

DIETER LEUCHS

Neue Synthese von *p*-Hydroxy-azobenzolverbindungen

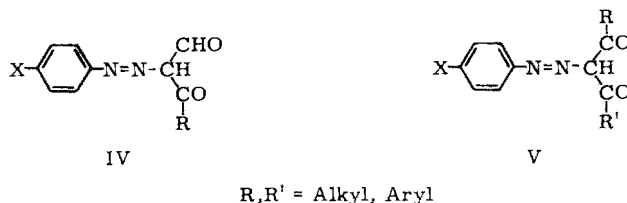
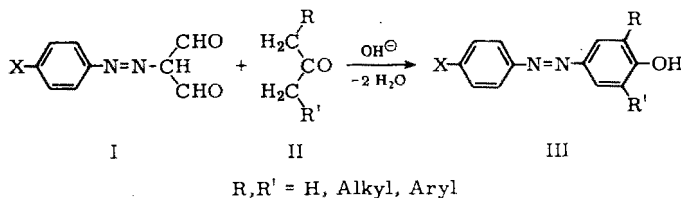
Aus dem Farbeforschungslaboratorium der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG,
Ludwigshafen am Rhein

(Eingegangen am 5. November 1964)

Benzolazomalondialdehyde sowie die entsprechenden Benzolazo- β -ketoaldehyde kondensieren in Anwesenheit von starken Basen mit aliphatischen und arylischen Ketonen zu *p*-Hydroxy-azobenzolverbindungen. Als Beispiel der präparativen Anwendung der Reaktion wird eine neue Synthese für Trimethylhydrochinon beschrieben.

Derivate des Malondialdehyds bzw. seiner tautomeren Form, des β -Hydroxy-acroleins, sind sowohl in der carbocyclischen^{1,2)} wie in der heterocyclischen³⁻⁵⁾ Reihe zur Synthese von Ringverbindungen herangezogen worden. Auch aus Benzolazomalonaldehyden wurden erstmals von L. CLAISEN⁶⁾ und neuerdings von H. R. HENSEL⁷⁾ Derivate des Pyrazols bzw. des Pyrimidins hergestellt, die auf anderem Wege nur schwer zugänglich sind.

Im folgenden sei die Umsetzung von Benzolazomalondialdehyden (I) mit Ketonen (II) zu Derivaten des *p*-Hydroxy-azobenzols (III) beschrieben.



Die gleiche Reaktion gehen auch die Benzolazo- β -ketoaldehyde*) (IV) ein. Benzolazo- β -diketone (V) dagegen setzten sich nicht um.

*) Zur Vereinfachung der Nomenklatur werden die Benzolazo-1,3-dioxoverbindungen in der Azo-Dicarbonylform formuliert. Eine Aussage über die tatsächliche Konstitution (vgl. l. c. 7)) ist damit nicht beabsichtigt.

1) H. B. HILL und J. TORREY, Amer. chem. J. **22**, 89 [1899].

2) E. C. S. JONES und J. KENNER, J. chem. Soc. [London] **1931**, 1842.

3) W. J. HALE, J. Amer. chem. Soc. **34**, 82 [1912].

4) W. J. HALE und W. V. HOYT, J. Amer. chem. Soc. **37**, 2538 [1915].

5) BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG (Erf. H. PASEDACH und M. SEEFELDER), Dtsch. Bundes-Pat. 951 990 [1954], C. **1959**, 4633.

6) Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 3669 [1903].

7) Chem. Ber. **97**, 96 [1964].

Benzolazo-acetoacetaldehyd und Benzolazo-benzoylacetaldehyd wurden von C. BEYER und L. CLAISEN⁸⁾ durch Kupplung von Benzoldiazoniumchlorid mit den Natriumsalzen des Acetoacetaldehyds und Benzoylacetaldehyds erhalten. Wie bei der Herstellung der Benzolazomalondialdehyde ist es auch hier präparativ vorteilhafter, die leicht zugänglichen Enamine^{9,10)} der Acylacetaldehyde zu verwenden.

Die Konstitution der Reaktionsprodukte III wurde durch reduktive Spaltung und Identifizierung der dabei erhaltenen *p*-Amino-phenole sowie durch chromatographischen Vergleich mit den entsprechenden, durch Azokupplung hergestellten *p*-Hydroxy-azoverbindungen gesichert.

Die Benzolazo-1.3-dioxoverbindungen (IV, vgl. Tab. 1) sind als schwache Säuren in verdünnten wäßrigen Alkalien unter Salzbildung löslich. Daher kann die Kondensation in wäßriger Lösung ausgeführt werden, wenn die eingesetzte Ketonkomponente im Reaktionsgemisch ausreichend löslich ist. Bei der Umsetzung wasserunlöslicher Ketone empfiehlt es sich, durch Zusatz von Alkohol für ein homogenes Reaktionsmedium zu sorgen. Als Kondensationsmittel eignet sich Natronlauge, die in stöchiometrischen Mengen gebraucht wird. Ein Ersatz der Natronlauge durch andere starke Basen ist möglich, jedoch mit keinem besonderen Vorteil verbunden. Für den Reaktionsablauf ist ein pH-Wert des Reaktionsgemisches von mindestens 13 erforderlich.

Die zum Reaktionseintritt notwendige Temperatur ist von der Substitution im Benzolazorest abhängig. Elektronenanziehende Substituenten ($X = \text{NO}_2, \text{SO}_3\text{H}$) in 4-Stellung begünstigen die Reaktion, die dann bereits bei Raumtemperatur abläuft. Unsubstituierte Benzolazo-1.3-dioxoverbindungen sind reaktionsträger und kondensieren erst bei erhöhter Temperatur. Durch elektronenspendende Substituenten in 4-Stellung wird die Reaktion stark verzögert oder sogar verhindert. Der Einfluß der Substituenten R und R' der Ketonkomponente auf den Reaktionsablauf ist weniger deutlich. Es hat jedoch den Anschein, als ob Methylketone die Kondensation leichter eingehen als höhere aliphatische und araliphatische Ketone.

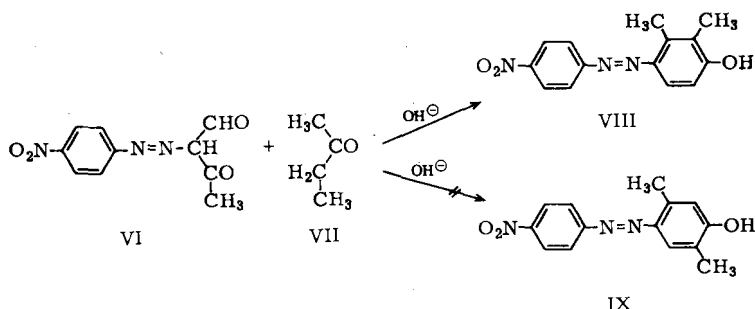
Ein verbindlicher Reaktionsmechanismus ist aus dem vorliegenden Beobachtungsmaterial nicht abzuleiten. Wir vermuten jedoch, daß es sich um eine zweimalige basenkatalysierte Aldolkondensation zwischen den Carbonylgruppen der Benzolazo-1.3-dioxoverbindungen I bzw. IV und der α -Methyl- bzw. Methylengruppe der Ketonkomponente II handelt, an die sich eine Aromatisierung anschließt. Da eine derartige Reaktion sicher in mehreren Reaktionsschritten abläuft, stellt sich bei den Benzolazo- β -ketoaldehyden die Frage, welche der beiden Carbonylgruppen zuerst reagiert. Für die Umsetzung dieser Verbindungen mit unsymmetrischen Ketonen ließ sich dies experimentell prüfen.

Bei gleicher Reaktionsfähigkeit beider Carbonylgruppen war die Bildung von zwei isomeren *p*-Hydroxy-azobenzolen zu erwarten. Durch Kondensation von *p*-Nitrobenzolazo-acetoacetaldehyd (VI) mit Methyläthylketon (VII) erhielten wir aber nur die Azoverbindung VIII.

⁸⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 1699, 1704 [1888].

⁹⁾ CHEM. WERKE HÜLS (Erf. H. BUEREN und W. FRANKE), Dtsch. Bundes-Pat. 946 137 [1952], C. 1957, 3665.

¹⁰⁾ N. K. KOTSCHEKOW, Chem. Techn. 7, 518 [1955].



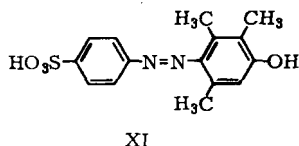
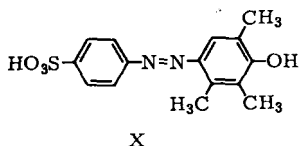
Setzt man voraus, daß unter alkalischen Reaktionsbedingungen in unsymmetrischen Methylketonen stets die Methylgruppe bevorzugt reagiert, so muß bei der Bildung von VIII die Aldehydgruppe zuerst reagiert haben.

Die beschriebene Kondensation leistet hinsichtlich der entstehenden Reaktionsprodukte nicht mehr als die Azokupplung, denn es werden keine 4-Hydroxy-azoverbindungen neu erschlossen, die nicht auch durch direkte Kupplung von Diazoniumsalzen mit Phenolen zugänglich wären.

Ein präparativer Vorteil gegenüber der Azokupplung ergibt sich jedoch in den Fällen, in denen die zur Kupplung erforderlichen Phenole nicht oder nur umständlich zugänglich sind. Das trifft besonders auf 2.6-Dialkyl- und 2.3.6-Trialkyl-phenole, speziell auf die entsprechenden Methylphenole, zu¹¹⁾.

Die so herstellbaren 4-Hydroxy-azobenzole (Tab. 2) eignen sich besonders zur Synthese von Zwischenprodukten. Durch reduktive Spaltung erhält man *p*-Aminophenole, die bisher mangels geeigneter Phenole bzw. Aniline nicht zugänglich waren. Diese *p*-Amino-phenole können dann nach bekannten Methoden in Folgeprodukte übergeführt werden.

Als Beispiel für die synthetische Anwendung der neuen Kondensationsreaktion sei hier ein Herstellungsverfahren für Trimethylhydrochinon¹²⁾ geschildert. (Trimethylhydrochinon ist das Schlüsselprodukt zur Synthese von *d,l*- α -Tocopherol). L. I. SMITH und Mitarbeiter¹³⁾ beschrieben ein Verfahren, nach dem Trimethylchinon durch Kupplung von 2.3.5-Trimethyl-phenol mit Diazoniumsalzen, reduktive Spaltung des erhaltenen Azofarbstoffs zu 4-Amino-2.3.5-trimethyl-phenol und anschließende Oxydation hergestellt wird. Durch Kondensation von [4-Sulfo-benzol]-(1 azo 2)-



¹¹⁾ In 2.6-Stellung durch Äthyl- oder höhere (verzweigte) Alkylreste disubstituierte Phenole sind heute leicht zugänglich, vgl. R. STROH, I. EBERSBERGER, H. HEBERLAND und W. HAHN, *Angew. Chem.* **69**, 699 [1958].

¹²⁾ BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG (Erf. D. LEUCHS), Belg. Pat. 627 765 [1963].

¹³⁾ L. I. SMITH, I. W. OPIE, ST. WAWZONEK und W. W. PRICHARD, *J. org. Chemistry* **4**, 318 [1939].

acetoacetaldehyd mit Diäthylketon haben wir den Azofarbstoff X hergestellt, der mit dem von SMITH verwendeten Farbstoff XI isomer ist. Das durch reduktive Spaltung von X mit Zinkstaub in schwefelsaurer Lösung erhaltene 4-Amino-2.3.6-trimethylphenol wurde mit Eisen(III)-sulfat zu Trimethylchinon oxydiert.

SMITH verwendete zur Oxydation des isomeren Aminophenols Eisen(III)-chlorid. Unter diesen Bedingungen erhielten wir -- vermutlich durch 1.4-Addition von Chlorwasserstoff an das Trimethylchinon -- nur Chlortrimethylchinon.

Die Reduktion des Trimethylchinons zu Trimethylhydrochinon gelingt glatt mit Natriumdithionit in wäßriger Lösung bei Anwesenheit eines nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittels. Ohne Verwendung des Lösungsmittels bleibt die Reduktion auf der Stufe des Chinhydrons stehen. Die Ausbeute an Trimethylhydrochinon beträgt über alle Stufen 60%, bezogen auf die eingesetzte Sulfanilsäure.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

[4-Nitro-benzol]-{1 azo 2}-acetoacetaldehyd (VI): 27.6 g (200 mMol) *p*-Nitranilin werden in 400 ccm Wasser und 50 ccm 31-proz. Salzsäure heiß gelöst und nach rascher Abkühlung auf 600 g Eis gegossen. In die erhaltene Suspension wird zur Diazotierung bei 0° rasch eine Lösung von 14.5 g (210 mMol) Natriumnitrit in 50 ccm Wasser eingegossen. Nach 1 Stde. wird der Nitritüberschuß mit Amidosulfonsäure zerstört und eine Lösung von 1-Dimethylaminobuten-(1)-on(3) in 500 ccm Wasser zugegeben. Der pH-Wert der Kupplungslösung wird durch Zutropfen von gesätt. Natriumacetatlösung auf 3–4 eingestellt. Das gelbe Kupplungsprodukt beginnt sofort auszufallen. Man rührt bei Raumtemperatur bis zur Beendigung der Kupplung und saugt dann ab. Ausb. 42 g (90%). Aus Eisessig gelbe Nadeln vom Schmp. 178.5°.

$C_{10}H_9N_3O_4$ (235.2) Ber. C 51.06 H 3.86 N 17.87 O 27.21

Gef. C 50.6 H 3.9 N 17.5 O 27.5

Anstelle von Dimethylaminobutenon kann auch eine unter Eiskühlung hergestellte äquimolare Mischung von wäßr. Dimethylaminlösung und 1-Methoxy-buten-(1)-on-(3) verwendet werden.

In entsprechender Weise wurden die in Tab. I aufgeführten Arylazo-1.3-dioxoverbindungen hergestellt.

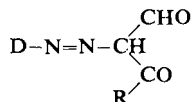
[4-Nitro-benzol]-{1 azo 4}-[2.3-dimethyl-phenol] (VIII): 23.5 g (100 mMol) [4-Nitro-benzol]-{1 azo 2}-acetoacetaldehyd (VI) werden mit 10.8 g (150 mMol) Methyläthylketon (VII) in 200 ccm Äthanol angerührt. Man gibt 32 g (200 mMol) 25-proz. Natronlauge zu und rührt bei 40° bis zur Beendigung der Kondensation (ca. 4–5 Stdn.). Bei Zugabe der Natronlauge geht die teilweise ungelöste Azoverbindung unter Farbvertiefung in Lösung. Der Endpunkt der Reaktion kann durch Papier- oder besser durch DC-Chromatographie (Kieselgel G, Fließmittel: Benzol/Methanol 95:5) festgestellt werden. Das tiefrote Reaktionsgemisch wird mit Essigsäure neutralisiert und der entstandene Farbstoff durch Verdünnen mit Wasser gefällt. Ausb. 16.5 g (61%). Aus Eisessig orangefarbene Kristalle vom Schmp. 205°.

$C_{15}H_{11}N_3O_3$ (271.3) Ber. C 61.98 H 4.83 N 15.49 O 17.69

Gef. C 60.9 H 4.9 N 16.0 O 18.5

Der erhaltene Farbstoff ergab mit dem durch Kupplung hergestellten VIII (Schmp. 205°) keine Schmelzpunktsdepression.

Tab. 1. Arylazo-1.3-dioxoverbindungen (IV)



D	R	Schmp. (Lösungs- mittel)	Ausb. (% d. Th.)	Summenformel (Mol.-Gew.) Analyse
Phenyl	Methyl	114° (Äthanol) (Lit. 8): 118°)	87	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂ (190.2) Ber. C 63.15 H 5.30 N 14.73 O 16.82 Gef. C 62.6 H 5.5 N 15.1 O 16.5
4-Sulfo- phenyl	Methyl	350° (Wasser)	90	Na[C ₁₀ H ₉ N ₂ O ₂ S · H ₂ O] (310.3) Ber. C 38.70 H 3.58 N 9.03 O 30.94 S 10.33 Na 7.41 Gef. C 39.7 H 3.5 N 8.9 O 30.6 S 9.85 Na 7.5
3-Nitro- phenyl	Methyl	183.5° (Äthanol)	95	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₄ (235.2) Ber. C 51.06 H 3.86 N 17.87 O 27.21 Gef. C 51.0 H 3.8 N 17.6 O 27.4
4-Methoxy- phenyl	Methyl	114° (Äthanol)	82	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ (220.2) Ber. C 59.99 H 5.49 N 12.72 O 21.80 Gef. C 60.0 H 5.6 N 13.0 O 22.0
4-Nitro- phenyl	Phenyl	148° (Eisessig)	83	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₄ (297.3) Ber. C 60.60 H 3.73 N 14.14 O 21.53 Gef. C 60.60 H 4.00 N 13.90 O 21.90
4-Sulfo- phenyl	Phenyl	295° (Zers.) (Wasser)	88	Na[C ₁₅ H ₁₁ N ₂ O ₂ S · 2 H ₂ O] (390.3) Ber. C 46.15 H 3.88 N 7.18 S 8.21 Na 5.89 Gef. C 45.9 H 3.8 N 7.4 S 7.9 Na 6.1

Analog wurden die in Tab. 2 aufgeführten Hydroxy-azoverbindungen hergestellt. Dabei kann bei leicht löslichen Ausgangsverbindungen der Alkohol ganz oder teilweise durch Wasser ersetzt werden.

4-Acetamino-2.3-dimethyl-phenol: 33 g (100 mMol) [*Benzol-sulfonsäure-(1)*]-*(4 azo 4)*-*[2.3-dimethyl-phenol]* (hergestellt durch Kondensation) werden mit 21 g (200 mMol) *Natriumcarbonat* in 50 ccm Wasser gelöst. Die Lösung wird auf 60–70° erwärmt und durch portionsweises Eintragen von ca. 43 g (200 mMol) *Natriumdithionit* reduziert. Nach vollständiger Entfärbung wird abgekühlt und abgesaugt. Der gewaschene und gut abgepreßte Filterrückstand wird dann sofort in 50 ccm Acetanhydrid 2 Stdn. auf 90–100° erwärmt. Danach wird das überschüss. Acetanhydrid mit 50 ccm Wasser verseift. Die erhaltene Lösung wird heiß filtriert und das nach dem Abkühlen auskristallisierte Produkt abgesaugt: 12 g (67%); aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 168°.

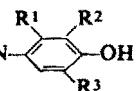
C₁₀H₁₃NO₂ (179.2) Ber. C 67.02 H 7.31 N 7.82 O 17.86
Gef. C 66.7 H 7.6 N 8.0 O 18.2

Entsprechend wurden aus dem durch Kupplung von Sulfanilsäure und 2.3-Dimethyl-phenol hergestellten Farbstoff 10 g (56%) des gleichen Produkts erhalten. Aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 174–175°.

Gef. C 66.5 H 7.4 N 8.0 O 18.0

Der Misch-Schmp. beider Substanzen lag bei 171°.

2.3.5-Trimethyl-hydrochinon: 173 g (1.00 Mol) *Sulfanilsäure* werden in 1000 ccm Wasser und 53 g (0.50 Mol) *Natriumcarbonat* warm gelöst. Die Lösung wird auf 20° abgekühlt und mit 250 ccm 10*n* HCl versetzt. Danach wird durch Zugabe von Eis auf 12° abgekühlt und mit

Tab. 2. 4-Hydroxy-azoverbindungen $D-N=N-$


D	R ¹	R ²	R ³	Schmp. (Lösungs- mittel)	Ausb. (% d. Th.)	Summenformel (Mol.-Gew.) Analyse
3-Nitro- phenyl	H	H	H	142° (CCl ₄) (Lit. ¹⁴): 144–146°)	82	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₃ (243.2) Ber. C 59.26 H 3.73 N 17.28 O 19.74 Gef. C 59.0 H 3.4 N 16.8 O 20.1
3-Nitro- phenyl	Methyl	H	H	164° (CCl ₄) (Lit. ¹⁴): 164–166°)	89	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₃ (257.2) Ber. C 60.69 H 4.31 N 16.34 O 18.66 Gef. C 60.5 H 4.6 N 16.7 O 19.0
3-Nitro- phenyl	H	Methyl	Methyl	153° (CCl ₄)	74	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₃ (271.3) Ber. C 61.98 H 4.83 N 15.49 O 17.69 Gef. C 61.6 H 5.1 N 15.1 O 18.2
4-Nitro- phenyl	H	H	H	217° (Äthanol) (Lit. ¹⁴): 211°)	51	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₃ (243.2) Ber. C 59.26 H 3.73 N 17.28 Gef. C 59.1 H 3.5 N 16.7
4-Nitro- phenyl	H	Methyl	Methyl	173° (Xylol)	74	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₃ (271.3) Ber. C 61.98 H 4.83 N 15.49 O 17.69 Gef. C 62.5 H 5.0 N 15.2 O 17.8
4-Nitro- phenyl	Methyl	Methyl	Methyl	235° (Xylol)	77	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ (285.3) Ber. C 63.15 H 5.30 N 14.73 O 16.82 Gef. C 64.0 H 5.6 N 14.4 O 16.5
4-Sulfo- phenyl	Phenyl	Methyl	Methyl	278° (Wasser)	50	Na ₂ [C ₂₀ H ₁₇ N ₂ O ₆ S·2 H ₂ O (436.4) Ber. C 55.04 H 4.85 N 6.42 O 22.00 S 7.35 Na 5.27 Gef. C 55.2 H 5.1 N 6.3 O 21.3 S 6.4 Na 5.1

einer gesätt. Lösung von 70 g (1.01 Mol) *Natriumnitrit* in 10 Min. diazotiert. Die Suspension der diazotierten Sulfanilsäure wird 30 Min. gerührt und mit 41 g wasserfreiem *Natriumacetat* auf pH 2–3 abgepuffert. Anschließend wird eine unter Eiskühlung hergestellte Mischung aus 100 g (1.00 Mol) *1-Methoxy-buten-(1)-on-(3)* und 124 g (1.10 Mol) 40-proz. *Dimethylamin-Lösung* eingetropft und bis zur Beendigung der Kupplung gerührt. Die abgeschiedene Azoverbindung wird abgesaugt, mit halbkonz. *Natriumsulfatlösung* säurefrei gewaschen und in 1000 ccm Wasser angerührt. Die erhaltene Suspension wird mit 88 g (1.10 Mol) 50-proz. *Natronlauge* und 95 g (1.10 Mol) *Diäthylketon* versetzt und 12 Stdn. bei 20° gerührt. Nach beendeter Kondensation wird mit 1340 g 30-proz. Schwefelsäure angesäuert und durch Einstreuen von 160 g *Zinkstaub* reduziert. Die Temperatur der Reaktionsmischung steigt dabei bis zum Siedepunkt. Nach Zugabe der letzten Zinkstaubportion wird noch eine Stde. gekocht. Danach wird das Reaktionsgemisch in eine Wasserdampfdestillationsapparatur übergeführt, mit 400 g (1.00 Mol) *Eisen(III)-sulfat* versetzt und das gebildete *Trimethylchinon* sofort mit Dampf abgetrieben. Dem Destillat fügt man ohne Isolierung des öligen Chinons das halbe Vol. an Benzol zu und reduziert unter starkem Rühren durch Einstreuen von 300 g (1.43 Mol) *Natriumthionit*. Das auskristallisierte *Trimethylhydrochinon* wird abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und getrocknet: 92 g (60%), Schmp. 173° (aus Wasser) (Lit.¹⁵); Schmp. 170°).

C₉H₁₂O₂ (152.2) Ber. C 71.02 H 7.95 O 21.03 Gef. C 70.9 H 7.6 O 21.3

¹⁴) W. R. BRODE, Ber. dtsh. chem. Ges. 61, 1724 [1928].

¹⁵) R. NIETZKI und J. SCHNEIDER, Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 1430 [1894].

Bei der Oxydation mit der äquiv. Menge *Eisen(III)-chlorid* werden 84 g (45%) *Chlortri-methylhydrochinon* erhalten. Schmp. 200° (aus Wasser) (Lit.¹⁵): Schmp. 202°).

$C_9H_{11}ClO_2$ (186.6) Ber. C 57.92 H 5.94 Cl 19.00 O 17.15

Gef. C 57.8 H 6.2 Cl 18.8 O 17.6

Entsprechend erhielten wir:

2.6-Dimethyl-hydrochinon, Schmp. 148° (aus Wasser), Ausb. 46% (Lit.¹⁶): Schmp. 149—151°).

$C_8H_{10}O_2$ (138.2) Ber. C 69.54 H 7.30 O 23.16 Gef. C 69.2 H 7.3 O 23.1

2.6-Dimethyl-3-phenyl-hydrochinon, Schmp. 104°, Ausb. 24%.

$C_{14}H_{14}O$ (214.3) Ber. C 78.48 H 6.59 O 14.94 Gef. C 78.4 H 6.9 O 15.0

¹⁶) E. NOELTING und T. BAUMANN, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 1151 [1885].