

Spaltungen mittels Diazoniumverbindungen und Chinonimidechlorid, 2. Mitt.*:

Über die Reaktion von 4,4'-Dihydroxydiphenyl-äthan- und -propanderivaten mit Diazoniumsalzen und Chinonimidechlorid

Von

Helga Wittmann

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

(Eingegangen am 20. Juli 1962)

4,4'-Dihydroxydiphenyl-äthan (I) und 4,4'-Dihydroxydiphenyl-propan (II) geben beim Kuppeln mit p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid die o-Kernkupplungsprodukte (III, IV, V) und reagieren mit Chinonimidechlorid nicht. Dagegen werden 2,4,6-Trimethylphenol (Mesityl), 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyldiphenyl-äthan (VI) und 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyldiphenyl-propan (VII) von p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid zu 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-4'-nitroazobenzol und von Chinonimidechlorid zum 4-Hydroxy-3,5-dimethylphenolindophenol (IX) zum Teil gespalten. Der Reaktionsmechanismus wird diskutiert.

Phenole liegen in alkalischer Lösung als resonanzstabilisierte Phenolationen vor. Dieser Effekt verursacht besonders eine Aktivierung der p-Stellen, so daß es möglich ist, bei der Azokupplung gewisse p-ständige Substituenten durch den kationoiden Azorest zu ersetzen. Wie in früheren Mitteilungen^{1,2} gezeigt werden konnte, muß der die Negativierung des C-4-Atoms bewirkende +I- und +M-Effekt durch ein β -ständiges Heteroatom der Seitenkette unterstützt werden. Ebenso kann auch ein in o- oder p-Stellung zum phenolischen Hydroxyl über eine Kohlenstoffbrücke verknüpfter Phenolrest die Elektronendichte am C-2- oder C-4-

* Als erste Mitteilung dieser Reihe gilt: Mh. Chem. **93**, 1 (1962).

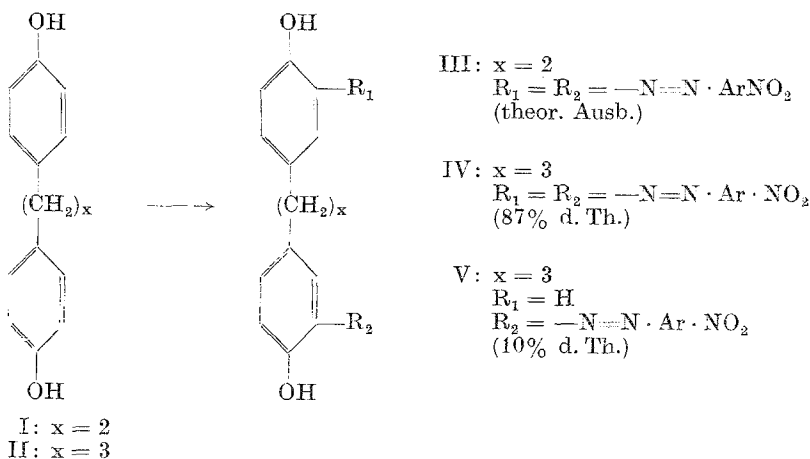
¹ E. Ziegler, Österr. Chemiker-Ztg. **53**, 31 (1952).

² H. Wittmann, Mh. Chem. **93**, 1 (1962).

Atom so verstärken, daß eine Eliminierung des Substituenten beim Kuppeln erfolgen kann³.

Es war daher von Interesse, 4,4'-Dihydroxydiphenylverbindungen, die über zwei oder drei Brückenkohlenstoffe verknüpft sind, auf ihr Verhalten bei der Azokupplung zu untersuchen.

4,4'-Dihydroxydiphenyl-äthan (I) und 4,4'-Dihydroxydiphenyl-propan (II) geben beim Kuppeln mit p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid in fast quantitativer Ausbeute die o-Kernkupplungsprodukte (III, IV, V). In den Mutterlaugen war 4-Hydroxy-4'-nitroazobenzol als Spaltprodukt papier-



chromatographisch nicht nachweisbar. Es ist also hier die durch den zweiten Kern notwendige zusätzliche Aktivierung des C-4-Atoms zu schwach und die Substitution weicht daher in die o-Stellung zum phenolischen Hydroxyl aus.

4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyldiphenyl-äthan (VI) und 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyldiphenyl-propan (VII) werden dagegen beim Kuppeln mit p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid in geringer Menge in folgendem Sinne gespalten und geben 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-4'-nitroazobenzol, welches sich im Papierchromatogramm nachweisen läßt.

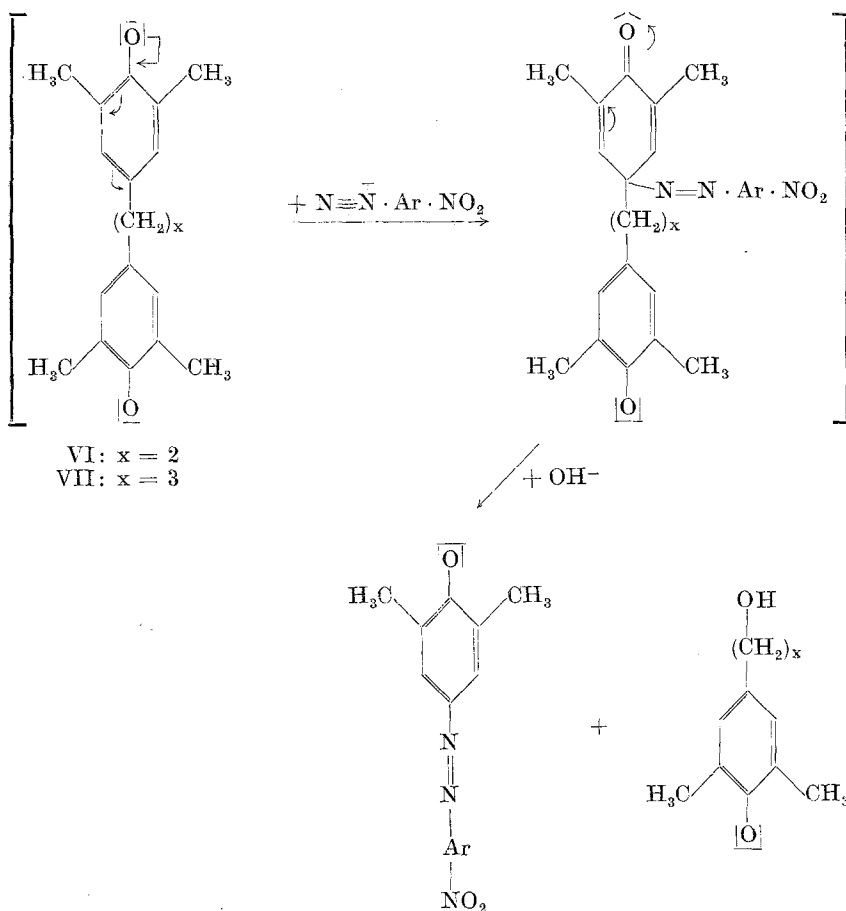
Es muß angenommen werden, daß die Negativierung des C-4-Atoms durch den +I-Effekt des Alkylrestes verstärkt wird, wobei sich aber die Orientierung der elektrophilen Substitution nach dem Sauerstoff des Phenolates als Substituent mit echtem +I-Effekt richtet⁴.

In diesem Zusammenhang ist eine Beobachtung von E. Ziegler und Mitarb.⁵ von Interesse, wonach 4,4'-Diamino-3,5,3',5'-tetramethyldiphe-

³ E. Ziegler und G. Zigeuner, Mh. Chem. **79**, 363 (1948).

⁴ B. Eistert, Chemismus und Konstitution, Bd. I, S. 368; Stuttgart 1948.

⁵ E. Ziegler, G. Zigeuner und E. Zeisler, Scientia Pharm. [Wien] **17**, 37 (1949).

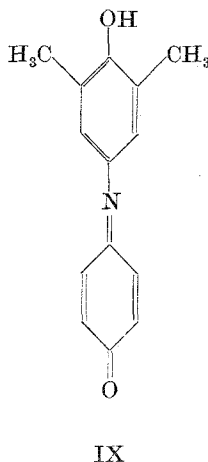
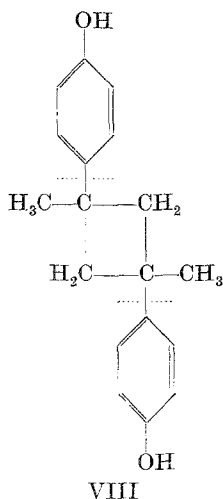


nyl-methan mit Hilfe von p-Nitrobenzoldiazoniumsulfat in 4-Amino-3,5-dimethyl-4'-nitroazobenzol und Formaldehydhydrat gespalten wird, das 4,4'-Diaminodiphenyl-methan unter analogen Bedingungen aber keine Spaltung erleidet. Ebenso wird die in dieser Arbeit von den Autoren⁵ vertretene Ansicht, daß es sich bei der Verbindung VIII von *J. v. Braun*⁶ um ein symmetrisch substituiertes Cyclobutan handelt, weil VIII von p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid glatt gespalten wird, durch die vorliegenden Ergebnisse gestützt.

Der nahezu quantitative Verlauf dieser Reaktion ist wohl dadurch zu erklären, daß hier die Methylgruppen am Cyclobutan die unterstützende Rolle des β -ständigen Heteroatoms übernehmen und somit in diesem Fall wesentlich andere Verhältnisse als bei den von mir untersuchten Körpern vorliegen.

⁶ *J. v. Braun*, Ann. Chem. **472**, 1 (1929).

Auf Grund dieser Ergebnisse wurde auch das 2,4,6-Trimethylphenol (Mesityl) auf sein Verhalten gegenüber p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid untersucht und festgestellt, daß auch hier etwas 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-4'-nitroazobenzol entsteht.



Von den vielen Lösungsmittelgemischen, die für die Papierchromatographie der Azofarbstoffe vom Typus $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{—N=N—C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2$ erprobt wurden, eignet sich Methanol—Chlorbenzol—Wasser⁷ = 8:3:1 auf acetyliertem Papier 2043b von Schleicher & Schüll am besten. Bei aufsteigender Chromatographie wandert 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-4'-nitroazobenzol als gelbroter Fleck mit einem R_F -Wert von 0,54. Die gelbrote Farbe schlägt in NH_3 -Atmosphäre in violett um. Analysenreines 4-Hydroxy-4'-nitroazobenzol wurde bei der papierchromatischen Prüfung der bei den Kupplungen entstandenen Gemische stets als Vergleichssubstanz aufgetragen.

Nach Beobachtungen mehrerer Autoren geben 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethylmethan^{8,9} und -äthan⁹ die Indophenolreaktion mit Chinonimidchlorid. Daher wurde auch mit den vorhin besprochenen Körpern die Indophenolreaktion durchgeführt, wobei weitgehende Analogien bezüglich der Reaktionsfähigkeit festzustellen waren. Mesityl, VI und VII werden durch Chinonimidchlorid zum Teil zu 2,6-Dimethylphenol-indophenol (IX) gespalten, was sich papierchromatographisch (in n-Butanol, ges. mit NH_3 ¹⁰) beweisen läßt. Hierbei ist — im Falle des Mesityls — vielleicht die Tatsache bemerkenswert, daß zum erstenmal die Abspaltung einer Alkylgruppe sowohl bei der Azokupplung als auch bei der Indophenolreaktion beobachtet wurde. Zur Sicherstellung dieser Ergebnisse wurde auch VII

⁷ A. Zinke, E. Zeschko und R. Ott, Mh. Chem. **91**, 449 (1960).

⁸ E. Ziegler und K. Gartler, Mh. Chem. **79**, 637 (1948); **80**, 759 (1949).

⁹ J. Gierer, Acta chem. scand. **8**, 1319 (1954).

¹⁰ J. Gierer, Chem. Ber. **89**, 257 (1956).

im oben angeführten Lösungsmittelgemisch chromatographiert und die Indophenolreaktion, nach dem Trocknen der Chromatogramme, am Papier durchgeführt. Nach Besprühen mit einer Lösung von Chinonimidchlorid in Dioxan und 0,1 n-NaOH zeigte sich nur ein blauer Fleck nahe der Front. Damit ist bewiesen, daß VII keine Beimengung von 2,6-Dimethylphenol enthalten hat und die Spaltung am Papier erfolgt ist.

IX wandert als blauer Fleck mit einem R_F -Wert von 0,76 und erscheint nach dem Trocknen rot. Demnach erleidet dieses Indophenol bei der Papierchromatographie keine Zersetzung^{2, 10}, da es auch nach dem Trocknen und Eluieren vom Papier bei nochmaliger Chromatographie mit derselben Farbe und demselben R_F -Wert wandert.

Die Körper I und II geben, wie aus ihrem Verhalten bei der Kupplung zu erwarten war, keine Indophenolreaktion. Diese negativen Ergebnisse bestätigen die Annahme, daß durch die, an Stelle der zum phenolischen Hydroxyl o-ständigen H-Atome stehenden Methylgruppen ein zusätzlicher +I-Effekt wirkt, der die Elektronendichte am C-4-Atom so verstärkt, daß eine Substitution unter Eliminierung der Seitenkette erfolgen kann.

Die Beobachtung am Mesityl, wonach bei der Kupplung und Indophenolreaktion eine Abspaltung der p-ständigen Methylgruppe erfolgt, läßt die Frage offen, ob die Körper VI und VII nur als Aryl-alkylderivate des Mesityls aufzufassen sind oder ob hier noch zusätzliche Effekte über die Kohlenstoffbrücken wirken. Doch weisen die Ergebnisse beim Mesityl wohl darauf hin, daß im Phenolation die Elektronendichte am C-4-Atom am stärksten sein muß, denn die Azokupplung könnte bei gleicher Aktivierung von C-2 und C-4 hier auch durch Ersatz einer o-ständigen Methylgruppe erfolgen.

In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, die erbrachten Ergebnisse durch Versuche an anderen zum phenolischen Hydroxyl o-ständigen Substituenten sowie am p-Kresol und 2,4-Dimethylphenol zu überprüfen und mit Hilfe der Papierchromatographie auch Aussagen über die Menge der Spaltprodukte zu machen.

Die für die Kupplungs- und Indophenolreaktionen benötigten Ausgangsstoffe sind zum Teil nach bereits bekannten Verfahren gewonnen und für den Körper VII ist eine Synthese ausgearbeitet worden. I wurde nach der Vorschrift von K. Heumann und J. Wiernik¹¹ vom 4,4'-Dinitrodibenzil¹² ausgehend hergestellt. Die Synthese von II erfolgte über das 4,4'-Dimethoxychalkon¹³, welches nach F. Straus und H. Grindel¹⁴ zum 4,4'-Dimethoxyphenylpropan hydriert und mit HBr entmethyliert wurde. II ist auch auf anderem Wege von A. T. Carpenter und R. F. Hunter¹⁵

¹¹ K. Heumann und J. Wiernik, Ber. dtsh. chem. Ges. **20**, 914 (1887).

¹² O. Fischer und E. Hepp, Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 2231 (1893).

¹³ F. Straus, Ann. Chem. **374**, 139 (1910).

¹⁴ F. Straus und H. Grindel, Ann. Chem. **439**, 276 (1924).

¹⁵ A. T. Carpenter und R. F. Hunter, Chem. Zbl. **1953**, 6474.

erhalten worden. Die Verbindung VI wurde nach einer Vorschrift von *S. L. Cosgrove* und *W. A. Waters*¹⁶ gewonnen. Da für die Synthese von VII in der Literatur keinerlei Angaben gefunden werden konnten, wurde in Anlehnung an die Chalkon-Synthese¹³ das aus 4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyd¹⁷ und 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-acetophenon¹⁸ durch saure Kondensation mit HCl-Gas¹⁹ gewonnene Chalkon nach dem Verfahren von *F. Straus* und *H. Grindel*¹⁴ mit PdCl₂-Lsg. als Katalysator hydriert. Die Hydrierung verlief ebenso glatt und quantitativ wie die der Methoxychalkone¹⁴, und sie ist somit auch auf Chalkone mit freiem phenolischem Hydroxyl anwendbar.

Tabelle 1. R_F -Werte von Azofarbstoffen bei der Papierchromatographie (auf Papier von Schleicher & Schüll 2043 b, acetyliert) in Methanol—Chlorbenzol—Wasser⁷ = 8 : 3 : 1

Azofarbstoff	R_F -Werte	Farbe	
		Nach d. Trocknen	In NH ₃ -Atm.
4-Hydroxy-3,5-dimethyl-4'-nitroazobenzol	0,54	gelbrot	violett
4-Hydroxy-4'-nitroazobenzol	0,57	gelbrot	rot
2-Hydroxy-3,5-dimethylazobenzol	0,52	gelb	gelb
2-Hydroxy-3,5-dimethyl-4'-nitroazobenzol	0,42	gelbrot	braun
4-Hydroxy-3,5-dimethylazobenzol	0,59	gelb	gelb
2,4-Bis-(4'-nitrobenzolazo)-phenol	Start	braun	violett

Experimenteller Teil

1. o-Kernkupplungsprodukte

a) 3,3'-(4'-Nitrobenzolazo)-4,4'-dihydroxydiphenyl-äthan (III)

0,3 g I wurden in 30 ml 10proz. NaOH gelöst und mit dem Doppelten der molaren Menge p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid unter Eiskühlung gekuppelt. Das dunkelviolette Reaktionsgemisch schied nach Ansäuern mit verd. Essigsäure orange gefärbte Flocken ab. Aus Nitrobenzol orange Nadeln, die ab 320° unt. Zers. schmelzen. Ausb. 0,85 g.

$C_{26}H_{20}N_6O_6$. Ber. C 60,94, H 3,93, N 16,40.

Gef. C 61,04, H 3,88, N 16,15.

b) 3,3'-(4'-Nitrobenzolazo)-4,4'-dihydroxydiphenyl-propan (IV) und

2-(4'-Nitrobenzolazo)-dihydroxydiphenyl-propan (V)

1 g II, in 50 ml 10proz. NaOH gelöst, ergab beim Versetzen mit dem Doppelten der molaren Menge p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid unter Eiskühlung eine dunkelviolette Lösung, aus der sich beim Ansäuern mit verd. Essigsäure orange Flocken abschieden. Nach Auskochen mit Alkohol kristallisierte IV

¹⁶ *S. L. Cosgrove* und *W. A. Waters*, J. Chem. Soc. [London] **1951**, 1726.

¹⁷ *J. Thiele* und *H. Eichwede*, Ann. Chem. **311**, 366 (1900).

¹⁸ *K. v. Auwers* und *W. Mauss*, Ann. Chem. **464**, 309 (1928).

¹⁹ *D. Vorländer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 118 (1925).

aus Nitrobenzol in bronzeglänzenden Nadeln vom Schmp. 225°. Ausb. 1,1 g = 87% d. Th.

$C_{27}H_{22}N_6O_6$. Ber. C 61,69, H 4,21, N 15,96.
Gef. C 61,45, H 4,22, N 15,97.

Aus dem Filtrat kristallisierte V in braunroten Nadeln und zeigte nach Umkristallisieren aus Alkohol einen Schmp. von 150°.

$C_{21}H_{19}N_3O_4$. Ber. C 66,84, H 5,07, N 11,13.
Gef. C 65,75, H 5,02, N 10,65.

2. 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-4'-nitroazobenzol

a) Aus 2,6-Dimethylphenol

1 g 2,6-Dimethylphenol in 50 ml 5proz. NaOH wurde mit der molaren Menge an p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid bei 0° gekuppelt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt (1,5 g) aus Alkohol umkristallisiert. Rote Nadeln vom Schmp. 175° (u. Zers.).

$C_{14}H_{13}N_3O_3$. Ber. C 61,98, H 4,83, N 15,49.
Gef. C 62,06, H 4,79, N 15,29.

b) Aus 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyldiphenyl-äthan (VI)

0,5 g VI wurden in 100 ml 3proz. NaOH gelöst und nach Versetzen mit der doppelt molaren Menge p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid 1 Stde. bei 0° belassen. Die anfangs gelbe Lösung färbte sich alsbald dunkelrot. Nach Filtration und Ansäuern mit verd. HCl fiel ein orange gefärbtes Produkt an, welches mit kaltem Benzol behandelt wurde. Der in Benzol unlösliche, geringe Rückstand erwies sich als Ausgangsprodukt. Das Filtrat wurde zur papierchromatischen Prüfung verwendet, da keine Kristallisation zu erreichen war.

c) Aus 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyldiphenyl-propan (VII)

Von dem analog hergestellten Kupplungsprodukt aus 0,5 g VII wurde ebenfalls nach Abtrennen von geringen Mengen VII mit Benzol, das Filtrat zur Papierchromatographie herangezogen.

d) Aus 2,4,6-Trimethylphenol

Die wie unter b) und c) ausgeführte Kupplung von 1 g 2,4,6-Trimethylphenol ergab ein amorphes Produkt, aus dem der Ausgangsstoff durch Wasserdampfdestillation entfernt wurde. Nach Extraktion des Farbstoffes mit Äther und Abdunsten desselben verblieb ein Rückstand, der zur papierchromatographischen Prüfung in Benzol gelöst wurde.

3. Papierchromatographie der Kupplungsprodukte

Zur papierchromatographischen Prüfung wurden die benzolischen Lösungen der Farbstoffe auf acetyliertem Papier 2043 b von Schleicher & Schüll aufsteigend chromatographiert. Als Lösungsmittel diente Methanol—Chlorbenzol—Wasser⁷ = 8:3:1. 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-4'-nitroazobenzol sowie die Kupplungsprodukte von VI, VII und 2,4,6-Trimethylphenol wanderten mit gelbroter Farbe mit einem R_F -Wert von 0,54. Bringt man die noch feuchten Chromatogramme in NH_3 -Atmosphäre, färben sich die Flecken violett, wobei sich diese Farbe an der Luft über gelbgrün bald wieder zum ursprünglichen gelbrot verwandelt. Im selben Lösungsmittelgemisch wurden zur Überprüfung dieser Auftrennmethode noch einige weitere Azofarbstoffe chromatographiert. Ihre R_F -Werte sind in Tab. 1 angeführt.

4. 4-Hydroxy-3,5-dimethylphenol-indophenol (IX)

a) Aus 2,4,6-Trimethylphenol

0,1 g Mesitol wurde in 20 ml 5proz. NaOH gelöst und mit 0,5 g Chinonimidchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch färbte sich über grün schließlich graublau. Nach Ansäuern mit verd. Essigsäure wurde die schmutzige rote Lösung mit CHCl_3 ausgeschüttelt und die rote Chloroformphase zur Papierchromatographie verwendet.

b) Aus 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyldiphenyl-äthan (VI)

0,1 g VI wurden analog mit der molaren Menge Chinonimidchlorid versetzt. Die Lösung nahm schließlich eine violettrote Farbe an, woraus das Indophenol als roter Farbstoff in die Chloroformphase übergang.

c) Aus 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyldiphenyl-propan (VII)

Wie unter a) und b) angegeben, reagierte 0,1 g VII mit Chinonimidchlorid von anfangs grün zum rein blauen Indophenol. Nach Ansäuern wurde ebenfalls mit CHCl_3 ausgeschüttelt.

5. Papierchromatographie der Indophenole

Die unter a), b) und c erhaltenen Chloroformlösungen wurden auf Papier von Schleicher & Schüll 2043b in n-Butanol, ges. mit 25proz. NH_3^{10} , aufsteigend chromatographiert, wobei analysenreines IX vom Schmp. 152° als Vergleichssubstanz aufgetragen wurde. Alle drei Lösungen ergaben am Chromatogramm je einen blauen Fleck, der dem R_F -Wert von IX (0,76) entsprach, und färbten sich nach dem Trocknen rot.

6. 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-dimethylchalkon

1,5 g 4-Hydroxy-3,5-dimethylacetophenon¹⁸ und 1,3 g 4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyd¹⁷ wurden in 30 ml absol. Äthanol bei 0° mit HCl-Gas gesättigt¹⁹. Das dunkelrotviolett anfallende HCl-Addukt wurde mit Wasser zersetzt und das Rohprodukt aus Alkohol—Wasser kristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 206° (Kofler). Ausb. 2 g.

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3$. Ber. C 77,01, H 6,80. Gef. C 77,00, H 6,81.

7. 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyldiphenyl-propan (VII)

0,5 g Chalkon nahmen bei der Hydrierung (in 10 ml Aceton p. a.; 0,5 ml 1,5proz. PdCl_2 -Lösung als Katalysator) 133 ml H_2 (730 mm Hg, 20°C) auf. Nach Abdunsten des Lösungsmittels, kristallisierten aus Alkohol—Wasser 0,36 g des Produktes in farblosen Nadeln vom Schmp. 124° .

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$. Ber. C 80,24, H 8,51. Gef. C 80,37, H 8,51.