

Über die Reaktion von Diazoniumsalzen mit Mono- und Dihydroxyphenyl-alkylaminen

Von

Helga Wittmann*

Aus dem Medizinisch-chemischen Institut und Pregl-Laboratorium der Universität Graz

(Eingegangen am 30. November 1961)

Es wird über die Reaktion von Benzol- bzw. p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid mit Sympatol (I), Suprifen (II), Dilatol (III), Adrenalin (VII), Aludrin (VIII) und Corbasil (IX) sowohl im alkalischen als auch im neutralen Milieu, sowie über die Reaktion mit Chinonimidchlorid berichtet.

Bei Versuchen über das Verhalten von Phenolalkoholen gegenüber Diazoniumverbindungen haben *E. Ziegler* und *G. Zigeuner*¹ beobachtet, daß beim Kuppeln von 2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzylalkohol mit Benzoldiazoniumsulfat 2-Hydroxy-3,5-dimethylazobenzol entsteht. Diese Beobachtung wurde auch von *E. Marder* und *I. W. Rudermann*² in einer Mitteilung über Kupplung von Phenolalkoholen mit Benzoldiazoniumchlorid bestätigt.

Wie *E. Ziegler*³ in einer zusammenfassenden Mitteilung zeigt, haben weitere Studien dieser Reaktion ergeben, daß eine Eliminierung von Substituenten in Phenol und Anilinderivaten durch Diazoniumverbindungen nur dann erfolgt, wenn die durch Kerneffekte bedingte Lockerung der C—C- (bzw. C—Hg-, C—S- oder C—N-) Bindung durch eine solche des β -ständigen Heteroatoms der Seitenkette unterstützt wird. In weiteren Arbeiten konnten *E. Ziegler* und *G. Snatzke*^{4, 5} diese Theorie ausbauen, indem es ihnen zu zeigen

* Meinem lieben Vater, Herrn Prof. Dr. *Alois Zinke*, zum 70. Geburtstag gewidmet.

¹ *E. Ziegler* und *G. Zigeuner*, Mh. Chem. **79**, 42 (1948).

² *E. Marder* und *I. W. Rudermann*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 5475 (1951).

³ *E. Ziegler*, Österr. Chemiker-Ztg. **53**, 31 (1952).

⁴ *E. Ziegler* und *G. Snatzke*, Mh. Chem. **84**, 278 (1953).

⁵ *E. Ziegler* und *G. Snatzke*, Mh. Chem. **84**, 610 (1953).

gelang, daß an Stelle der Heteroatome nicht nur die phenolischen Hydroxyle über den elektronenleitenden Kern zur Wirkung kommen können, sondern in Analogie zu den Phenolen auch gewisse p-substituierte Aniline mit Diazoniumsalzen unter Eliminierung ihrer Substituenten reagieren. Schließlich gelang es *E. Ziegler* und *H. Junek*⁶, auch das Pinoresinol durch p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid unter Abspaltung der beiden Guajacylkerne zu spalten.

W. W. Perekalin und *L. P. Popowa*⁷ haben in zwei Mitteilungen über die Reaktion einiger tertiärer Amine der Triphenylmethanreihe mit Diazoniumchlorid berichtet. Wie erwartet, werden diese Verbindungen durch p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid unter Bildung von 4-Dimethylamino-4'-nitroazobenzol gespalten. Zwei weitere Arbeiten sind in diesem Zusammenhang ebenfalls von Interesse, und zwar konnten *H. Henecka* und Mitarb.⁸ bei der Behandlung von Piperidon-(2)-carbonsäureester-(3) mit Benzoldiazoniumchlorid als erstes Reaktionsprodukt den 3-Benzolazopiperidon-(2)-carbonsäureester-(3) isolieren, welcher dann in das Arylhydrazon des 2,3-Diketopiperazins umgewandelt werden kann. *M. Stiles* und *A. J. Sisti*⁹ erhielten bei Versuchen, o-Aminophenolcarbinole, die in p-Stellung zur Hydroxylgruppe eine OCH₃-Gruppe aufweisen, mit salpetriger Säure zu desaminieren, einen Azokörper durch intramolekulare Spaltung. Schließlich führte *A. Treibs*¹⁰ Diazoniumspaltungen in der Pyrrolreihe durch, wobei er, wie schon vor ihm *E. Ziegler*, zur Erkenntnis kam, daß eine Spaltung nur dann eintritt, wenn sich Kern- und Substituenteneffekte addieren.

Auf Grund dieser Feststellungen war es von Interesse, auch solche p-substituierte Phenole, die in der Seitenkette ein zweites Heteroatom aufweisen, auf ihr Verhalten gegenüber Diazoniumsalzen zu untersuchen. Solche ein- und zweiwertige Phenole stellen die Mono- und Dihydroxyphenylalkylamine vor, weil sie in der Seitenkette neben dem β -ständigen Sauerstoffatom noch einen Aminostickstoff enthalten. Es war auf Grund elektronentheoretischer Überlegungen zu erwarten, daß durch diesen Aminostickstoff in der Seitenkette das Zusammenwirken von Kern- und Substituenteneffekt abgeschwächt werden muß. Diese Anschauung wurde auch durch die zu besprechenden Kupplungsversuche zwischen verschiedenen Phenylalkylaminen und Benzol- bzw. p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid sowohl im alkalischen als auch in annähernd neutralem Medium bestätigt.

Die Monohydroxyphenylalkylamine Sympatol (I), Suprifin (II) und Dilatol (III) geben in natronalkalischer Lösung mit Benzoldiazoniumchlorid p-Hydroxyazobenzol in Ausbeuten von 40—60% d. Th. Doch ist

⁶ *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. **85**, 597 (1954).

⁷ *W. W. Perekalin* und *L. P. Popowa*, Chem. Zbl. **1956**, 2159.

⁸ *H. Henecka*, *H. Timmler*, *R. Lorenz* und *W. Geiger*, Chem. Ber. **90**, 1060 (1957).

⁹ *M. Stiles* und *A. J. Sisti*, J. org. Chem. **24**, 268 (1959).

¹⁰ *A. Treibs*, Ann. Chem. **611**, 162 (1958).

Diese Versuche haben die Annahme bestätigt, daß die Wirkung des β -ständigen Sauerstoffatoms durch den Aminostickstoff abgeschwächt wird. Es kann also nur dann eine Ablösung der Seitenkette und Substitution durch den Diazorest eintreten, wenn der mesomere Kerneffekt groß genug ist, um eine Elektronenverdichtung am C-4-Atom des Benzolringes zu bewirken, wie das bei Phenolen in alkalischer Lösung der Fall ist. Diese Anschauung wird noch durch die Tatsache gestützt, daß z. B. 4,4'-Dihydroxydiphenyl-dimethylmethan auch in neutraler Lösung mit p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid zum 4-Hydroxy-4'-nitroazobenzol in einer Ausbeute von 95% d. Th. gespalten wird (weitere Versuche mit Diphenyläthan- und -propanderivaten werden derzeit durchgeführt). Dagegen tritt mit Benzoldiazoniumchlorid in neutralem Medium überhaupt keine Reaktion ein, was darauf hinweist, daß die o-Kernkupplung keine bevorzugte Reaktion¹¹ darstellt. Während bei der Spaltung von 4,4'-Dihydroxydiphenyl-dimethylmethan durch p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid Aceton als zweites Spaltprodukt nachgewiesen werden konnte, war es bei der Spaltung von I, II und III wegen der großen Empfindlichkeit der entstandenen Aminoaldehyde¹² nicht möglich, diese als 2,4-Dinitrophenylhydrazone zu erfassen.

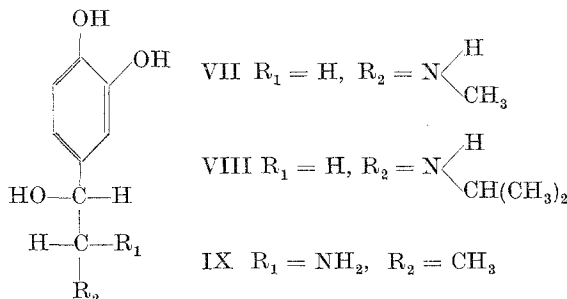
Da das aromatische Diazoniumion ein elektrophiles Agens ist, wird die Azokupplung am Benzolkern durch den +I- und +M-Effekt, wie er im Phenolat auftritt, erleichtert, und vor allem in p-, aber auch in o-Stellung gelenkt. Die für die Abspaltung der Seitenkette gleichzeitig notwendige Unterstützung durch das β -ständige Heteroatom in derselben kann bei den Phenylalkylaminen nur im alkalischen Milieu zur Wirkung kommen, weil hier der -I-Effekt des Aminostickstoffs der Seitenkette sehr schwach ist. Daher kann die Kupplung der Phenylalkylamine im alkalischen Medium, wie bei den Phenolalkoholen, unter Abspaltung der Seitenkette erfolgen. Anders liegen die Verhältnisse aber im neutralen bzw. schwach sauren Bereich. Hier haben wir nicht nur eine bedeutende Abschwächung des +M-Effektes vorliegen, es wird auch der Aminostickstoff der Seitenkette durch Salzbildung positiviert und sein -I-Effekt dadurch so vergrößert, daß die durch den +M-Effekt entstandene Elektronendichte am C-4-Atom des Benzolkerns stark abgeschwächt ist und das Molekül durch das angreifende Diazoreagens nicht mehr genügend polarisiert wird, damit es zu einer Kupplung am C-4-Atom durch Abspaltung der Seitenkette kommen kann. Beim 4,4'-Dihydroxydiphenyldimethylmethan, wo in der Seitenkette kein elektronenabziehender Stickstoff vorhanden ist, gelingt die spaltende Kupplung eben auch noch im neutralen Milieu.

Besonderes Verhalten zeigt das Suprifin (II), das beim Kuppeln mit p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid im neutralen Bereich außer dem o-Kuppelungsprodukt (V) ein zweites laugenunlösliches Reaktionsprodukt, welches nicht näher charakterisiert werden konnte, liefert.

¹¹ E. Ziegler und G. Zigeuner, Mh. Chem. **79**, 363 (1948).

¹² E. Fischer, Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 93 (1893).

Bei Versuchen, aus den Dihydroxyphenylalkylaminen Adrenalin (VII), Aludrin (VIII) und Corbasil (IX) durch Kupplung den Azokörper des Brenzcatechins herzustellen, konnte kein kristallisierbares Reaktionsprodukt erhalten werden. 3,4-Dihydroxyazobenzol¹³ ist wegen der Empfindlichkeit des Brenzcatechins gegen Lauge und Sauerstoff, welche bei den oben genannten Körpern in verstärktem Maße auftritt, schwer herstellbar. Von der Möglichkeit, die phenolischen Hydroxyle durch Benzoylierung¹³ abzudecken, konnte kein Gebrauch gemacht werden, weil dadurch der für das Gelingen der spaltenden Kupplung notwendige + I- und + M-Effekt verschwindet. Auch besteht bei diesen Substanzen wegen der zwei phenolischen Hydroxyle die Möglichkeit einer Kernkupplung in p-Stellung zur zweiten Hydroxylgruppe.



Auf Grund des unübersichtlichen Reaktionsverlaufs während der Kupplung der Dihydroxyphenylalkylamine ist es nicht ratsam, diese Reaktion zur quantitativen Bestimmung von Adrenalin heranzuziehen^{14, 15}

Auch das Zustandekommen der Indophenolreaktion mit Chinonimidchlorid ist, wie *E. Ziegler* und *K. Gartler*^{16, 17} zeigen konnten, kein Beweis für das Vorhandensein freier p-Stellen in Phenolen, denn die Farbstoffbildung kann auch unter Abspaltung eines Substituenten erfolgen. *J. Gierer*^{18, 19} hat bei Untersuchungen über die Reaktion von Chinonimidchlorid mit Lignin ebenfalls festgestellt, daß die Indophenolbildung spezifisch für p-Hydroxybenzylalkohol-Gruppierung sei.

Daher wurde versucht, bei den Mono- und Dihydroxyphenylalkylaminen die Indophenolreaktion durchzuführen, wobei festzustellen war, daß I, II und III weder mit Chinonimidechlorid noch mit Dibromchinonimidechlorid zu den entsprechenden Indophenolen reagieren. Es liegen also

¹³ *O. N. Witt*, Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 1073 (1893).

¹⁴ *H. W. Dibbern* und *H. Picher*, Arzneimittelforsch. **11**, 317 (1961).

¹⁵ *H. Friend*, J. biol. Chem. **57**, 497 (1923).

¹⁶ *E. Ziegler* und *K. Gartler*, Mh. Chem. **79**, 637 (1948).

¹⁷ *E. Ziegler* und *K. Gartler*, Mh. Chem. **80**, 759 (1949).

¹⁸ *J. Gierer*, Acta chem. scand. **8**, 1319 (1954); Chem. Zbl. **1950/54**, 949.

¹⁹ *J. Gierer*, Chem. Ber. **89**, 257 (1956).

auch hier andere Verhältnisse als bei den Phenolalkoholen vor. Anscheinend reicht der + E-Polarisierbarkeitseffekt des gegenüber dem Diazonium wesentlich schwächeren Chinonimidechlorids nicht aus, um eine elektrophile Substitution am C 4-Atom des Benzolkernes zu bewirken.

Wohl aber geben Adrenalin (VII), Aludrin (VIII) und Corbasil (IX) glatt die Indophenolreaktion. Diese Tatsache läßt eine Unterscheidungsmöglichkeit zwischen Mono- und Dihydroxyphenylalkylaminen zu. Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, daß die Körper VII, VIII und IX mit Chinonimidechlorid nicht unter Abspaltung der Seitenkette, sondern in p-Stellung zum zweiten Hydroxyl reagieren. Diese Vermutung wurde durch das zum Vergleich hergestellte Indophenol des Brenzcatechins gestützt, welches mit dem aus Aludrin erhaltenen Reaktionsprodukt auf Grund seiner Eigenschaften und des Verhaltens bei der Papierchromatographie¹⁹ nicht identisch ist (Tab. 1). Die Indophenole aus Adrenalin und Corbasil konnten wegen ihrer großen Wasserlöslichkeit und Zersetzlichkeit nicht isoliert werden.

Tabelle 1. Verhalten von Brenzcatechin- und Aludrin-indophenol bei der Papierchromatographie. Lösungsmittelgemisch¹⁹: n-Butanol, gesättigt mit 25proz. NH₃

Indophenol	R _f -Werte *	Farbe	
		in NH ₃ -Atmosphäre	nach dem Trocknen
Brenzcatechin-indophenol	Start	graublau	braun
	0,07	graublau	braun
	0,48	violett	grau
Aludrin-indophenol	0,3	gelb	gelb
	0,85	violett	violett

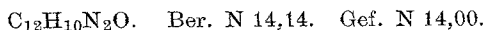
* J. Gierer¹⁹ hat bei der papierchromatographischen Untersuchung von Indophenolen ebenfalls feststellen müssen, daß infolge von nicht näher untersuchten chemischen Veränderungen während der Chromatographie analysenreine Indophenole mehrere Flecke geben.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden am *Kofler*-Mikroschmelzpunktapparat bestimmt.

1. p-Hydroxyazobenzol

a) aus *Sympatol* (I): 0,5 g I wurden in 15 ml 10proz. NaOH gelöst und mit 24 ml 2proz. Benzoldiazoniumchloridlösung (aus 0,3 g Anilin in 14 ml 3n HCl + 0,2 g NaNO₂ in 10 ml Wasser) unter Eiskühlung versetzt. Die Farbstoffbildung erfolgte sofort beim Zusammengießen der Lösungen. Nach Ansäuern mit verd. HCl fiel das Rohprodukt als gelber kristalliner Niederschlag aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol schmolzen die orangegelben Nadeln bei 154° C. Ausb.: 0,3 g = 50% d. Th.

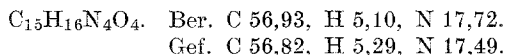


b) *aus Suprifenhydrochlorid* (II): Analog gibt II mit $C_6H_5N_2Cl$ in 36proz. Ausb. p-Hydroxyazobenzol; Schmp. $154^\circ C$.

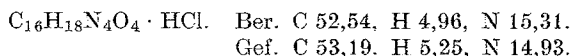
c) *aus Dilatolhydrochlorid* (III): Die wie unter a) und b) ausgeführte Kupplung ergibt in 66proz. Ausb. p-Hydroxyazobenzol vom Schmp. $154^\circ C$.

2. o-Kernkupplungsprodukt

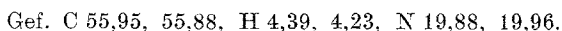
a) *IV aus Sympatol* (I): 0,5 g I wurden in 20 ml Äthanol gelöst, mit einer gesätt. Lösung von 2,5 g Natriumacetat versetzt und mit 30 ml 2proz. p-Nitrobenzoldiazoniumchloridlösung (aus 0,4 g p-Nitroanilin in 20 ml 3n HCl + 0,2 g $NaNO_2$ in 10 ml Wasser) unter Eiskühlung gekuppelt. Das Reaktionsgemisch, welches sich beim Zusammengießen rasch orange färbte, wurde auf Eis gegossen. Nach kurzer Zeit schieden sich gelbe Nadeln ab, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol—Wasser einen Schmp. von $175^\circ C$ zeigten. Ausb.: 0,35 g = 43% d. Th.



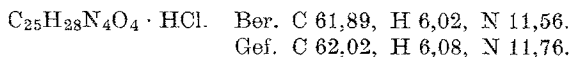
b) *V aus Suprifenhydrochlorid* (II): 1 g II und 0,5 g Na-acetat wurden in 60 ml 50proz. Äthanol gelöst und mit 50 ml 2proz. p-Nitrobenzoldiazoniumchloridlösung unter Eiskühlung versetzt. Die orange gefärbte Lösung wurde auf Eis gegossen, einige Stunden stehen gelassen und das amorphe Produkt (0,9 g) mit Benzol am Wasserbad erwärmt, wobei nach dem Filtrieren V als unlöslicher Rückstand verblieb. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol feine ockergelbe Nadeln vom Schmp. $230^\circ C$.



Aus dem Benzolfiltrat schied sich beim Abkühlen ein ockerbrauner kristalliner Niederschlag ab, der nach Umkristallisieren aus Benzol und Reinigung über einer Calciumcarbonatsäule einen Schmp. von 190 bis $192^\circ C$ zeigte. Die Analyse ergab:



c) *VI aus Dilatolhydrochlorid* (III): 0,5 g III und 2,4 g Na-acetat wurden in 20 ml 50proz. Äthanol gelöst und mit 18 ml 2proz. p-Nitrobenzoldiazoniumchloridlösung wie unter b) gekuppelt. Der Farbstoff fiel nach Anreiben mit Dioxan und Kristallisation aus Alkohol in orangegelben Blättchen vom Schmp. 250° an. Ausb.: 0,3 g = 30% d. Th.



3. 4-Hydroxy-4'-nitroazobenzol

1 g 4,4'-Dihydroxydiphenyl-dimethylmethan und 5 g Na-acetat wurden in 20 ml 50proz. Alkohol gelöst und mit 47 ml 2proz. p-Nitrobenzoldiazoniumchloridlösung versetzt. Das Reaktionsgemisch, welches sofort orangegelbe Kristalle abschied, wurde auf Eis gegossen. Nach zweimaliger Reinigung aus Benzol schmolzen die Kristalle bei $214^\circ C$, identisch mit 4-Hydroxy-4'-nitroazobenzol. Ausb.: 2 g = 95% d. Th.

Im Filtrat konnte Aceton mit Hilfe der Jodoformreaktion nachgewiesen werden.

4. Brenzcatechin-indophenol

0,5 g Brenzcatechin und 0,64 g Chinonimidchlorid wurden in einer konz. Kochsalzlösung suspendiert und mit 4 ml 10proz. NaOH versetzt. Nach Ansäuern der tiefblauen Lösung mit Essigsäure schied sich das Indophenol ab. Nach Reinigung aus Alkohol dunkelblaue Nadeln vom Schmp. 210° C (u. Zers.). Ausb.: 0,4 g = 44% d. Th.

$C_{12}H_9NO_3$. Ber. N 6,51. Gef. N 6,33.

5. Aludrin-indophenol

0,5 g Aludrin und 0,35 g Chinonimidchlorid wurden mit wenig Wasser angeteigt und mit 3 ml 10proz. NaOH versetzt. Aus der tiefblauen Lösung schieden sich beim vorsichtigen Ansäuern mit Eisessig blauschwarze Flocken ab, die nach dem Absaugen und Trocknen in wenig Alkohol aufgenommen und zur Reinigung auf einer Al_2O_3 -Säule (*Brockmann*) chromatographiert wurden¹⁹. Als Elutionsmittel diente 96proz. Äthanol, wobei die violette Zone des Indophenols als erste Fraktion durch die Säule ging.

Zur papierchromatographischen Untersuchung¹⁹ wurde nach schonendem Einengen des Eluates auf Papier von Schleicher & Schüll 2043b aufsteigend chromatographiert. Als Lösungsmittel diente n-Butanol, gesättigt mit 25proz. NH_3 .