

Dieter Gräßlin, Franz Merger*), Dietrich Schulte-Frohlinde und Otto Volkert

Präparative strahlenchemische Hydroxylierung substituierter Phenole in wäßriger Lösung

Aus dem Institut für Strahlenchemie des Kernforschungszentrums Karlsruhe

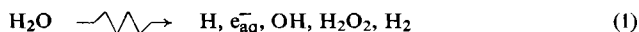
(Eingegangen am 29. März 1967)



Durch γ -Bestrahlung von Hydroxy-benzoesäuren in wäßriger Lösung lassen sich präparativ Hydroxylgruppen in den Ring einführen, und zwar überwiegend in *o*-Stellung zu bereits vorhandenen Hydroxylgruppen. Benzoesäure nimmt strahlenchemisch bis zu vier Hydroxylgruppen auf. Eine Hydroxylierung gelingt auch, wenn die CO_2H -Gruppe der Benzoesäure durch $-\text{COR}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{CHO}$ oder $-\text{NO}_2$ ersetzt wird. So gelang es, ausgehend von 5-Nitro-pyrogallol, das bislang nicht bekannte 2.3.4.5-Tetrahydroxy-nitrobenzol (Nitroapionol) zu erhalten. Sehr geringe Ausbeuten werden gefunden, wenn Elektronenacceptoren als Substituenten im Ring fehlen. Die *G*-Werte**) liegen zwischen 0.1 und 2.9. Die Ausbeuten können in einzelnen Fällen 50% erreichen.



Bei der γ -Radiolyse des Wassers entstehen neben Wasserstoff und Wasserstoffperoxid solvatisierte Elektronen sowie H-Atome und OH-Radikale (Rk. 1).



Zur Untersuchung der Frage, in welcher Weise diese Radikale mit Phenolcarbonsäuren und verwandten Verbindungen reagieren, wurden verdünnte, wäßrige Lösungen dieser Verbindungen ^{60}Co - γ -Strahlen ausgesetzt und die entstandenen Produkte isoliert und identifiziert***).

Resultate und Diskussion

Die durch γ -Bestrahlung entstandenen Verbindungen wurden teilweise isoliert, teilweise nur chromatographisch nachgewiesen. In der Übersicht sind nur die jeweiligen Hauptprodukte aufgeführt. Als Nebenprodukte traten bei den Benzoesäuren gewöhnlich die entsprechenden decarboxylierten, bei den Nitrophenolen die reduzierten Verbindungen auf.

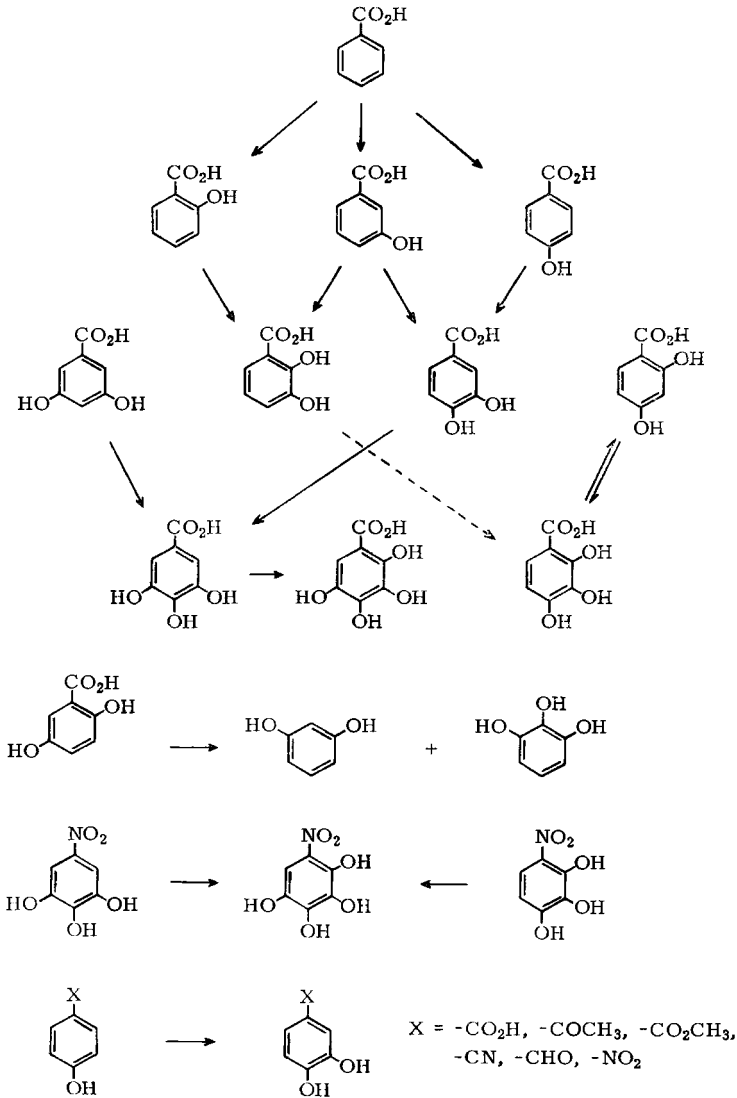
Die isolierten Produkte besitzen stets mehr Hydroxylgruppen als das Ausgangsprodukt, d. h. es hat unter dem Einfluß der Strahlung Hydroxylierung stattgefunden.

*) F. Merger, jetzt BASF Ludwigshafen a. Rh.

**) Unter *G*-Wert wird die Zahl der umgesetzten Moleküle pro 100 eV absorbierter Energie verstanden.

***) Kurzmittel.: F. Merger und D. Gräßlin, Angew. Chem. 76, 752 (1964). Die Aufklärung des Reaktionsmechanismus wurde am Beispiel des 4-Nitro-phenols durchgeführt^{1,2)}.

Zusammenfassende Übersicht der bei der strahlenchemischen Hydroxylierung erhaltenen Übergänge



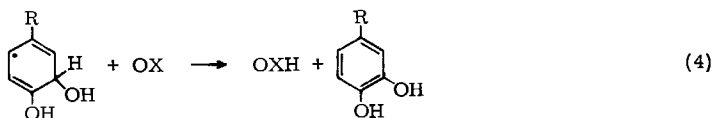
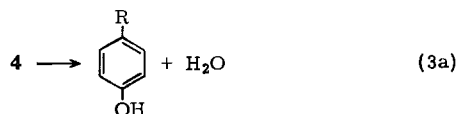
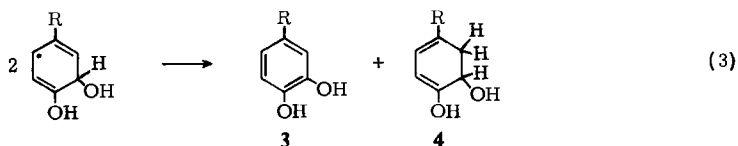
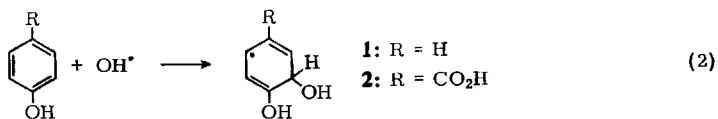
Nach den Untersuchungen über den Mechanismus der strahlenchemischen Hydroxylierung von 4-Nitro-phenol^{1,2)} und den pulsradiolytischen Untersuchungen von Taub et al.³⁾ über die Hydroxylierung von Benzol in wäßriger Lösung ist der erste

¹⁾ D. Gräßlin, F. Merger, D. Schulte-Frohlinde und O. Volkert, Z. physik. Chem. **51**, 84 (1966).

²⁾ O. Volkert, G. Termens und D. Schulte-Frohlinde, Z. physik. Chem., im Druck.

³⁾ L. M. Dorfmann, I. A. Taub und R. E. Bühler, J. chem. Physics **36**, 549, 3051 (1962).

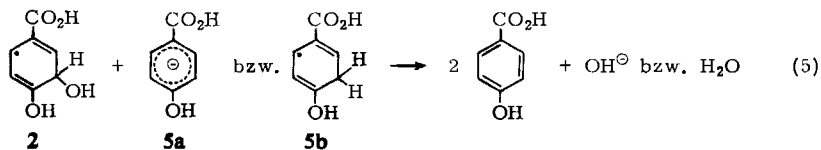
Schritt dieser Reaktion die Anlagerung des Hydroxyl-Radikals an das aromatische System unter Bildung eines Cyclohexadienyl-Radikals (Rk. 2), welches in einer nachfolgenden Reaktion je nach den Versuchsbedingungen entweder disproportioniert (Rk. 3) oder dehydriert (Rk. 4) wird.



Bei der Disproportionierung (Rk. 3) bildet sich das gefundene Endprodukt **3** und ein hypothetisches 4-substituiertes Dihydro-brenzcatechin **4**, welches wahrscheinlich schon im Zuge der Reaktion Wasser verliert und das Ausgangsprodukt zurückbildet (Rk. 3a).

Für die Hydroxylierung der Benzoesäuren besteht der erste Schritt ebenfalls in einer Anlagerung des OH-Radikals (Rk. 2). Das solvatisierte Elektron reagiert zum Teil mit den Benzoesäuren⁴⁾ unter Bildung des Radikal-Anions **5a**, zum Teil mit Protonen zu H-Atomen, welche ebenfalls unter Addition zu **5b** führen⁵⁾.

Um die geringen *G*-Werte der Hydroxylierung zu erklären, muß angenommen werden, daß in einer sehr effektiven Rückreaktion ein Großteil der gebildeten Radikale **2** mit **5a** bzw. **5b** wieder zum Ausgangsprodukt zurückreagiert (Rk. 5).



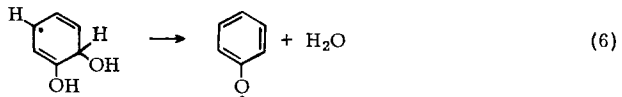
⁴⁾ M. Anbar und E. J. Hart, J. Amer. chem. Soc. **86**, 5633 (1964).

⁵⁾ T. J. Hardwick, J. physic. Chem. **66**, 117 (1962).

Das hydroxylierte Produkt wird durch Disproportionierung von zwei Radikalen **2** nach Rk. (3) gebildet. Ein analoger Mechanismus wurde auch für die Hydroxylierung von *p*-Amino-benzoesäure vorgeschlagen⁶⁾.

Bei Zusatz von Kalium-hexacyanoferrat steigen die *G*-Werte für die Hydroxylierung bis auf 1.5. Es ist noch nicht sicher, ob das Hexacyanoferrat lediglich die solvatisierten Elektronen und H-Atome abfängt, und damit die Rückreaktion (5) verhindert, oder ob es das Cyclohexadienyl-Radikal **2** zum Endprodukt dehydriert. Die Rolle des Hexacyanoferrats kann teilweise offenbar auch von Sauerstoff übernommen werden, da die *G*-Werte für die Hydroxylierung bei Sauerstoff-Anwesenheit in der Regel um den Faktor 2 größer sind als in Abwesenheit von Sauerstoff.

Qualitative Versuche mit anderen Phenolderivaten ergaben Hydroxylierung, falls wenigstens ein elektronenanziehender Substituent vorhanden war. Die *p*-Hydroxyverbindungen des Benzaldehyds, Benzonitrils, Nitrobenzols, Acetophenons und des Benzoesäure-methylesters wurden zu den entsprechenden Dihydroxyverbindungen hydroxyliert. Bei *p*-Amino-phenol und *p*-Kresol wurde keine Hydroxylierung gefunden. Da alle OH-Radikale an den Aromaten addieren, kommen als Ursache hierfür zwei Reaktionen in Betracht: Erstens disproportioniert das in diesen Fällen gebildete Cyclohexadienyl-Radikal vermutlich nicht, sondern dimerisiert zu hydrierten aromatischen Systemen, die bei der Aufarbeitung zum Teil polymerisieren, und zweitens tritt eine bei pulsradiolytischen Untersuchungen gefundene Wasserabspaltung des Cyclohexadienyl-Radikals auf, bei der Phenoxy-Radikale gebildet werden (Rk. 6)⁷⁾.



Diese Phenoxy-Radikale werden durch Reduktionsäquivalente, z. B. entstanden durch Anlagerung des hydratisierten Elektrons an den Aromaten, reduziert und damit die Ausgangssubstanz zurückgewonnen. Wahrscheinlich tragen beide Möglichkeiten zu einer Verringerung der Ausbeuten bei.

Bei den Hydroxybenzoesäuren gelingt die Hydroxylierung bis zur Stufe der Tetrahydroxybenzoesäure. Die Pentahydroxybenzoesäure konnte nicht erhalten werden. Entweder addieren OH-Radikale nicht mehr an die Tetrahydroxybenzoesäure, sondern abstrahieren ein H-Atom einer Hydroxylgruppe, oder aber das gebildete Cyclohexadienyl-Radikal spaltet Wasser ab. In beiden Fällen entstehen Phenoxy-Radikale, die wie im vorigen Fall durch Reduktionsäquivalente der Wasserradiolyse wieder zum Ausgangsprodukt hydriert werden.

Die gefundene Hydroxylierung findet stets überwiegend in *o*-Stellung zu bereits vorhandenen Hydroxylgruppen statt. Dieser Orientierungseffekt ist so stark, daß er in Fällen, in denen die *o*-Stellung durch eine Carboxylgruppe besetzt ist, zu einer Eliminierung der Carboxylgruppe führt. Besonders stark ist diese Eliminierung, wenn die Carboxylgruppe zwischen zwei *o*-ständigen Hydroxylgruppen steht (γ -Resorcylsäure). Die Ursache für die hohe Selektivität der Hydroxylierung kann in einer

⁶⁾ K. F. Nakken, Radiat. Res. **21**, 117 (1962).

⁷⁾ G. E. Adams, B. D. Michael und E. J. Land, Nature [London] **211**, 293 (1966).

Elektrophilie des OH-Radikals liegen, wie von *Anbar* angenommen wird⁸⁾. Jedoch besteht auch die Möglichkeit, daß die Lokalisierungsenergie eines π -Elektrons oder die freie Valenz die entscheidende Größe ist. Eine Entscheidung darüber ist noch nicht gefallen.

Beschreibung der Versuche

Die Bestrahlungen wurden mit einer ⁶⁰Co- γ -Quelle (Typ Gammacell 220) durchgeführt. Die Dosisleistung der Quelle betrug $4 \cdot 10^5$ r/Stde. (bestimmt mit dem Fricke-Dosimeter). Die eingeeengten, bestrahlten Lösungen wurden mittels Papier-, Dünnschicht- und Säulenchromatographie aufgearbeitet. Die angegebenen *G*-Werte gelten nur für die jeweilige Bestrahlungsdosis, da sie von der Dosis abhängen. Die Ausbeuten beziehen sich auf die umgesetzte Menge an Ausgangsprodukt.

Beispiel: Strahlenchemische Hydroxylierung von Gallussäure zu 2.3.4.5-Tetrahydroxybenzoesäure: 200 ccm einer 1-proz. Lösung von Gallussäure in dest. Wasser wurden unter Sauerstoff mit einer Gesamtdosis von $7.3 \cdot 10^{21}$ eV/ccm bestrahlt (300 Stdn.). Auf dem Papierchromatogramm (Fließmittel 10-proz. Essigsäure) wurde mit Folins Reagenz neben der Gallussäure (R_F 0.52) eine zweite phenolische Verbindung nachgewiesen, deren R_F -Wert (0.46) mit dem der Tetrahydroxybenzoesäure übereinstimmte. Die bestrahlte Lösung wurde i. Vak. unter 45° bis auf 60 ccm eingeeengt. Dabei fiel ein kristallines Produkt aus, das sich als chromatographisch reine Tetrahydroxybenzoesäure erwies; Rohausb. 680 mg. Die im Filtrat enthaltenen Produkte wurden über eine Cellulosesäule getrennt (1.5 m \times 45 mm, Cellulosepulver S und S 123 a, 3-proz. Essigsäure) und die 20-ccm-Fractionen mittels Papierchromatographie auf Produkte geprüft. Nach 25 Stdn. erschien in den Fraktt. 150–158 die Gallussäure (172 mg), nach weiteren 3 Stdn. in den Fraktt. 168–175 die Tetrahydroxybenzoesäure (461 mg). Gesamtausb. an Tetrahydroxybenzoesäure: 1.14 g (62%), Zers.-P. 217°, Mischschmp. mit authent. Verbindung 216°. Eisenchlorid erzeugte eine hellviolette, langsam nach Rosa verblassende Färbung. Längeres Erhitzen in 4*n* HCl ergab Decarboxylierung. Das entstandene Produkt erwies sich als 1.2.3.4-Tetrahydroxybenzol (R_F -Werte, Farbreaktion mit Folins Reagenz und FeCl₃).

Die Bestrahlung und Aufarbeitung der anderen Phenolcarbonsäuren und Nitrophenole geschah in ähnlicher Weise.

A. Hydroxylierung von Phenolcarbonsäuren

1. *Benzoessäure:* Die Bestrahlung einer 0.0015*m* wäbr. Lösung von Benzoessäure (Dosis $6 \cdot 10^{18}$ eV/ccm) bei Sauerstoffanwesenheit ergab *o*-, *m*- und *p*-Hydroxybenzoessäure im Verhältnis 2:1:1. Die quantitative Bestimmung erfolgte durch Radiopapierchromatographie unter Benutzung von ¹⁴C-markierter Benzoessäure.

2. *Monohydroxybenzoesäuren:* Bestrahlung einer 0.5-proz. Salicylsäure-Lösung (Dosis $2.35 \cdot 10^{21}$ eV/ccm) lieferte 2.3-Dihydroxybenzoessäure als Hauptprodukt neben 2.5-Dihydroxybenzoessäure und Brenzcatechin. Die Reaktionsprodukte wurden chromatographisch identifiziert.

Nach Bestrahlung von *m*-Hydroxybenzoessäure (0.7-proz. Lösung) mit einer Dosis von $2.7 \cdot 10^{21}$ eV/ccm konnten 2.3-Dihydroxybenzoessäure und 3.4-Dihydroxybenzoessäure neben wenig 2.5-Dihydroxybenzoessäure chromatographisch nachgewiesen werden. Die Ausbb. an 2.3- und 3.4-Dihydroxybenzoessäure werden auf je 15% geschätzt.

⁸⁾ *M. Anbar, D. Meyerstein und P. Neta, J. physic. Chem.* **70**, 2660 (1966).

Die Bestrahlung von 100 ccm einer 0.3-proz. *p*-Hydroxy-benzoessäure-Lösung (Dosis $2.35 \cdot 10^{21}$ eV/ccm) lieferte nach präparativer Auftrennung über eine Cellulosesäule zu 44% 3.4-Dihydroxy-benzoessäure (Protocatechusäure). Der *G*-Wert beträgt 0.11.

3. Dihydroxybenzoessäuren: Aus Protocatechusäure (1-proz. Lösung) bildeten sich durch Bestrahlung (Dosis $2.3 \cdot 10^{21}$ eV/ccm) die beiden chromatographisch nachgewiesenen Produkte Gallussäure (3.4.5-Trihydroxy-benzoessäure) und Pyrogallolcarbonsäure (2.3.4-Trihydroxy-benzoessäure).

Aus einer γ -bestrahlten 2-proz. Lösung (Einsatz insgesamt 2 g, Dosis $2.35 \cdot 10^{21}$ eV/ccm) von α -Resorcyssäure (3.5-Dihydroxy-benzoessäure) ließen sich nach Fraktionierung der Reaktionsprodukte über Cellulosepulver 324 mg Gallussäure und 205 mg eines noch unbekanntes Produktes isolieren. Ausb. an Gallussäure 24%, *G*-Wert 0.49.

Nach Bestrahlung einer wäßr. Lösung von 1.5 g β -Resorcyssäure (2.4-Dihydroxy-benzoessäure) wurden nach Säulenpassage Pyrogallolcarbonsäure (41%, *G* = 0.30), Pyrogallol (14%, *G* = 0.1) und Resorcin (13%, *G* = 0.1) isoliert.

γ -Resorcyssäure (2.6-Dihydroxy-benzoessäure) lieferte beim Bestrahlen neben geringen Mengen 2.3.6-Trihydroxy-benzoessäure, Resorcin und Pyrogallol als Hauptprodukte. Die Verbindungen wurden chromatographisch nachgewiesen.

4. Trihydroxybenzoessäuren: Durch Einwirkung von γ -Strahlen auf 150 ccm einer 0.3-proz. Pyrogallolcarbonsäure-Lösung (Dosis $3.5 \cdot 10^{21}$ eV/ccm) konnten nach präparativer Trennung 15% β -Resorcyssäure, 2% Resorcin und etwas Pyrogallol gewonnen werden. *G*-Wert für die Bildung von β -Resorcyssäure 0.04.

Aus einer unter Sauerstoff bestrahlten Lösung von Gallussäure (Dosis $7.2 \cdot 10^{21}$ eV/ccm) wurden nach fraktionierter Kristallisation und präparativer Chromatographie in 62-proz. Ausb. 2.3.4.5-Tetrahydroxy-benzoessäure gewonnen. Bei Bestrahlen unter Stickstoff unter sonst gleichen Bedingungen betrug die Ausb. nur 44% (*G* unter Sauerstoff = 0.25, *G* unter Stickstoff = 0.12).

B. Hydroxylierung von Nitrophenolen

In einem präparativen Ansatz wurden 1 g 3.4.5-Trihydroxy-nitrobenzol (5-Nitro-pyrogallol) in 100 ccm Wasser bestrahlt (Dosis $5.8 \cdot 10^{20}$ eV/ccm). Aus dem Reaktionsgemisch wurden mittels Säulenchromatographie 268 mg 2.3.4.5-Tetrahydroxy-nitrobenzol (Nitroapionol) isoliert. Ausb. 57%, bez. auf umgesetztes Ausgangsprodukt.

In einer bestrahlten 2-proz. Lösung von 2.3.4-Trihydroxy-nitrobenzol (4-Nitro-pyrogallol) wurde papierchromatographisch ebenfalls Nitroapionol nachgewiesen.

Bestrahlung einer 1-proz. Lösung von *p*-Nitro-phenol (Dosis $1.55 \cdot 10^{21}$ eV/ccm) lieferte in 4-proz. Ausb. 4-Nitro-brenzcatechin (*G* = 0.72). Bei sehr kleinen Dosen wird ein *G*-Wert von 2.9 gefunden¹⁾. *p*-Amino-phenol wurde papierchromatographisch nachgewiesen.

C. Hydroxylierung weiterer in *p*-Stellung substituierter Phenole

Wäßr. Lösungen von *p*-Hydroxy-benzaldehyd, *p*-Hydroxy-acetophenon, 4-Cyan-phenol*) und *p*-Hydroxy-benzoessäure-methylester wurden mit Dosen von $5 \cdot 10^{19}$ bis $5 \cdot 10^{20}$ eV/ccm bestrahlt. In allen Fällen wurden chromatographisch die entsprechenden Brenzcatechin-derivate identifiziert.

*) Für die Hydroxylierung der drei erstgenannten Verbindungen danken wir Herrn Dipl.-Chem. G. Reutebuch.

Bestrahlung von *p*-Hydroxy-benzoessäure unter Zusatz von $K_3[Fe(CN)_6]$: In 5 ccm einer $5 \cdot 10^{-2} M$ wäbr. Lösung von *p*-Hydroxy-benzoessäure wurden 20 mg $K_3[Fe(CN)_6]$ gelöst und unter Stickstoff bestrahlt (Dosis $3.9 \cdot 10^{19}$ eV/ccm). 0.5 ccm der bestrahlten Lösung wurden dünn-schicht-chromatographisch getrennt (Kieselgel H, Benzol/Dioxan/Eisessig 60:25:4). Neben der Ausgangsverbindung (R_F 0.55) wurde als weitere phenolische Verbindung *Protocatechusäure* nachgewiesen (R_F 0.32). Die quantitative Bestimmung erfolgte durch Elution der im UV-Licht sichtbaren Verbindung und Messen des Absorptionsspektrums in 0.1 *n* HCl (λ_{max} 293 m μ , $\log \epsilon = 3.64$). Aus der erhaltenen Konzentration errechnete sich ein *G*-Wert von 1.56. Ohne Zusatz von $K_3[Fe(CN)_6]$ war unter sonst gleichen Bedingungen bei der verwendeten Dosis noch keine Protocatechusäure nachzuweisen.

Die Ausgangssubstanzen sowie die zur Identifizierung der hydroxylierten Verbindungen benötigten Vergleichssubstanzen stammten von der Fa. Fluka. Folgende Verbindungen mußten synthetisiert werden:

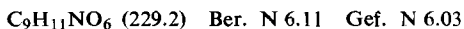
2.3.4.5-Tetrahydroxy-benzoessäure nach Mayer und Fikentscher⁹⁾ aus Bromgallussäure-trimethyläther über Hydroxygallussäure-trimethyläther, farblose Kristalle (aus Wasser), Schmp. 218° (Zers.).

5-Nitro-pyrogallol wurde aus Gallussäure-trimethyläther über 5-Nitro-pyrogallol-trimethyläther und 5-Nitro-pyrogallol-1.3-dimethyläther hergestellt¹⁰⁾. Hellgelbe Nadeln (aus Wasser), Schmp. 205° (Zers.).

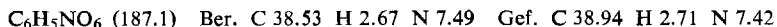
4-Nitro-pyrogallol wurde nach Einhorn¹¹⁾ aus Pyrogallolcarbonat über das Nitro-pyrogallolcarbonat dargestellt. Gelbe Nadeln, Schmp. 162°.

Nitroapionol (2.3.4.5-Tetrahydroxy-nitrobenzol)

1) **5-Nitro-4-hydroxy-1.2.3-trimethoxy-benzol:** 4.0 g Hydroxygallussäure-trimethyläther⁹⁾ in 50 ccm Eisessig wurden unter Rühren in ein Gemisch aus je 60 ccm konz. *Salpetersäure* und *Eisessig* eingetragen. Unter Rotfärbung der Lösung erfolgte spontan CO₂-Entwicklung. Nach 1 stdg. Stehenlassen wurde die Nitrierlösung auf Eis gegossen und das ausgefallene rotbraune Produkt mit 10-proz. Na₂CO₃-Lösung gründlich gewaschen: 1.74 g (43%) gelbe Kristalle (aus Äthanol), Schmp. 71°.



2) **Nitroapionol:** 1.7 g des 5-Nitro-4-hydroxy-pyrogallol-trimethyläthers und zwei Spatel-spitzen roter *Phosphor* wurden zu 20 ccm 48-proz. *Bromwasserstoffsäure* gegeben. Die Suspension wurde unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Die Substanz löste sich in der Hitze langsam auf. Nach 2 Stdn. war die anfangs gelbe Lösung rotbraun gefärbt. Nach weiteren 4 Stdn. wurde die Hauptmenge an HBr i. Vak. abdestilliert und die mit Wasser auf 100 ccm verdünnte, tiefrote Lösung vom Phosphor abfiltriert. Beim erneuten Eindampfen i. Vak. fiel ein orange-farbener Niederschlag aus, der abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und über P₂O₅ getrocknet wurde. 0.55 g (17%) orangefarbene Kristalle (aus wenig Wasser), Schmp. 172°.



⁹⁾ W. Mayer und R. Fikentscher, Chem. Ber. **89**, 511 (1956).

¹⁰⁾ H. Schiffer, Ber. deutsch. chem. Ges. **25**, 725 (1892).

¹¹⁾ A. Einhorn, Ber. deutsch. chem. Ges. **37**, 100 (1904).