unrichtig angesehenen Erklärung des Effektes ab.

b) R. Kaptein, J. Amer. Chem. Soc., 94, 6251, 6262 (1972), u.zit.Lit.

4 W. Adam, J.A. de Sanabia und H. Fischer, J. org. Chemistry 38, 2571 (1973).

5 W. Adam, H. Fischer, H.-J. Hansen, H. Heimgartner, H. Schmid und H.R. Waespe, Angew. Chem., 85, 669 (1973).

6 W. Adam, Vortrag Chem. Ges. Ortsverband Gießen, SS 1973.

sehr genau untersucht<sup>7)</sup>. Da einerseits keine Photo-CIDNP Experimente von diesen Verbindungen bisher publiziert wurden, andererseits die eigene apparative Ausrüstung zu deren Durchführung noch nicht fertiggestellt ist, wurde versucht, auf andere Weise Einblick in das Geschehen zu nehmen.

Hierzu sollte eine genaue Produktanalyse und deren Abhängigkeit von der Konzentration der belichteten Lösung Hinweise geben. Um die Mannigfaltigkeit der entstehenden Produkte einzuschränken, müßte die Verbindung in ortho- und para-Stellung substituiert sein, da die entsprechenden Umlagerungsprodukte ohnehin aus dem Singulett-diradikalpaar entstehen. Weiterhin sollte die zur Belichtung eingesetzte Substanz ausreichende Löslichkeit in einem käfigbildenden Solvens und eine ausreichende Absorption bei der zur Verfügung stehenden Wellenlänge von 254 nm aufweisen.

Alle geforderten Eigenschaften vereint das Phenacetin<sup>8)</sup> ( $\lambda_{\max}$  244 nm), das außerdem vom pharmazeutischen Gesichtspunkt interessant erschien. Zudem sind Publikationen über die Photochemie dieses weitverbreiteten Arzneistoffes nicht bekannt geworden. Über den Lichtschutz macht das DAB 7 keine Angaben.

Bei den unter Raumtemperatur ausgeführten Belichtungen der methanolischen Lösungen (3 %, 6 % und 12 %) konnten die im Reaktionsschema aufgeführten Produkte 2, 3, 4, 5 und 6 <sup>1</sup>H-NMR- und zum Teil IR- und massenspektroskopisch nachgewiesen werden. 2, 4 und 6 sind zudem rein isoliert worden. Von diesen sind 4 und 6 als Zwischenprodukte der Phenacetinsynthese<sup>8)</sup> bekannt.

Das meta-Produkt 3 konnte bislang nicht rein isoliert werden, da es in einer Ausbeute von knapp einem Prozent anfällt. Der Nachweis des Diacetyls (5) – der unverwechselbare Geruch läßt sich schon am Anfang der Belichtung wahrnehmen – erfolgte direkt nach der Belichtung gaschromatographisch, da es mit Methanol bald das Acetal bildet. Beim 4,4'-Diäthoxy-azobenzol (4) liegt zunächst das photochemische Gleichgewicht zwischen cis- und trans-Form vor. Durch Erhitzen bzw. beim Umkristallisieren wandelt sich das cis- in das thermodynamisch stabilere trans-Produkt um. Da dieses Problem vom Azobenzol selbst bekannt ist, wurde keine Mühe auf die Isolierung der cis-Form angewandt. Vielmehr wurde das Augenmerk auf die Abhängigkeit der Produktbildung von der Konzentration der eingesetzten Lösung gerichtet.

Während die relativen Konzentrationen von Phenetidin (6), des o-Produktes 2 und des m-Produktes 3 bei Konzentrationserhöhung der Belichtungslösung konstant bleiben, zeigt sich überraschenderweise eine merkliche Ausbeuteerhöhung beim 4,4'-Diäthoxy-azobenzol (4) und Diacetyl (5). Diese Ergebnisse lassen sich zwang-

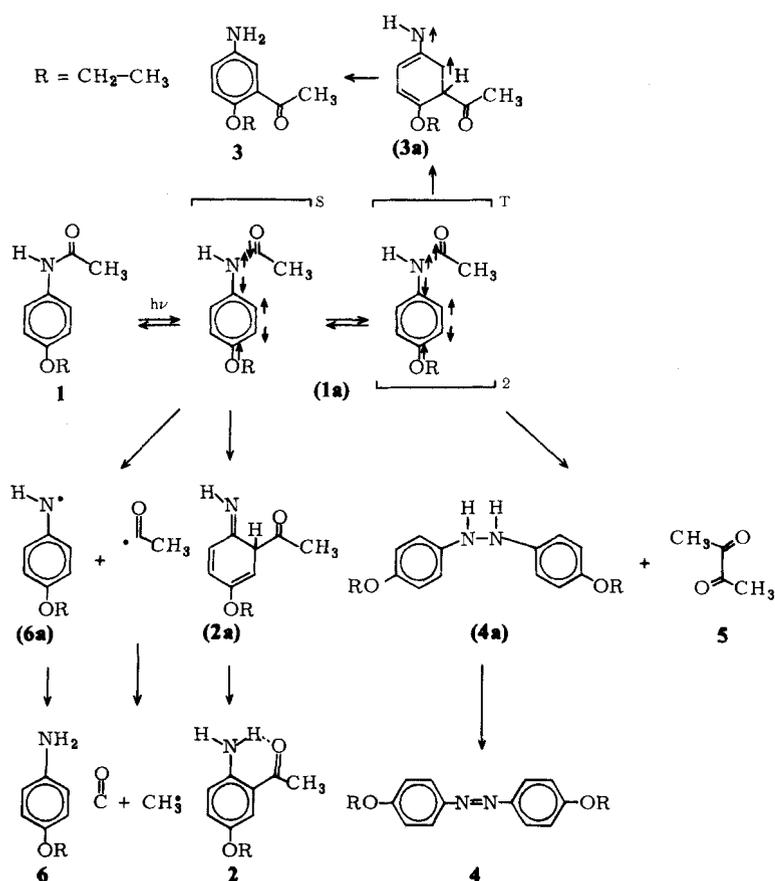
7 a) H. Skizuka und J. Tanaka, *Bull. chem. Soc. Japan* 41, 2343 (1968);

b) H. Shizuka *ibid.*, 42, 52, 57 (1969);

c) H. Shizuka und J. Tanaka, *ibid.* 42, 909 (1969).

8 H. Böhme und K. Hartke, *Deutsches Arzneibuch, Kommentar*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Govi-Verlag GmbH, Frankfurt 1970 und dort zit. Lit.

los deuten, wenn man neben dem Auftreten eines Singulett-diradikalpaares auch ein Triplett-diradikalpaar diskutiert. Aus ersterem kann nämlich durch Rekombination im Solvenskäfig einmal das Ausgangsprodukt **1** zurückgebildet werden und zum anderen über (**2a**) durch 1,3-H-Verschiebung das ortho-Substitutionsprodukt **2** entstehen. Eine Entweichreaktion führt durch Radikaleinfang zum Phenetidin (**6**), während das Acylradikal<sup>9)</sup> in Kohlenmonoxid und ein Methylradikal zerfällt. Hingegen kann das Triplett-diradikalpaar aus Gründen unterschiedlicher Spinverteilung nur zum Triplett-diradikal (**3a**) im Solvenskäfig rekombinieren und dann weiter zum meta-Produkt **3** abreagieren. Durch Entweichreaktion aus dem weniger „heißen“ Triplett-diradikalpaar kann Diacetyl (**5**) entstehen, dessen Bildung logischerweise mit Konzentrationserhöhung ansteigt, ohne daß analog der Entweichreaktion



aus dem Singulett-diradikalpaar der Zerfall in Kohlenmonoxid und ein Methylradikal vorherrscht. Auf ähnliche Weise ist die Bildung von 4,4'-Diäthoxyazobenzol (**4**) zu erklären, das aus dem nicht gefaßten (**4a**) durch einen mechanistisch nicht geklärten Verlust von Wasserstoff entstehen könnte.

Da zur eindeutigen Klärung der Photo-Fries-Umlagerung an Carbonsäureaniliden Photo-CIDNP Studien geplant sind, wurde auf die dann überflüssige Messung der Quantenausbeuten verzichtet. Aus dem gleichen Grund wurden auch die wenig schlüssigen Experimente mit Sensibilisatoren und Quenchern unterlassen.

### Beschreibung der Versuche

Geräte:  $^1\text{H-NMR}$ : Varian A-60A; MS: Varian MAT 111; GC: Perkin-Elmer 900, Säule UCON, 4 % Polypropylenglykol auf Chromosorb Gel,  $\text{N}_2$  Druck 140  $\text{KN/m}^2$ ; IR: Perkin-Elmer 257. Die Belichtungen wurden in Quarzgefäßen (Inhalt 900 ml) mit dem Photoreaktor 400 der Fa. Gräntzel, Karlsruhe, ausgeführt. Die Brennerleistung betrug ca. 300 Watt bei 254 nm. Die jeweilige Belichtung wurde abgebrochen, sobald 10 % (bezogen auf **1**) 2-Amino-(5)-äthoxyacetophenon (**2**) entstanden waren. Die quantitativen Ergebnisse wurden durch Integration im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ermittelt und sind mit einem Fehler von  $\pm 3\%$  behaftet. Um die Produkte mit geringer Ausbeute zu erfassen, wurde Phenacetin durch mehrmalige Kristallisation entfernt. Die gesammelten und vereinigten Rückstände wurden von Methanol befreit, in Deuteriochloroform gelöst und dann vermessen. Die quantitativen Ergebnisse gehen aus folgender Tabelle hervor:

**Tab. 1:** Ausbeuten der Photoprodukte bezogen auf Phenacetinanzfangskonzentration = 100 %

Lösungskonz. %	2	3	4	5	6
3	10 %	0,9 %	1,0 %	gleiche	20,1 %
6	10 %	0,9 %	2,1 %	Tendenz	19,7 %
12	10 %	0,9 %	6,3 %	wie 4	19,4 %

Die Isolierung von **4**, **2** und **6** erfolgte in der angegebenen Reihenfolge sc (Kieselgel 60 Merck, Methylenechlorid); **3** läßt sich in Verbindung mit **2** durch fraktionierte Kristallisation anreichern.

Abschließend sind einige Daten des noch unbekanntes 2-Amino-5-äthoxyacetophenon (**2**) aufgeführt: Schmp.  $91,5^\circ$  (Linström, unkor.) IR (KBr): 3468, 3356 (NH),  $1640\text{ cm}^{-1}$  (C=O).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{TMS}} = 0$  ppm

