

Fragmentierung und Indophenolbildung bei *O*-Alkyl-*N*-(4-hydroxyphenyl)hydroxylaminen

Rolf Eckard und Albert Heesing*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
D-4400 Münster, Orléans-Ring 23

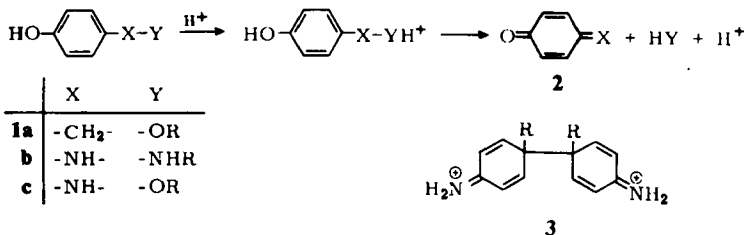
Eingegangen am 8. März 1974

Die säurekatalysierte Spaltung der N–O-Bindung in *O*-Alkyl-*N*-(4-hydroxyphenyl)hydroxylaminen **1c** wird durch den Elektronendonator-Effekt der Hydroxygruppe stark erleichtert. In einer schnellen Folgereaktion entstehen Indophenole. Abfangversuche zeigen, daß ihre Bildung auf einer Kondensation des intermediär gebildeten Chinonimins mit noch nicht fragmentierter Ausgangsverbindung beruht.

O-Alkyl-*N*-(4-hydroxyphenyl)hydroxylamines: Fragmentation and Indophenol Formation

The acid-catalyzed heterolysis of the N–O bond in *O*-alkyl-*N*-(4-hydroxyphenyl)hydroxylamines **1c** is accelerated by the electron-donating hydroxy group. In a fast consecutive step indophenols are generated by condensation of the intermediate quinone imines with unreacted **1c**, as was proved by trapping experiments.

Wird in Derivaten des Benzylalkohols oder des Phenylhydrazins in *p*-Stellung eine elektronenliefernde Hydroxyfunktion eingeführt (**1a**; **1b**), so steigt die Tendenz zur säurekatalysierten Heterolyse der X–Y-Bindung stark an^{1,2}. Die sehr reaktiven chinoiden Fragmente **2** können dann Folgereaktionen eingehen, wie Polymerisation¹⁾, Hydrolyse oder Redoxreaktion mit der Ausgangsverbindung²⁾.



Einen Sonderfall stellen die Hydrazobenzole (**1b**; R = Phenyl) dar, bei denen die Fragmentierung auch ohne elektronenliefernde Substituenten im Arylrest schnell

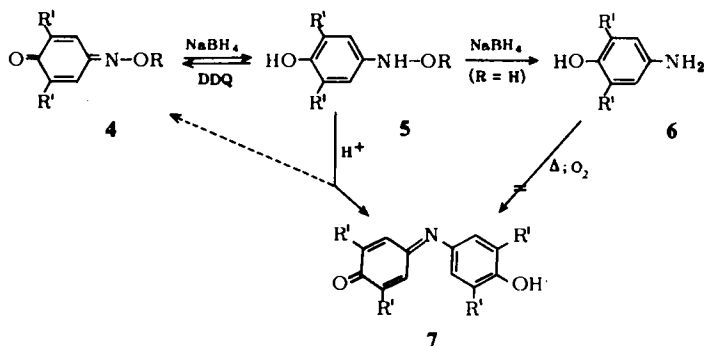
- 1) J. de Jonge und B. H. Bibo, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **74**, 1448 (1955); H. Kämmerer, *Makromol. Chem.* **8**, 72 (1952).
- 2) A. Heesing und R. Müller-Matthesius, *Chem. Ber.* **104**, 3463 (1971).
- 3) D. V. Banthorpe in D. Lloyd, *Topics in Carbocyclic Chemistry*, Bd. 1, S. 1, Logos Press, London 1969; D. V. Banthorpe und J. G. Winter, *J. C. S. Perkin II* **1972**, 868.
- 4) H. J. Shine in B. S. Thyagarajan, *Mechanism of Molecular Migrations*, Bd. 1, S. 191, Interscience, New York 1969.
- 5) A. Heesing und U. Schinke, *Chem. Ber.* **105**, 3838 (1972).

abläuft. Die Fragmente werden durch (weitgehend ungerichtete^{3,4)} Kräfte zusammengehalten, so daß eine intramolekulare Umlagerung zu Benzidinen³⁾ und Semidinen⁵⁾ erfolgt. Vor allem bei elektronenliefernden Substituenten in den Arylresten kann die Heterolyse der N–N-Bindung aber auch zu Zwischenstufen führen, die im Endeffekt eine Disproportionierung zu Azobenzol und Anilin bewirken. Als oxidierende Teilchen sind einfache chinoide Fragmente (wie **2**) oder auch Strukturen wie **3**³⁾ denkbar.

Eine heterolytische Spaltung der N–O-Bindung mit einer neuen Folgereaktion der Fragmente fanden wir bei Alkyläthern des *N*-(4-Hydroxyphenyl)hydroxylamins (**1c**; R = Alkyl). Diese ließen sich durch Reduktion der Chinonmonoxim-äther **4** (R = Alkyl) mit NaBH₄ in methanolischer Lösung darstellen.

Die unter anderen Bedingungen (Natriumdithionit; katalytische Hydrierung; TiCl₃⁶⁾ beobachtete Reduktion der Oximäther bis zum Aminophenol **6** trat nicht ein; die fast quantitative Rückoxidation mit Dichlordicyanbenzochinon (DDQ) zu **4** zeigte, daß die N–O-Bindung nicht gespalten wurde. Dagegen wurden Oxime (**4**; R = H) auch mit NaBH₄ bis zu Aminophenol **6** reduziert.

Beim Versuch, die *O*-Alkyl-*N*-(4-hydroxyphenyl)hydroxylamine (**5**) nach Abpuffern der alkalischen Lösung mit NH₄Cl zu isolieren, erfolgte eine rasche Zerfallsreaktion, bei der neben **4** (ca. 10%) hauptsächlich Indophenole **7** (isoliert als Acetate) entstanden. Das zur Zersetzung von überschüssigem NaBH₄ verwandte NH₄Cl ließ sich durch Essigsäure ersetzen; entsprechend ihrer höheren Acidität war die Indophenolbildung beschleunigt.



Methylgruppen in 2,6-Stellung der Oximäther erhöhten die Ausbeute an **7** erheblich⁷⁾. Bei der thermischen Kondensation von 2,6-Dialkyl-4-aminophenolen zu Diphenylaminen, aus denen durch Oxidation Indophenole entstehen, sind Isopropyl- oder *tert*-Butylgruppen⁸⁾ erforderlich; eine Indophenolbildung konnten wir beim Methylanalogen (**6**; R' = CH₃) thermisch nicht erzwingen, so daß die säurekatalysierte

⁶⁾ L. I. Smith und W. M. Schubert, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 2656 (1948); S. Veibel und M. H. Simesen, Ber. Deut. Chem. Ges. **63**, 2476 (1930).

⁷⁾ Der Effekt beruht zum Teil auf dem Zurückdrängen von Nebenreaktionen. So fanden wir, daß aus unsubstituiertem **5** (R' = H) neben wenig Indophenol (**7**; R' = H) eine große Anzahl anderer Stoffe entstand.

⁸⁾ G. M. Coppinger, Tetrahedron **18**, 61 (1962).

Indophenolbildung aus **5** nicht durch Kondensation des (z. B. durch Disproportionierung gebildeten, s. u.) Aminophenols **6** erfolgen kann, sondern einem anderen Mechanismus gehorchen muß.

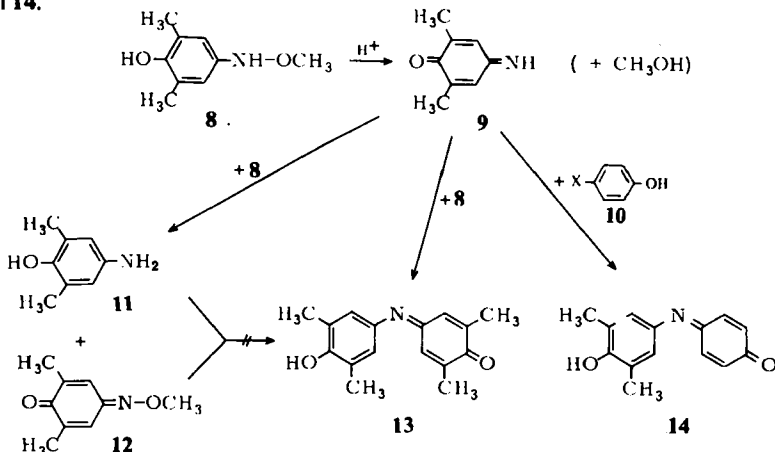
Als Primärschritt der Indophenolbildung aus einem Vertreter des Typs **5** ist die säurekatalysierte Fragmentierung von **8** in ein Chinonimin **9** und Methanol anzusehen. Anschließend kann **9** mit dem Hydroxylamin **8** eine Redoxreaktion eingehen, wie wir sie beim Zerfall von 4-Hydroxyphenylhydrazin-Derivaten nachgewiesen haben²⁾. Dies macht die Entstehung von (etwas) **12** bei der Reaktion verständlich, obwohl diese unter Luftausschluß durchgeführt wurde.

Wir nahmen zunächst an, daß die Aminogruppe von **11** die Oximfunktion im Oxidationsprodukt **12** aminolytisch substituieren würde, wodurch das Indophenol **13** entstehen müßte. Dies ließ sich aber widerlegen: **11** und **12** reagierten unter den Versuchsbedingungen nicht miteinander.

Damit ist die Redoxreaktion nur als Nebenreaktion zu werten und die Indophenolbildung in Analogie zur gut untersuchten Kupplung von Chinonimin-Derivaten mit Phenolen zu formulieren^{9,10)}. Auslösend ist danach der Angriff der Iminogruppe des Chinonimins **9** auf die 4-Stellung des Phenolderivates **8**. Unter Eliminierung von *O*-Methylhydroxylamin entsteht dann das Indophenol **13**.

Um diese Annahme abzusichern, führten wir Abfangversuche mit Phenol und mit *p*-substituierten Phenolen durch. Der Zusatz von Phenol, 4-Chlor- oder 4-Methoxyphenol (**10**; X = H, Cl bzw. OCH₃) hatte keinen Effekt: es entstand weiterhin nur **13**, nicht das Abfangprodukt **14**.

Setzte man dagegen 4-Aminophenol¹¹⁾ (**10**; X = NH₂) ein, so wurde **8** als Partner des Chinonimins **9** weitgehend verdrängt: es entstand bevorzugt das Dimethylindophenol **14**.



⁹⁾ K. T. Finley und L. K. J. Tong in S. Patai, The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond, S. 663, Interscience, London 1970.

¹⁰⁾ L. F. Corbett, J. C. S. Perkin II 1972, 999.

¹¹⁾ Bei den üblichen Indophenolsynthesen stellt man das Chinonimin durch Oxidation eines Aminophenols in situ dar und kondensiert es oxidativ mit einem Phenol⁹⁾. Die Verwendung eines anderen Aminophenols als „Phenolkomponente“ wird vermieden, denn sie würde auch zu dessen Oxidation und zur Bildung eines Indophenol-Gemisches führen.

Das Ausmaß, in dem die Konkurrenzreaktionen in diesem komplexen System ablaufen, wird von den Substituenten X in **10** bestimmt, die die Reaktionsgeschwindigkeiten von Addition und Eliminierung sowie die Lage der Additions-Gleichgewichte^{9, 10} ändern können.

Indophenolbildung, Abfangversuche und das Fehlen von Umlagerungsprodukten zeigen aber insbesondere, daß die Fragmente nach Durchlaufen des Übergangszustandes voneinander getrennt werden, anscheinend im Gegensatz zu den entsprechenden *O*-Aryläthern, die eine benzidin-ähnliche Umlagerung eingehen¹².

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

Experimenteller Teil

Die präparativen säulenchromatographischen Trennungen wurden an Kieselgel 60 (Merck) mittels Benzol/Chloroform/Essigester (2:1:1) durchgeführt. Die Dünnschichtchromatogramme wurden an Kieselgel G (nach Stahl; Merck; 0.25 mm) mit dem gleichen Gemisch angefertigt. — Die IR-Spektren wurden an KBr-Preßlingen mit dem Gerät Perkin-Elmer 257 aufgenommen. — Für die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren wurden Lösungen in CDCl₃ mit TMS als innerem Standard am Gerät T 60 Varian gemessen.

2,3',5',6'-Tetramethylindophenol-acetat: Äquimolare Mengen 4-Amino-2,6-dimethylphenol¹³ und 2,6-Dimethylphenol werden in der üblichen Art¹⁴ oxidativ zum Na-Salz des Indophenols (**13**) umgesetzt, das mit Acetanhydrid/Pyridin (vgl. l. c.¹⁵) das tiefrote Acetat liefert. Schmp. 119–120°C.

C₁₈H₁₉NO₃ (297.4) Ber. C 72.69 H 6.44 N 4.71 Gef. C 72.30 H 6.49 N 4.60

Indophenolbildung nach der Reduktion von 2,6-Dimethyl-1,4-benzochinon-4-(O-äthylloxim): 1.8 g des Oxims¹⁶ in 70 ml Methanol werden unter Stickstoff mit NaBH₄ reduziert. Die Lösung entfärbt sich unter Wasserstoffentwicklung innerhalb von ca. 10 min. Man zersetzt überschüssiges NaBH₄ mit festem NH₄Cl und engt i. Vak. zur Trockne ein. Sobald das Ammoniak entfernt ist, tritt intensive Rotfärbung ein. Der Rückstand wird chromatographisch getrennt.

1. Fraktion: 180 mg (10%) der Ausgangsverbindung.

2. Fraktion: 2,3',5',6'-Tetramethylindophenol (**13**), Ausb. 800 mg (63%); Schmp. 129–134°C. Identifiziert als Acetat nach Umsetzung mit Acetanhydrid/Pyridin bei 20°C: nach Schmp. (118°C), IR- und NMR-Spektren identisch mit der authent. Substanz (s. o.).

Rückoxidation sowie Indophenolbildung nach der Reduktion von 2,6-Dimethyl-1,4-benzochinon-4-(O-methylloxim)

a) 100 mg **12**¹⁶ werden wie beschrieben reduziert. Zur farblosen Lösung gibt man 270 mg Dichlordicyanbenzochinon und rührt 2 h. Nach Entfernen des Methanols extrahiert man erschöpfend mit Essigester und reinigt den Extrakt chromatographisch: Ausb. 92 mg (92%) der Ausgangsverbindung.

12) T. Sheradsky und G. Salemnick, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 645.

13) L. I. Smith und W. B. Irwin, *J. Amer. Chem. Soc.* **63**, 1036 (1941).

14) G. Heller, *Liebigs Ann. Chem.* **392**, 26 (1912).

15) D. N. Kramer, R. M. Gamson und F. M. Miller, *J. Org. Chem.* **24**, 1742 (1959).

16) R. K. Norris und S. Sternhell, *Aust. J. Chem.* **19**, 860 (1966); **25**, 1907 (1972).

b) 700 mg **12** werden wie beschrieben reduziert. Auf Zusatz von festem NH_4Cl und Entfernen des Ammoniaks i. Vak. — schneller auf Zusatz von 0.2 ml Eisessig — färbt sich die Lösung tiefrot. Man destilliert das Methanol ab, extrahiert mit Chloroform und acetyliert den Rückstand mit Acetanhydrid/Pyridin. Die chromatographische Trennung ergibt 65 mg (10%) der Ausgangsverbindung und 340 mg (54%) 2,3',5',6-Tetramethylindophenol-acetat, identifiziert wie oben angegeben.

Reduktion von 2,6-Dimethyl-1,4-benzochinon-4-oxim: Reduziert man wie beschrieben mit NaBH_4 und versetzt mit NH_4Cl sowie Eisessig, so bleibt die Lösung farblos. Aufarbeiten und Acetylieren mit Acetanhydrid/Pyridin ergibt 4-Acetamidophenol-acetat, identifiziert durch Vergleich mit einer authent. Probe¹⁷⁾.

Abfangversuche

170 mg **12** werden wie beschrieben reduziert. Man versetzt mit 1 mmol des betreffenden Phenols, säuert mit Eisessig an, arbeitet auf und untersucht das Farbstoffgemisch dünnschichtchromatographisch. Man findet:

1. 2,3',5',6-Tetramethylindophenol (**13**) ($R_F = 0.49$): bei Zusatz von Phenol sowie 4-Chlor- und 4-Methoxyphenol als einziges Produkt; bei Zusatz von 4-Aminophenol in geringer Ausbeute.
2. 2,6-Dimethylindophenol (**14**) ($R_F = 0.34$): bei Zusatz von 4-Aminophenol als Hauptprodukt. Es fehlte bei Zusatz der anderen Phenole.
3. Indophenol¹⁴⁾ ($R_F = 0.23$) ließ sich in keinem Fall nachweisen.

¹⁷⁾ L. Galatis, Ber. Deut. Chem. Ges. **60**, 1401 (1927).