

Carl-Heinz Brieskorn und Kurt Ullmann

Zum Chemismus der Violettfärbung des 4-Methyl-2.6-di-tert.-butyl-phenols in alkalischem Medium *)

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg

(Eingegangen am 27. Juli 1966)

Beim Erhitzen von 4-Methyl-2.6-di-tert.-butyl-phenol (1) in äthanolisch-alkalischem Medium in Gegenwart von Sauerstoff entsteht eine Violettfärbung. Sie ist verursacht durch das Anion des 2.6-Di-tert.-butyl-4-[4-hydroxy-3.5-di-tert.-butyl-benzyliden]-cyclohexadien-(2.5)-ons-(1) (3). Aus 1 entsteht diese Verbindung über zwei Molekeln des 3.5-Di-tert.-butyl-*p*-chinonmethids-(1) (8) unter Abspaltung einer Molekel Formaldehyd. Als Nebenprodukte der Reaktion werden 4-Hydroxy-3.5-di-tert.-butyl-benzaldehyd (5) und 3.5.3'.5'-Tetra-tert.-butyl-diphenochinon-(4.4') (6) nachgewiesen.

4-Methyl-2.6-di-tert.-butyl-phenol (1) empfehlen Schulz und Neuss¹⁾ zur quantitativen Bestimmung von Corticosteroiden. Liegt am C-11 des Steroids eine CH₂- oder eine CHOH-Gruppierung vor, so tritt beim Erhitzen in äthanolisch-alkalischer Lösung eine Blaufärbung auf ($\lambda_{\max} = 621$ nm). Im Falle einer C-11-Ketogruppierung entsteht eine Gelbbraunfärbung ($\lambda_{\max} = 471$ nm). Auf den Chemismus der Reaktion gehen die Autoren nicht ein.

Im Rahmen unserer Arbeiten, eine Farbreaktion für 11-Keto-triterpene aufzufinden, stellten wir fest, daß eine äthanolische Lösung von 4-Methyl-2.6-di-tert.-butyl-phenol (1), in Gegenwart von Alkali unter Luftzutritt erhitzt, einen violetten Trockenrückstand ergibt. Wurziger und Pohlmann²⁾ berichten in anderem Zusammenhang ebenfalls über das Auftreten einer violetten Färbung beim Eindampfen einer alkalisch-äthanolischen Lösung von 1 und weiterem Erhitzen des Rückstandes.

Die beste Ausbeute erhält man bei der Autoxydation konzentrierter Lösungen von 4-Methyl-2.6-di-tert.-butyl-phenol und Alkali in polaren organischen Lösungsmitteln bei 100°. Nach dem Ansäuern läßt sich das gelbbraune Produkt mit Petroläther ausschütteln und dünn-schichtchromatographisch trennen.

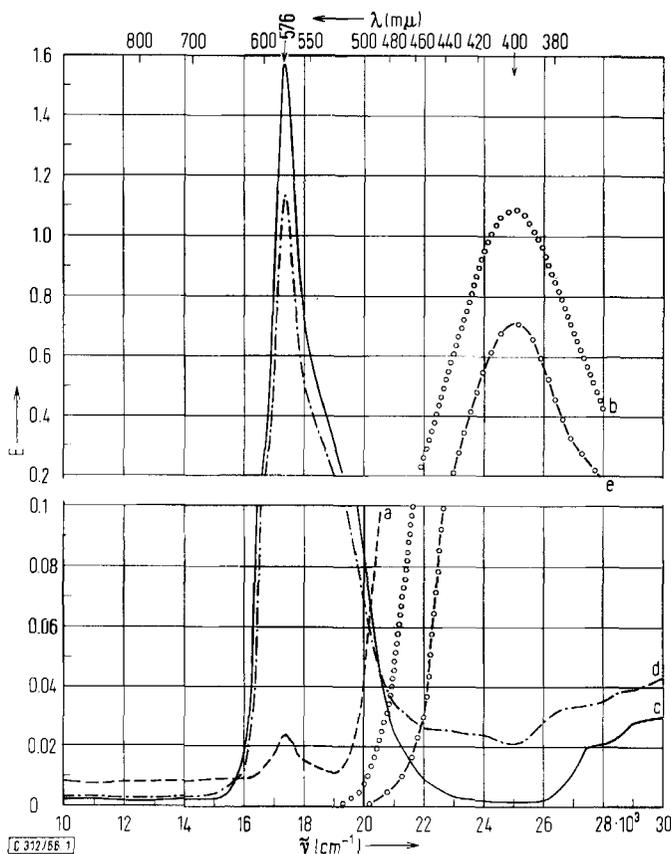
Das goldgelbe kristallisierte Hauptprodukt ist nach der Summenformel C₂₉H₄₂O₂ aus zwei Molekeln Phenol unter Verlust eines C-Atoms gebildet worden. Demnach kann es sich nicht um ein Diphenyläthan oder Stilbenchinon handeln, Produkte, die bisher bei der Autoxydation von 1 isoliert worden sind. Wir vermuteten daher im

*) Teil der Dissertat. K. Ullmann, Univ. Würzburg 1966.

1) E. P. Schulz und J. D. Neuss, *Analytic. Chem.* **29**, 1662 (1957); E. P. Schulz, M. A. Diaz und L. M. Guerrero, *J. pharmac. Sci.* **53**, 119 (1964).

2) J. Wurziger und R. Pohlmann, *Dtsch. Lebensmittel-Rdsch.* **54**, 307 (1958).

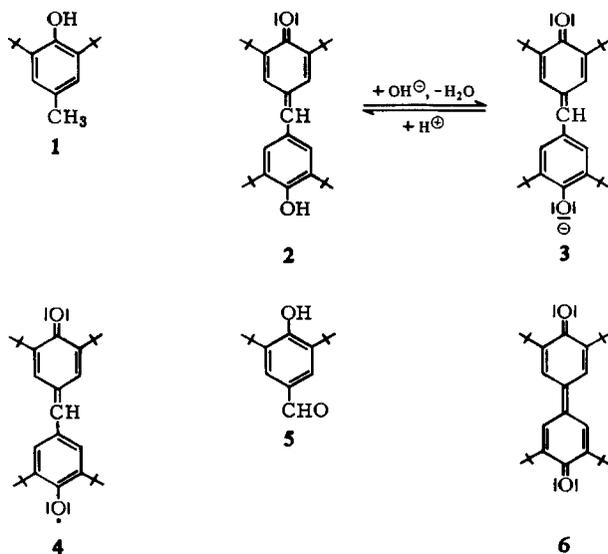
Farbstoff ein Derivat des Diphenylmethans. Tatsächlich war es auch mit dem nach *Kharasch* und *Joshi*³⁾ dargestellten 2.6-Di-tert.-butyl-4-[4-hydroxy-3.5-di-tert.-butyl-benzyliden]-cyclohexadien-(2.5)-on-(1) (**2**) im Misch-Schmelzpunkt, im chromatographischen Verhalten sowie in den Absorptions- und IR-Spektren identisch. Im alkalischen Medium entsteht das tief violette Anion (**3**) der Verbindung (λ_{\max} in äthanolischer Kalilauge = 576 nm).



Absorptionskurven des synthetisierten **2** (a, b und c) und der aus dem Rohprodukt der Oxydation von **1** mit Luftsauerstoff bei 100° in alkalischem Medium isolierten Verbindung (d und e).

- a) aufgenommen in Äthanol, $5.5 \cdot 10^{-3}$ Mol/l
- b) aufgenommen in Äthanol, $5.5 \cdot 10^{-4}$ Mol/l
- c) aufgenommen in $\frac{n}{100}$ äthanol. KOH, $9.5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l
- d) aufgenommen in $\frac{n}{100}$ äthanol. KOH, $4.7 \cdot 10^{-5}$ Mol/l
- e) aufgenommen in Äthanol, $4.7 \cdot 10^{-4}$ Mol/l

³⁾ M. S. Kharasch und B. S. Joshi, J. org. Chemistry **22**, 1435 (1957).



Das Entstehen von **2** als Oxydationsprodukt von **1** setzt bei 50% der an der Umsetzung beteiligten Molekeln von **1** die Abspaltung eines C_1 -Restes voraus. Hierfür kann nur die *p*-Methylgruppe in Frage kommen. Ihre Abspaltung erfolgt als Formylaldehyd, der sich sowohl durch Chromotropsäure und fuchschweiflige Säure als auch gaschromatographisch eindeutig nachweisen läßt. *Beccossall*⁴⁾ und Mitarbb. fanden im ESR-Spektrum des mit PbO_2 in neutralem, wasserfreiem Aceton oder Benzol erhaltenen Oxydationsproduktes von **1** das 2,6-Di-*tert*-butyl-4-[4-hydroxy-3,5-di-*tert*-butyl-benzyliden]-cyclohexadien-(2,5)-on-(1)-Radikal (Galvinoxyl⁵⁾) (**4**). Diese Verbindung unterscheidet sich von dem Anion **3** nur um ein Elektron. Die Autoren diskutieren das Entstehen des Galvinoxyls über primär gebildete Phenoxyl-Radikale, von denen zwei unter Abspaltung eines C_1 -Restes als Methan zusammentreten.

Als Nebenprodukt der Oxydation von **1** in äthanolischer Kalilauge mit Luftsauerstoff bei erhöhter Temperatur isolierten wir in geringer Menge 4-Hydroxy-3,5-di-*tert*-butyl-benzaldehyd (**5**). Die Identifizierung erfolgte durch Vergleich mit synthetisiertem Material⁶⁾.

Die bisher bekannten dimeren Oxydationsprodukte 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetra-*tert*-butyl-diphenyläthan, 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetra-*tert*-butyl-stilben und 3,5,3',5'-Tetra-*tert*-butyl-stilben-chinon, welche unter anderen Bedingungen der Oxydation von **1** entstehen, waren in unserem Rohprodukt der Oxydation nicht auffindbar.

Das Absorptionsspektrum des Rohproduktes der Oxydation von **1** weist auf das Vorliegen geringer Mengen von 3,5,3',5'-Tetra-*tert*-butyl-diphenochinon-(4,4') (**6**)

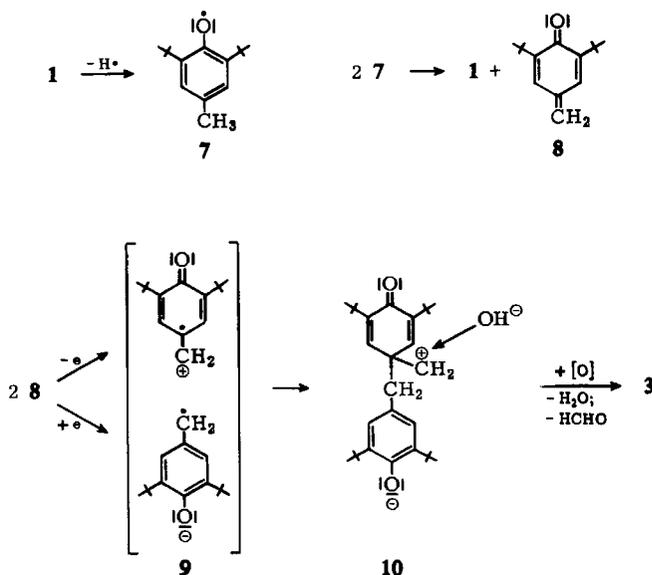
4) J. K. *Beccossall*, S. *Clough* und G. *Scott*, Proc. chem. Soc. [London] **1959**, 308.

5) G. M. *Coppinger*, J. Amer. chem. Soc. **79**, 501 (1957); E. *Müller*, K. *Ley*, K. *Scheffler* und R. *Mayer*, Chem. Ber. **91**, 2682 (1958) sowie M. S. *Kharasch* und B. S. *Joshi*, J. org. Chemistry **22**, 1435 (1957).

6) G. M. *Coppinger* und T. W. *Campbell*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 734 (1953).

hin, wie der Vergleich mit synthetisiertem Material zeigt⁷⁾. Diese Verbindung ist wahrscheinlich aus **5** entstanden. Ley⁸⁾ gelang es, **6** aus **5** durch Oxydation in alkalischem Medium über eine Phenolaldehyd-Hydroxymethylenchinon-Tautomerie unter Eliminierung der Aldehydgruppen zu erhalten.

Nach diesen Ergebnissen nehmen wir folgenden Reaktionsweg für die Bildung von **2** bei der Oxydation von **1** unter den beschriebenen Bedingungen an:



Zunächst entsteht wie bei allen bisher bekannten Oxydationsreaktionen von **1** das sehr unbeständige 4-Methyl-2.6-di-tert.-butyl-phenoxyl-Radikal (**7**). Nach Copping⁹⁾ und Bauer⁹⁾ disproportioniert **7** zum Ausgangsphenol **1** und zu 3.5-Di-tert.-butyl-*p*-chinon-methid-(1) (**8**). Zwei Molekeln **8** reagieren unter Ausbildung eines primär anzunehmenden Charge transfer-Komplexes (**9**). Aus ihm entsteht das Zwischenprodukt **10**. Nach oxydativer Abspaltung der CH₂[⊕]-Gruppe als Formaldehyd sowie Dehydrierung unter Wasseraustritt resultiert **2** bzw. in alkalischem Medium dessen Anion (**3**).

Die Bildung von Dihydroxy-diphenylmethan-Derivaten über intermediäre Chinonmethid-Stufen wurde schon von Auwers¹⁰⁾ sowie Fries und Brandes¹¹⁾ beschrieben.

⁷⁾ M. S. Kharasch und B. S. Joshi, J. org. Chemistry **22**, 1439 (1957).

⁸⁾ L. Ley, Angew. Chem. **70**, 74 (1958).

⁹⁾ G. M. Copping und R. H. Bauer, Tetrahedron [London] **19**, 1201 (1963).

¹⁰⁾ K. Auwers, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 1878 (1903).

¹¹⁾ K. Fries und E. Brandes, Liebigs Ann. Chem. **542**, 48 (1939).

Beschreibung der Versuche

1. *Oxydation von 4-Methyl-2.6-di-tert.-butyl-phenol (1) mit Luftsauerstoff in alkalischer Äthanollösung bei 100°*: 1.00 g **1** in 50 ccm Äthanol wird mit 1 ccm 20-proz. wäbr. Natronlauge versetzt und die Mischung in einer Abdampfschale auf siedendem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Unter jeweiliger Zugabe von 5 ccm Äthanol wird das Eindampfen mehrmals wiederholt, bis der Rückstand eine tief dunkelviolette Farbe hat. Nach dem Abkühlen werden 20 ccm Wasser zugesetzt und mit verd. Salzsäure neutralisiert, wobei die Farbe spontan von Violett nach Gelbbraun umschlägt. Die so erhaltene ölig-wäßrige Emulsion wird dreimal mit Petroläther ausgeschüttelt. Die vereinigten Petrolätheranteile werden mehrmals mit Wasser gewaschen, das Lösungsmittel anschließend i. Vak. bei Raumtemp. entfernt. Es verbleibt ein schmieriger, braungelber Rückstand (0.81 g), der sich in organischen Lösungsmitteln gut löst.

2. *Auftrennen des Rohproduktes*: Zur dünn-schichtchromatographischen Trennung an Kieselgel G Merck dient als Laufmittel Petroläther/Toluol (1:1). Laufzeit: 45 Min. Nach $\frac{1}{2}$ stdg. Trocknen an der Luft wird mit etwa 0.5 n Äthanol. KOH besprüht. Dabei färbt sich der gelbe Fleck der synthetisierten Verbindung (**2**) und ein auf gleicher Höhe liegender gelber Fleck des aufgetrennten Rohproduktes sofort tiefviolett.

3. *Isolierung des 2.6-Di-tert.-butyl-4-[4-hydroxy-3.5-di-tert.-butyl-benzyliden]-cyclohexadien-(2.5)-ons-(1) (2) aus dem Rohprodukt der Oxydation von 1*: Dünnschichtplatten 20×20 cm werden mit Kieselgel G Merck in 1–2 mm Dicke bestrichen. Nebeneinander werden in 5 cm breiten Strichen das Rohprodukt und das synthetisierte **2** jeweils aufgetragen. Laufmittel: Petroläther/Toluol (1:1). Nach dem Entwickeln wird der tiefgelbe Fleck der synthetisierten Verbindung und der auf gleicher Höhe liegende intensiv gelbe Fleck aus dem aufgetrennten Rohprodukt von der Platte geschabt, jeweils mit Äther vom Kieselgel gelöst und der Äther i. Vak. entfernt. Nach Trocknen des gelben Rückstandes i. Vak. bei 60° nimmt er feinkristalline Struktur an. Auf diese Weise lassen sich pro Platte jeweils 2–3 mg isolieren. Schmp. der synthetisierten Verbindung 158–159°, Schmp. der isolierten Verbindung 156–157°. Der Misch-Schmp. zeigt keine Depression.

$C_{29}H_{42}O_2$ (422.7) Ber. C 82.50 H 9.90

Gef. C 81.93 H 9.60 Mol.-Gew. 417 (kryoskop. in Campher)

4. *Nachweis von Formaldehyd im Rohprodukt der Oxydation von 1*: 500 mg **1** in 20 ccm 96-proz. Äthanol werden in einem 100-ccm-Schliffkolben mit 1 ccm 20-proz. wäßriger Natronlauge versetzt. Ein Claisen-Aufsatz mit in die Lösung eintauchendem dünnem Glasrohr erlaubt, Luft durch die Mischung zu saugen. Der Claisen-Aufsatz wird, ohne einen Kühler zwischenschalten, direkt über einen Vorstoß, der in eine gekühlte Vorlage mit 20 ccm Wasser taucht, an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen.

Die Lösung wird auf siedendem Wasserbad unter schwachem Durchsaugen von Luft erhitzt, bis nur noch ein Rest von 1–2 ccm Flüssigkeit im Kolben ist. Der Kolbeninhalt ist nur schwach violett gefärbt. Es werden noch zweimal je 15 ccm Äthanol zugesetzt und jeweils wird wieder bis zu einem Rest von 1–2 ccm wie oben erhitzt. Der Inhalt des Kolbens ist dann tiefviolett.

Der Nachweis von Formaldehyd erfolgt zweckmäßig aus dem Flüssigkeitsrest im Reaktionsgefäß und nicht aus dem Destillat in der Vorlage.

Der tiefviolette Kolbeninhalt wird mit 2 mal 5 ccm Äthanol in eine Abdampfschale übergeführt und der Kolben mit 2 mal 5 ccm Wasser nachgespült, das jeweils der violetten äthanolischen Lösung in der Abdampfschale zugegeben wird. Nach 2 Stdn. wird mit verd. Schwefelsäure schwach angesäuert, wobei die Farbe sofort nach Gelbbraun umschlägt. Nach weiterem

mehrstdg. Stehen an der Luft ist das äthanol weitgehend verdunstet und die wasserunlösliche organische Phase hat sich als gelbbrauner, schmieriger Anteil abgeschieden. Er wird durch Filtrieren abgetrennt. Das Filtrat wird 5 mal mit Petroläther gut ausgeschüttelt und nach der letzten Phasentrennung nochmals filtriert.

In diesem Filtrat wird *Formaldehyd* nachgewiesen:

a) *Mit Chromotropsäure*: 1 ccm des Filtrats wird in einem Reagenzglas mit 1 ccm einer 0.5-proz. wäbr. Chromotropsäure-Lösung und 8 ccm Schwefelsäure (aus 4 Tln. konz. Schwefelsäure und 1 Tl. Wasser) versetzt. Es tritt sofort eine violettrote Farbe auf. Zur vollen Farbausbildung wird die Farblösung 20 Min. auf 60° gehalten. Zum Vergleich mit authent. *Formaldehyd* wurden jeweils die Absorptionskurven im selbstregistrierenden Spektralphotometer aufgenommen. Als Blindlösung diente eine Mischung von 1 ccm der Analysenlösung, 1 ccm Wasser und 8 ccm der 4 : 1 verdünnten Schwefelsäure, ohne Zusatz von Chromotropsäure.

b) *Mit fuchsinschwefliger Säure* (Reaktion nach *Denigès*): 5 ccm des Filtrats werden mit 5 ccm Schwefelsäure (aus 1 Tl. konz. Schwefelsäure und 3 Tln. Wasser) und 5 ccm Schiffschem Reagens (0.2 g Fuchsin in 120 ccm heißem Wasser gelöst, nach dem Erkalten mit einer Lösung von 2 g wasserfreiem Natriumsulfit in 20 ccm Wasser vermischt und nach Zusatz von 2 ccm konz. Salzsäure zu 200 ccm aufgefüllt) versetzt, gut umgeschüttelt und stehen gelassen. Nach 15 bis 20 Min. tritt eine schwach blauviolette Farbe auf, die rasch intensiver wird und nach 1–2 Std. ihr Maximum erreicht.

c) *Gaschromatographischer Nachweis von Formaldehyd*: Als stationäre Phase diente eine 2-m-Polypropylenglykol-Säule von 3 mm Durchmesser. Saulentemp. 50°; Einspritzblocktemp. 100°; Papiervorschub 1 cm/Min.; Trägergas Helium, 30 ccm/Min. Gemessen wurde mit Flammenionisationsdetektor. FID-Zuleitung 100°; Detektorspannung 140 V; Detektorempfindlichkeit 1 : 1; Einspritzmenge 3 µl.

Der *Formaldehyd*-Peak hat eine Retentionszeit von 2.45 Min., was mit einer Vergleichsprobe von authent. Formaldehyd der Firma Merck übereinstimmt.

d) *Isolierung von 4-Hydroxy-3.5-di-tert.-butyl-benzaldehyd (5)*: In die Lösung von 1.0 g des violetten Trockenrückstandes in 20 ccm Wasser wird nach dem Entfernen petrolatherloslicher Anteile CO₂ bis zur starken Trübung eingeleitet. Der abzentrifugierte Niederschlag ist fein kristallin. Die Substanz wird durch Sublimation bei 125° gereinigt. Ausb. 6.5 mg; Schmp. 188° (Lit.⁶⁾: 189°).