

Albert Heesing und Ulrich Schinke

Intramolekularität der Semidinbildung

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster

(Eingegangen am 11. Juli 1972)

Der Kreuzversuch zwischen den isotopomeren 4-Methoxy-hydrazobenzolen **1** und **2** zeigt, daß bei deren Umlagerung unter Ein-Protonen-Katalyse sowohl das *o*- wie das *p*-Semidin ausschließlich intramolekular gebildet werden. Die Bedeutung für die Theorie des Komplexes „Benzidin-Umlagerung“ wird diskutiert.

Intramolecularity of Semidine Formation

Rearrangement of a mixture of the two isotopomeric 4-methoxyhydrazobenzenes **1** and **2** by one proton-catalysis gives both *o*- und *p*-semidines by intramolecular pathways. The consequences to the complex „benzidine rearrangement“ are discussed.

Hydrazobenzole lagern sich in Gegenwart starker Mineralsäuren zu Benzidin, Diphenylin, *o*-Benzidin, *o*- und *p*-Semidin um. Als Disproportionierungsprodukte entstehen Azobenzol und aromatisches Amin („Benzidin-Umlagerung“). Das Produktverhältnis hängt stark vom sterischen und elektronischen Einfluß der Substituenten ab^{1a, 2}.

Bei mechanistischen Untersuchungen^{1a, 2} stand die Frage im Vordergrund, ob der Umlagerungsprozeß — die Spaltung der N—N-Bindung des protonierten Ausgangsmoleküls und die Neubildung einer C—C- oder C—N-Bindung — intramolekular abläuft, oder ob eine Rekombination intermediär gebildeter Fragmente stattfindet. Bei analogen aromatischen Umlagerungen wurde teils ein intra-, teils ein intermolekularer Ablauf gefunden^{1b}.

Für die Benzidin-Bildung haben Ingold³) und auch Wheland⁴) den intramolekularen Ablauf bewiesen, allerdings unter Bedingungen, die nicht denen der kinetischen Untersuchungen an denselben Stoffen entsprechen⁵). Da eine Erhöhung der Säurekonzentration eine Änderung der Reaktionsordnung zur Folge haben kann^{1a, 2}), ist es möglich, daß bei dem Nachweis der Intramolekularität andere kinetische Gesetzmäßigkeiten vorlagen.

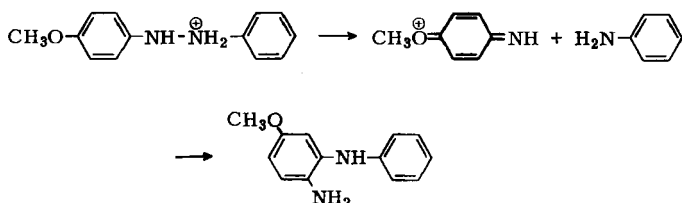
Für die Semidin-Bildung fehlen bisher entsprechende Untersuchungen, obwohl sie, vor allem aus sterischen Gründen, schwer zu deuten ist und ihre Zugehörigkeit zur „Benzidin-Umlagerung“ mehrfach bezweifelt wurde^{1a, 2}).

- 1) H. J. Shine in B. S. Thyagarajan (Herausgeber), Mechanisms of Molecular Migrations, Interscience Publishers, New York 1969; ^{1a}) Bd. 2, S. 191; ^{1b}) Bd. 3, S. 109.
- 2) D. V. Banthorpe in D. Lloyd (Herausgeber), Topics in Carbocyclic Chemistry, Bd. 1, S. 1, Logos Press, London 1969.
- 3) C. K. Ingold und H. V. Kidd, J. chem. Soc. [London] **1933**, 984.
- 4) D. H. Smith, J. R. Schwartz und G. W. Wheland, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2282 (1952).
- 5) D. V. Banthorpe, E. D. Hughes und C. K. Ingold, J. chem. Soc. [London] **1964**, 2864.

Wir haben diese Frage durch ein Kreuzexperiment zu klären versucht: Bei der gemeinsamen Umlagerung unterschiedlicher Hydrazobenzole sollten bei einem intermolekularen Ablauf Kreuzprodukte auftreten. Hierzu müssen jedoch zwei Hydrazobenzole verwendet werden, die sich in der Reaktivität nicht unterscheiden, da unterschiedliche Umlagerungsgeschwindigkeiten einen intramolekularen Ablauf vortauschen können. Es wurden deshalb die beiden Isotopomeren des 4-Methoxyhydrazobenzols **1** und **2** eingesetzt.

Für die Wahl dieses Hydrazobenzol-Derivates sprachen mehrere Gründe: Neben Disproportionierungsprodukten entstehen bei der Umlagerung fast ausschließlich *o*- und *p*-Semidin^{6,7)}; die Kinetik der Umlagerung ist bekannt⁸⁾ (1. Ordnung in Substrat und $[H^{\oplus}]$); die isotopomeren Substanzen ließen sich gut herstellen und die quantitative massenspektroskopische Analyse erwies sich als günstig.

Mechanistisch ist ein intermolekularer Bildungsweg denkbar: durch heterolytische Fragmentierung könnten ein Chinonimin und ein Amin entstehen (vgl. die analoge Spaltung der 1-[4-Methoxy-phenyl]-semicarbazide⁹⁾), durch deren Addition Semidine gebildet werden könnten:



Die Ausgangsverbindungen **1** und **2** wurden auf konventionelle Weise synthetisiert: [¹⁵N]Anilin wurde diazotiert, mit Phenol gekuppelt und das *p*-Hydroxy-[2-¹⁵N]-azobenzol methyliert und zum 4-Methoxy-[2-¹⁵N]hydrazobenzol (**1**) reduziert. Ferner ließ sich *p*-[D₃]Methoxy-hydrazobenzol (**2**) durch Deuteriomethylierung von 4-Hydroxy-azobenzol mit [D₆]Dimethylsulfat und nachfolgende Reduktion darstellen.

Wegen der hohen Sauerstoffempfindlichkeit der Ausgangsverbindungen sowie besonders der Semidine wurden die Reduktionen und die Umlagerungen in wäßrig-äthanolischer Salzsäure unter Reinst-Stickstoff durchgeführt sowie die Semidine vor der säulenchromatographischen Trennung acetyliert.

In den Kreuzversuchen wurden die Hydrazobenzole **1** und **2** gemeinsam umgelagert. Jedes der beiden Semidine könnte dabei in vier isotopomeren Formen entstehen. Dies sei hier am Beispiel des *p*-Semidins gezeigt.

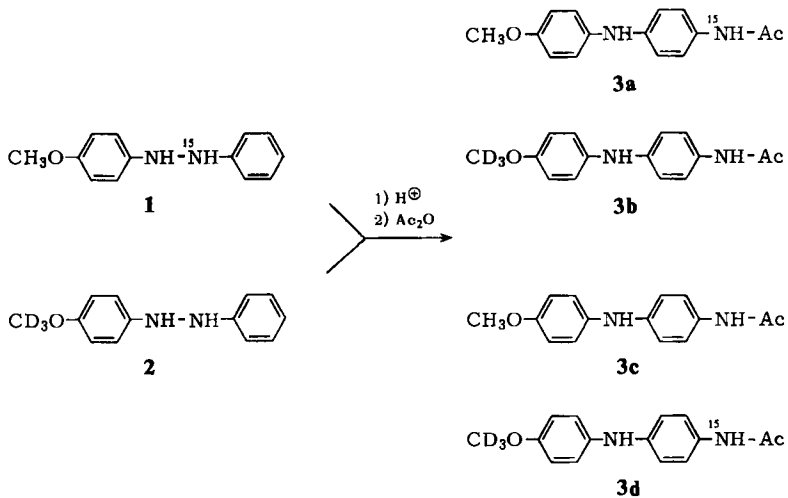
Verläuft die Umlagerung vollständig intermolekular, so treten die Isotopomeren **3a–d** in gleicher Menge auf; bei Intramolekularität fehlen die Kreuzprodukte **3c** und **d**.

⁶⁾ P. Jacobson, M. Jaenicke und F. Meyer, Ber. dtsh. chem. Ges. **29**, 2681 (1896).

⁷⁾ D. V. Banthorpe und A. Cooper, J. chem. Soc. [London] **B 1968**, 607.

⁸⁾ D. V. Banthorpe und A. Cooper, J. chem. Soc. [London] **B 1968**, 605.

⁹⁾ A. Heesing und R. Müller-Matthesius, Chem. Ber. **104**, 3463 (1971).



Nach der Trennung des *o*- und des *p*-Semidins wurden die Isotopomengemische massenspektrometrisch untersucht; die relativen Intensitäten der Peaks bei *m/e* 256–261 gaben über das Auftreten bzw. Fehlen der Kreuzprodukte Aufschluß.

Hierbei mußte neben dem natürlichen Gehalt an Isotopen und dem Indizierungsgrad von **1** und **2** vor allem die Überlagerung der Isotopenpeaks von **3a** und **c** sowie von **3b** und **d** rechnerisch berücksichtigt werden.

Diese Überlegungen (einschließlich der Zahlenwerte; vgl. Tab.) gelten in gleicher Weise für die Bildung des *o*-Semidins.

Der Kreuzversuch wurde sowohl unter den Bedingungen der kinetischen Versuche von *Banthorpe*⁸⁾ (pH 2; Substratkonzentration $4 \cdot 10^{-3} \text{ m}$) durchgeführt als auch mit Konzentrationen, wie sie bei präparativen Arbeiten üblich sind. In der Tab. sind berechnete und gefundene Werte nebeneinandergestellt. Angeführt werden die Intensitätsverhältnisse der Peaks 256/257 sowie 259/260, da sie Änderungen des Mengenverhältnisses **3a/3c** bzw. **3b/3d** besonders empfindlich anzeigen.

Tab. Intensitätsverhältnisse der Isotopenpeaks bei Kreuzversuchen zwischen **1** und **2***)

<i>m/e</i>	ber. Intensitätsverhältnis wenn Ablauf:		gef. Intensitätsverhältnis	
	intramolekular	intermolekular	<i>o</i> -Semidin	<i>p</i> -Semidin
a) Kreuzversuch unter den Bedingungen der Kinetik ⁸⁾				
256/257	1.675	2.786	1.63	1.61
259/260	5.738	2.786	5.35	5.35
b) Kreuzversuch bei höheren Konzentrationen („präparative“ Bedingungen)				
256/257	1.675	2.786	1.64	1.61
259/260	5.738	2.786	5.36	5.35

*) Die Werte gelten für eine ¹⁵N-Anreicherung in **1** von 30.5% sowie eine vollständige Deuterierung in **2**.

Für die Bildung von *o*- wie *p*-Semidin ergibt sich eindeutig ein intramolekularer Ablauf. Da die Differenzen gegenüber den berechneten Werten von etwa gleicher Größe sind wie der Fehler der massenspektrometrischen Bestimmung, ist keine intermolekulare Nebenreaktion zu erkennen.

Dieser Beweis für den intramolekularen Ablauf der Semidin-Bildung unter Ein-Protonen-Katalyse erhöht die Schwierigkeit, für die Gesamtheit der Reaktionen bei der „Benzidin-Umlagerung“ einen einzigen Übergangszustand zu formulieren^{1, 2)}. Die auf die Benzidin-Bildung gut anwendbare Theorie des polaren Übergangszustandes¹⁰⁾ fordert eine synchrone Bindungs-Spaltung und -Neubildung, die zumindest beim *p*-Semidin erhebliche sterische Schwierigkeiten bereitet (vgl. auch l. c.¹¹⁾).

Die Radikalpaar-¹²⁾ und auch die π -Komplex-Theorie¹³⁾ deuten die Intramolekularität der Benzidin- wie der Semidin-Bildung und eliminieren darüber hinaus die sterische Frage weitgehend; sie können aber viele andere Ergebnisse (Ein- bzw. Zwei-Protonen-Katalyse sowie insbesondere die Substituentenabhängigkeit der relativen Ausbeuten¹⁰⁾) trotz mehrerer Ergänzungen^{14, 15)} nicht richtig erklären. Vieles spricht somit dafür, für die Entstehung der verschiedenen Umlagerungsprodukte auch verschiedene Zwischenstufen zu diskutieren.

In dieser Arbeit wurde eine Umlagerung unter Ein-Protonen-Katalyse untersucht. Bei anderen Hydrazobenzolen, deren Umlagerung über zweifach-protonierte Intermediäre verläuft, könnte aus elektrostatischen Gründen die Tendenz größer sein, in zwei getrennte Teilchen zu zerfallen.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung der Arbeit.

Beschreibung der Versuche

I. Analytische Methoden

IR-Spektren: Perkin Elmer Infracord Spektrometer vom Typ 157 Sodium Chloride. Die kristallinen Stoffe wurden als KBr-Preßlinge gemessen. *NMR-Spektren*: Varian 56/60 (in Deuteriochloroform gegen internes Tetramethylsilan). *Schmelzpunkte*: Kofler-Heiztisch; sämtliche Werte sind korrigiert.

Massenspektren: Varian-Mat CH 7; Anregungsenergie 70 eV, Temperatur der Schubstange 80–100°.

Die relativen Intensitäten der Isotopenpeaks wurden je 10mal aufgezeichnet und der Mittelwert errechnet (mittlerer Fehler unter 1% relat.). Kontrollmessungen, auch an nicht-indizierten Substanzen, zeigten, daß M–H- und M+H-Peaks gar nicht oder nur in sehr geringem Ausmaß auftraten.

Der Gesamtfehler der Methode — bezogen auf die in der Tab. aufgeführten, gegen Schwankungen sehr empfindlichen Intensitätsverhältnisse — betrug etwa 3% (relat.).

¹⁰⁾ D. V. Banthorpe, J. chem. Soc. [London] **1964**, 2854.

¹¹⁾ Z. J. Allan, Tetrahedron Letters [London] **1971**, 4225.

¹²⁾ M. Vecera, L. Synek und V. Sterba, Collect. czechoslov. chem. Commun. **25**, 1992 (1960).

¹³⁾ M. J. S. Dewar, J. chem. Soc. [London] **1946**, 777.

¹⁴⁾ M. J. S. Dewar und A. P.-Marchand, Annu. Rev. physic. Chem. **16**, 338 (1965).

¹⁵⁾ M. J. S. Dewar in P. de Mayo (Herausgeber), Molekular Rearrangements, Bd. 1, S. 323, Interscience, New York 1963.

II. Darstellung indizierter Substanzen

Vorschriften für nicht indizierte Substanzen wurden wie folgt geändert:

¹⁵N]Nitrobenzol¹⁶): 0.80 ccm Benzol wurden bei Raumtemp. langsam zu einer Mischung aus 1 ccm konz. Schwefelsäure und 0.9 g KNO₃ (Anreicherung an ¹⁵N ca. 30%) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde noch 1 Stde. auf dem Wasserbad bei 60° gehalten und das [¹⁵N]Nitrobenzol dann i. Vak. mit Hilfe einer Kugelrohrdestillation gereinigt. Ausb. 1.0 g (80%).

¹⁵N]Anilin: 1.04 g (8.5 mMol) [¹⁵N]Nitrobenzol wurden in 10 ccm Äthanol in einer Parr-Hydrierungsapparatur unter 3 at bei 20° mit Wasserstoff/Palladium-Aktivkohle (10% Pd) reduziert. Das Produkt wurde durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Ausb. 340 mg (43%).

p-Hydroxy-[2-¹⁵N]azobenzol¹⁷): 340 mg (3.7 mMol) [¹⁵N]Anilin wurden mit 1.7 ccm konz. Salzsäure und wenig Eis versetzt. Diese Mischung wurde auf ca. -10° gekühlt und mit 0.25 g NaNO₂ in 3.4 ccm Wasser diazotiert, wobei die Temperatur von -5° nie überschritten werden durfte. Anschließend wurde in die Lösung von 340 mg Phenol in 3.4 ccm 20proz. Natronlauge gegossen und über Nacht stehengelassen. Das Reaktionsprodukt wurde durch Ansäuern mit 2*n* HCl gefällt, abgesaugt und bei 105° i. Vak. getrocknet. Ausb. 490 mg (68%), Schmp. 151–153° (Lit.¹⁷): 152°).

p-Methoxy-[2-¹⁵N]azobenzol¹⁸): 490 mg (2.5 mMol) *p*-Hydroxy-[2-¹⁵N]azobenzol wurden in 1.71 ccm 10proz. Kalilauge gelöst und unter Eiskühlung mit 0.26 ccm Dimethylsulfat versetzt. Die sich zunächst bildende Trübung hatte sich nach 2stdg. Rühren zu einem feinkristallinen Niederschlag verdichtet. Man ließ noch 3 Stdn. stehen, filtrierte und reinigte über eine Säule (Länge 40 cm, Durchmesser 4 cm; Kieselgel 0.05–0.2 mm Merck; Laufmittel Benzol/Chloroform 2:1). Anschließend wurde aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 54.5–55° (Lit.¹⁸): 55°), Ausb. 450 mg (85.7%). ¹⁵N-Anreicherung: 30.5%. Dieser Wert wurde aus dem Intensitätsverhältnis der Peaks *m/e* = 212/213 (*Q* = 1.675) errechnet¹⁹), wobei unter Anreicherung der über den natürlichen Gehalt hinausgehende Anteil an ¹⁵N verstanden wird.

p-Methoxy-[2-¹⁵N]hydrazobenzol (1): 195 mg (0.92 mMol) *p*-Methoxy-[2-¹⁵N]azobenzol wurden in 5 ccm Äthanol mit 1 g Zinkstaub und 4 ccm konz. Ammoniak bei 50–55° reduziert. Man filtrierte unter Stickstoff und versetzte das Filtrat mit 4 ccm ausgekochtem Wasser. Es fiel ein weißer, feinkristalliner Niederschlag aus, der sofort abgesaugt und i. Vak. über Calciumchlorid getrocknet wurde. Die getrocknete Substanz ist unter Vakuum 1–2 Tage, unter Stickstoff längere Zeit haltbar. Für die folgenden Versuche wurde die Hydrazo-Verbindung stets unmittelbar vor der Weiterverarbeitung dargestellt. Schmp. 72–73° (Lit.⁵): 72°, bei Reduktion mit Zn/NH₄Cl, Ausb. 165 mg (84%).

p-[D₃]Methoxy-azobenzol¹⁸): 1.0 g (5.1 mMol) *p*-Hydroxy-azobenzol²⁰) in 3.5 ccm 10proz. Kalilauge wurden mit 0.55 ccm Hexadeuteriodimethylsulfat (Deuterierungsgrad 99.96%) versetzt. Die Isolierung und Reinigung geschah wie beim Isotopomeren. Ausb. 800 mg (75%), Schmp. 55°.

p-[D₃]Methoxy-hydrazobenzol (2): Aus *p*-[D₃]Methoxy-azobenzol durch Reduktion mit Zink/Ammoniak in Äthanol wie beim Isotopomeren.

¹⁶) A. Murray und D. L. Williams, Organic Syntheses with Isotopes II, S. 1834, Verlag Interscience Publishers, New York 1958.

¹⁷) N. Ospenson, Acta chem. scand. 4, 1361 (1950).

¹⁸) A. Colombo, Gazz. chim. ital. 37 II, 474 (1907).

¹⁹) H. Kienitz, Massenspektroskopie, S. 808, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1968.

²⁰) G. Oddo und A. Colombo, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 2755 (1905).

III. Vergleichsstoffe

2-Acetamino-5-methoxy-diphenylamin: 1.5 g (6.1 mMol) 2-Nitro-5-methoxy-diphenylamin²¹⁾ wurden in 60 ccm Äthanol über 0.5 g Palladium/Aktivkohle (10% Pd) in einer Parr-Hydrierungsapparatur bei 20° mit Wasserstoff von 3 at hydriert. Nach 1 Min. war die Wasserstoffaufnahme beendet. Die farblose Lösung des *o*-Semidins wurde sofort mit 1 ccm Acetanhydrid (Überschuß) versetzt und anschließend in Eiswasser gegossen. Nach kurzer Zeit fiel das acetylierte Produkt aus. Die farblosen Kristalle wurden abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.31 g (83%), Schmp. 139–140°.

$C_{15}H_{16}N_2O_2$ (256.3) Ber. C 70.29 H 6.29 N 10.93 Gef. C 70.45 H 6.27 N 10.96

4-Acetamino-4'-methoxy-diphenylamin: Die Lösung von 1.0 g (2.8 mMol) 4-Amino-4'-methoxy-diphenylamin-sulfat (EGA) in 100 ccm Äthanol wurde nach Abfiltrieren eines unlöslichen Rückstands bei Raumtemp. mit 1 ccm Acetanhydrid versetzt und nach 5 Min. in ca. 300 ccm Eiswasser eingerührt. Nach kurzer Zeit fiel das Produkt aus und wurde aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 136°, Ausb. 0.50 g (71.5%).

$C_{15}H_{16}N_2O_2$ (256.3) Ber. C 70.29 H 6.29 N 10.93 Gef. C 70.68 H 6.37 N 10.98

IV. Umlagerungen

200 mg 4-Methoxy-hydrazobenzol in 20 ccm Äthanol wurden unter Reinst-Stickstoff mit 5 ccm konz. Salzsäure in 10 ccm Äthanol versetzt. Nach 1 Stde. wurde mit 50proz. Natronlauge fast neutralisiert und dann mit wasserfreiem Natriumacetat versetzt. Anschließend wurden die Umlagerungsprodukte durch Zugabe von 2 ccm Acetanhydrid (Überschuß) acetyliert. Die acetylierten Produkte wurden mit Benzol extrahiert und säulenchromatographisch (Länge 80 cm, Durchmesser 3 cm; Kieselgel 0.05–0.2 mm Merck; Laufmittel: Benzol/Aceton/Äthanol 79 : 20 : 1) getrennt. Isoliert wurden zwei Produkte:

a) *2-Acetamino-5-methoxy-diphenylamin*, Schmp. 139–140°, Ausb. 105 mg (53%). Nach IR-, NMR- und Massenspektrum identisch mit der Vergleichssubstanz.

$C_{15}H_{16}N_2O_2$ (256.3) Ber. C 70.29 H 6.29 N 10.93 Gef. C 71.13 H 6.27 N 10.96

b) *4-Acetamino-4'-methoxy-diphenylamin*, Schmp. 137°, Ausb. 15 mg (7%). Nach IR-, NMR- und Massenspektrum identisch mit dem authentischen Produkt.

$C_{15}H_{16}N_2O_2$ (256.3) Ber. C 70.29 H 6.29 N 10.93 Gef. C 70.72 H 6.21 N 11.08

V. Kreuzversuche

a) *Unter den Bedingungen der Kinetik*⁸⁾: 150 mg *p*-Methoxy-[2-¹⁵N]hydrazobenzol und 150 mg *p*-[D₃]Methoxy-hydrazobenzol wurden unter Reinst-Stickstoff in 350 ccm Äthanol gelöst. Durch Zugabe von 0.1 *n* Äthanol/Salzsäure wurde pH 2 eingestellt. Aufarbeitung der Lösung (nach 1 Stde.) und Isolierung der beiden acetylierten Semidine erfolgten nach der Vorschrift für die nichtindizierte Substanz.

b) *Bei höheren Konzentrationen („präparative“ Bedingungen)*: 165 mg *p*-Methoxy-[2-¹⁵N]-hydrazobenzol und 165 mg *p*-[D₃]Methoxy-hydrazobenzol wurden unter Reinst-Stickstoff in 33 ccm Äthanol gelöst, durch Zugabe von 8.2 ccm konz. Salzsäure in 16.5 ccm Äthanol umgelagert und wie unter a) aufgearbeitet.

Die Ergebnisse der massenspektroskopischen Untersuchung beider Versuche sind in der Tab. zusammengefaßt.

²¹⁾ F. Kottenhan, E. T. Seo und H. W. Stone, J. org. Chemistry **28**, 3114 (1963).