

Die Polyjodierung von Phenolen

Von H. CASSEBAUM

Inhaltsübersicht

Die Reaktion einer Reihe von m-substituierten Phenolen mit einem Mol und drei Molen JCl in essigsaurer Lösung wird jodometrisch verfolgt. Die Jodierungsgeschwindigkeit läuft parallel mit den HAMMETT-BROWNSchen σ^+ -Konstanten der Substituenten in m-Stellung. In geeignetem alkalischem Medium lassen sich alle m-substituierten Phenole mit einer Lösung von JCl in Kochsalzlösung glatt trijodieren, wenn die mono- bzw. dijodierten Derivate nicht vorzeitig ausfallen und sterische Faktoren zu vernachlässigen sind. Der Anwendungsbereich der J-H₂O₂-Methode zur Polyjodierung von Phenolen wird überprüft.

Obwohl die di-, tri- und tetrajodierten Phenole für die Synthese von Röntgenkontrastmitteln¹⁾ von großer Bedeutung sind, fehlt bisher eine systematische Untersuchung über die Polyjodierung von Phenolen²⁾. Mit der vorliegenden Arbeit soll diese Lücke geschlossen werden.

Die Hauptreaktion bei der Jodierung von Phenolen gibt folgende einfache Gleichung (I) wieder³⁾:



Die Jodierungsgeschwindigkeit ist also von der Stärke der Negativierung der Stellung, in die das Jod eintreten soll, der Konzentration der negativierten Moleküle und der Konzentration an positivem Jod abhängig, wenn sterische Faktoren unberücksichtigt bleiben können.

Tatsächlich läuft die Monojodierungsgeschwindigkeit von m-substituierten Phenolen in Essigsäure mit JCl parallel mit den HAMMETT-BROWNSchen³⁾⁴⁾ σ^+ -Konstanten für die p-Stellung (vgl. Tab. 1). Damit steht auch voll im Einklang, daß die Weiterjodierung mit jedem an das Phenol gebundene Jodatome infolge des relativ hohen positiven induktiven Effektes vom Jod (vgl. σ^+ -Konstante des Jods für die m- und p-Stellung)

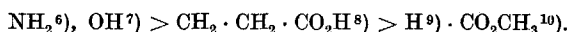
¹⁾ H. DORN, Pharmazie **12**, 315, 415, 499 (1957).

²⁾ HOUBEN-WEYL, Methoden der Organischen Chemie, Bd. V/4, Halogenverbindungen (Forts.); A. ROEDIG, Herstellung von Jodverbindungen, S. 517–678, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1960.

³⁾ H. H. JAFFÉ, Chem. Rev. **53**, 191 (1953).

⁴⁾ H. C. BROWN u. Y. OKAMOTO, J. Amer. chem. Soc. **80**, 4979 (1958).

erschwert wird. Dies ist beim Vergleich der Jodierungsgeschwindigkeiten von Phenol, p-Jodphenol und 2,4-Dijodphenol sowie den Entfärbungszeiten des ersten, zweiten und dritten Moles JCl bei der Jodierung von einem Mol m-Hydroxybenzoesäure und m-Nitrophenol in Ammoniak klar ersichtlich⁵⁾ (vgl. Tab. 2 und experimenteller Teil). Die Geschwindigkeiten der Mono-, Di- und Trijodierung von m-substituierten Phenolen werden nun entsprechend der σ^+_{para} -Konstanten des jeweiligen Substituenten in der m-Stellung erhöht oder erniedrigt. Bei Substituenten mit stark positiver σ^+ -Konstanten kann die Geschwindigkeit, mit der das zweite oder dritte Jod in das Phenol eintritt, so gering werden, daß dann im Experiment nur noch die Bildung von Mono- und Dijodphenolen konstatiert wird (vgl. Tab. 3). Mit den in Tab. 3 aufgezeichneten Ergebnissen stehen auch die in der Literatur publizierten Ausbeuten bei der Trijodierung von m-substituierten Phenolen in saurem und neutralem Medium im Einklang:



Bei $\text{R} = \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{Alkyl})\text{CO}_2\text{H}^8)$ und $\text{O} \cdot \text{CH}(\text{Alkyl})\text{CO}_2\text{H}^7)$ spielen offenbar schon sterische Effekte eine Rolle.

Aus den bisherigen Darlegungen läßt sich der Satz ableiten: Wenn ein m-substituiertes Phenol, dessen Substituent R eine σ^+_{para} -Konstante σ' besitzt, sich unter einer bestimmten Reaktionsbedingung trijodieren läßt, so müssen sich prinzipiell auch alle m-substituierten Phenole trijodieren lassen, in denen die σ^+_{para} -Konstante des Substituenten R in m-Stellung σ'' der Bedingung genügt $\sigma'' < \sigma'$ (vgl. 5)). Während sich IX mit JCl in saurer Lösung, wenn auch nur in schlechter Ausbeute, trijodieren läßt, konnte V unter ähnlichen Bedingungen auch mit einem großen JCl-Überschuß nur monojodiert werden. Mit JCl in Ammoniak läßt sich XIII glatt in ausgezeichneter Weise trijodieren (vgl. 5)). Aus V kann unter diesen Bedingungen wieder nur die Dijodverbindung erhalten werden. Erst in methanolischem Alkali (NH_3^{11}), $\text{NH}_2\text{CH}_3^2)$ ¹¹⁾, NaOH^{12}) ist eine glatte und schnelle Trijodierung von V möglich. Die Unterschiede

⁵⁾ R. L. DATTA u. N. PROSAD, J. Amer. chem. Soc. **39**, 441 (1917).

⁶⁾ VEB Fahlberg-List, R. DRUX, DDR-Patentanmeldg. WP 30h/58 497.

⁷⁾ H. CASSEBAUM, Pharmazie **15**, 310 (1960).

⁸⁾ D. PAPA, E. SCHWENK, H. BREIGER u. V. PETERSON, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2619 (1950).


⁹⁾ H. CASSEBAUM, Arch. Pharm. Ber. dtsh. pharm. Ges. **292/64**, 565 (1959).

¹⁰⁾ H. DORN, Chem. Ber. **90**, 455 (1957).

¹¹⁾ VEB Fahlberg-List, H. CASSEBAUM u. R. DRUX, DDR-Patentanmeldung, WP 12h/66 708.

¹²⁾ VEB Fahlberg-List, R. DRUX u. H. Cassebaum, DDR-Zusatz-Patentanmeldung WP 12g/67772 zu WP 12g/66708.

Tabelle 1
Vergleich der Monojodierungs-Geschwindigkeit m-subst. Phenole mit den HAMMETT-BROWN-Substituentenkonstanten

Ziffer	OH  R	Subst. ρ konst.		JCl-Verbrauch*) in Molen nach														
		σ_p^+	σ_p	18''	37''	1'15''	2'30''	5'	10'	20'	40'	80'	160'	24 h	48 h	4 d	8 d	
I	NH ₂	-1,3	-0,66	0,90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
II	OH	-0,92	-0,37	0,94	0,97	0,98	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
III	OC ₂ H ₅ (n)	(-0,8)**	-0,32	0,91	0,92	0,96	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
IV	OCH ₃	-0,778	-0,268	—	0,86	0,97	0,97	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
V	NHCOC ₂ H ₅ (n)	(-0,65)**	—	—	—	0,57	0,64	0,76	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VI	NHCOCH ₃	-0,6	-0,01	—	0,42	0,52	0,60	0,66	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VII	CH ₃	-0,311	-0,17	0,44	0,48	0,54	0,57	0,65	0,72	0,76	—	—	—	—	—	—	—	—
VIII	Phenyl	-0,179	-0,01	—	0,27	0,30	0,34	0,36	0,41	0,43	0,47	—	—	—	—	—	—	—
IX	H	0,00	0,00	0,21	0,23	0,24	0,29	0,32	0,34	—	—	—	—	—	—	—	—	—
X	Cl	+0,114	+0,227	—	—	—	0,11	0,13	0,17	0,19	0,24	0,27	0,30	0,41	—	—	—	—
XI	J ^o)	+0,135	+0,18	—	—	—	0,09	0,14	0,18	0,21	0,23	0,29	0,32	—	—	—	—	—
XII	COC ₂ H ₅	(+0,25)**	+0,459	—	—	—	—	—	—	0,11	0,12	—	0,12	—	0,28	—	—	—
XIII	CO ₂ H	+0,421	+0,265	—	—	—	—	—	—	0,00	0,00	0,00	0,01	0,05	0,09	0,12	0,16	—
XIV	CHO	(+0,43)**	+0,216	—	—	—	—	—	—	0,00	0,00	0,00	0,01	0,05	0,08	0,12	0,15	—
XV	NO ₂	+0,79	+0,778	—	—	—	—	—	—	—	0,00	0,00	0,00	0,02	0,06	0,09	0,12	—

*) Vgl. exp. Teil. Auf 1 Mol Phenol 1 Mol JCl angesetzt. JCl-Verbrauch auf 1 Mol Phenol bezogen. — **) Annähernder Wert nach eigener Messung.

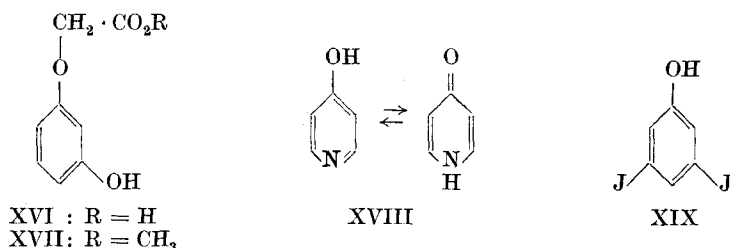
Tabelle 2

Monojodierung von Zwischenprodukten durch Trijodierung von Phenol*)

	JCl-Verbrauch nach			
	5'	160'	24 h	
Phenol	0,32	—	—	σ^+ für H = 0,00
p-Jodphenol	0,03	0,15	0,26	1 · (σ_m^+ für J) = + 0,36
2,4-Dijodphenol	0,02	0,08	0,14	2 · (σ_m^+ für J) = + 0,72

*) Vgl. Fußnoten für Tab. 1.

sind darauf zurückzuführen, daß bei der beschriebenen Mono- und Dijodierung von V die entsprechenden Verbindungen aus dem Reaktionsmedium ausgeschieden werden. Die Konzentration an $R^{(-)}$ (vgl. Gl. I) wird damit so stark herabgesetzt, daß die Geschwindigkeit der Einführung der weiteren Jodatome sehr stark vermindert wird.



Bemerkenswert ist, daß Ester, wie z. B. XVII, in Ammoniak bei der Jodierung nicht verseift werden. XVII wird deshalb im Gegensatz zu der freien Säure XVI⁷⁾ nur dijodiert, weil das Dijodderivat von XVII ausfällt, während die Trijodverbindung von XVI in Lösung bleibt. Beachtlicherweise ließ sich selbst XV unter geeigneten Bedingungen trijodieren¹³⁾ (Tab. 4). Der daraus nach Tab. 1–3 zu ziehende Schluß, daß sich praktisch alle m-substituierten Phenole unter geeigneten Bedingungen trijodieren lassen, konnte weitgehend bestätigt werden (Tab. 4).

Die für die Beurteilung der Reaktionsgeschwindigkeit so wichtige Konzentration an positivem Jod kann nicht quantitativ erfaßt werden²⁾. Nach den vorliegenden Erfahrungen muß jedoch die Konzentration an J^+ beim Jodieren mit JCl in alkalischer Lösung weit größer sein als in saurer Lösung. Nur sehr leicht jodierbare m-substituierte Phenole, wie I und II, lassen sich schon bei Zimmertemperatur mit salzsaurer JCl-Lösung glatt trijodieren^{6) 9)}. Die Reaktionsgeschwindigkeit kann dabei

¹³⁾ P. Brenans u. P. LARIVAILLE, Compt. rend. **201**, 81 (1935); Chem. Zbl. **1935**, II, 2047; S. WAWZONEK u. S. C. WANG, J. Org. Chemistry **16**, 1271 (1951).

durch Erwärmen gesteigert werden. III und IV zersetzen sich jedoch bei solchen Trijodierungsversuchen in der Wärme. Nur stabile, an sich schwer jodierbare Phenole, wie z. B. o- und p-Nitro-⁷⁾ und Carboxyphenole²⁾ lassen sich mit JCl auf diese Weise in saurer Lösung glatt dijodieren. Die Trijodierung, z. B. von XIII, gelingt jedoch wie auch beim Phenol nur teilweise, also mit schlechten Ausbeuten¹⁰⁾.

In alkalischer Lösung erfolgt die Jodierung mit JCl wegen der hohen Konzentration an positivem Jod schon bei Zimmertemperatur sehr schnell¹¹⁾. Die Ausbeuten sind in allen Fällen sehr hoch. Besonders günstig ist die Methode zur Herstellung von trijodierten Resorcinmonoäthern⁹⁾¹¹⁾ und m-Acylaminophenolen geeignet, da hier alle anderen Methoden versagen.

Die Tatsache, daß sich Phenoxyfettsäuren und aromatische Aminosäuren mit JCl in Ammoniak nicht jodieren lassen, zeugen davon, daß auch das Phenolat-Ion bei der Jodierung eine entscheidende Rolle spielt.

Die Gefahr bei der Jodierung im wäßrigen Ammoniak mit JCl sollte nicht überbewertet werden²⁾. Das gebildete NJ_3 wird bei den leicht jodierbaren Phenolen I–IX sehr schnell verbraucht, so daß bei langsamem Zulauf die Gefahr nur gering einzuschätzen ist¹¹⁾. In der Literatur ist kein Fall einer Explosion bei der Jodierung eines Phenols mit NJ_3 in status nascenti beschrieben. Wir haben hinter eisernen Schutzwänden mehrfach ein bis vier Mole Phenol mit NaJCl_2 in wäßrigem Ammoniak ohne Zwischenfall trijodiert. In vielen Fällen kann das Ammoniak durch Methylamin, dessen Jodverbindungen nicht explosiv sind, ersetzt werden²⁾. Auch verdünnte Natronlauge oder $\text{Ca}(\text{OH})_2$ sind verwendbar; jedoch findet hier infolge des hohen p_H -Wertes schon merkliche Bildung von LAUTEMANNS Rot oder entsprechenden Verbindungen statt¹⁴⁾. In methanolischem Alkali wird bekanntlich diese Nebenreaktion unterdrückt⁹⁾¹⁵⁾. Deshalb ist Phenol in diesem Medium glatt trijodierbar¹²⁾ und diese Methode hat sich auch bei anderen m-substituierten Phenolen bewährt, da bis zur Trijodierung ein homogenes Reaktionsmedium vorhanden ist.

Auch die J– H_2O_2 -Methode⁹⁾¹⁵⁾ gewährt eine hohe Konzentration an positivem Jod und ein weitgehend homogenes Reaktionsmedium. Phenol und m-Halogenphenole lassen sich nach der Methode glatt trijodieren⁹⁾, während I–VI ungünstige Resultate ergeben. o- und p-Nitro- und Carb-

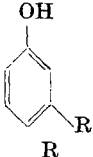
¹⁴⁾ J. MESSINGER u. G. VORTMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. **22**, 2312 (1889); G. H. WOOLLETT, F. M. DAVIS, C. N. JONES u. M. NEILL, J. Amer. chem. Soc. **59**, 861 (1937).

¹⁵⁾ VEB Fahlberg-List, H. CASSEBAUM, DDR-Patentanmeldung WP 12q/57505; J. E. MARSH, J. chem. Soc. London **1927**, 3164.

oxyphenole sind relativ glatt mit $J-H_2O_2$ -dijodierbar¹⁶⁾. Zur Erzielung einer quantitativen Ausbeute sind bei der Trijodierung von einem Mol Phenol 3,5–4 Mole H_2O_2 erforderlich⁹⁾. Die Neigung zu explosionsartigen Zersetzungen kann durch einen geringen MnO_2 -Zusatz stark herabgesetzt werden¹⁵⁾. Andere Schwermetallspuren können die Bildung beträchtlicher Mengen (30–40%) an tetrajodierten Diphenolen zur Folge haben.

Die geschilderten allgemeinen Prinzipien sind auch auf die Jodierung anderer aromatischer Verbindungen übertragbar. So läßt sich beispielsweise die Isophthalsäure in rauchender Schwefelsäure tetrajodieren⁹⁾, während m-Nitrobenzoesäure⁹⁾ unter diesen Bedingungen nur diodiert wird und m-Dinitrobenzol²⁾ gar nicht mehr reagiert.

Tabelle 3
„Trijodierung“ v. m-subst. Phenolen in Essigsäure^{a)}

	JCl-Verbrauch ^{b)} nach (bei Temp.)								Subst. ⁴⁾ konst. σ_p^+
	25° 5'	25° 2 h	25° 6 h	25° 24 h	80° 5'	80° 2 h	100° 4 h		
II	1,74	1,88	1,90	1,94	2,01	2,40 ^{e)}	—	OH	+ 0,92
III	1,71	1,73	1,74	1,74	—	—	—	$OC_4H_9(n)$	(– 0,8)
IV	1,65	1,71	1,71	1,78	1,80	1,90 ^{e)}	—	OCH_3	– 0,778
V	0,92	1,00	1,50 ^{d)}	—	—	—	—	$NHCOC_3H_7(n)$	(– 0,65)
VI	0,90	1,02	1,52	1,52	1,64	1,97 ^{e)}	—	$NHCOCH_3$	– 0,6
VII	1,06	1,16	1,36	1,60	1,72	1,90 ¹⁾	—	CH_3	– 0,311
VIII	0,82	0,83	1,17	1,27	1,40	1,84 ^{e)}	—	Phenyl	– 0,179
IX	0,78	0,83	1,00	1,10	1,14	1,52 ¹⁾	—	H	0,00
X	0,38	0,77	0,92	0,97	—	—	—	Cl	+ 0,114
XI ⁹⁾	0,35	0,77	0,92	0,97	1,02	1,18 ^{e)}	—	J	+ 0,135
XII	0,17	0,23	0,55	0,60	0,73	0,99 ^{e)}	—	COC_6H_5	(+ 0,25)
XIII	0,00	0,06	0,16	0,16	0,42	0,42	1,05 ^{b)}	CO_2H	+ 0,421
XIV	0,00	0,06	0,19	0,22	0,37	0,45	—	CHO	(+ 0,43)
XV	0,00	0,00	0,01	0,03	0,03	0,05	0,10	NO_2	+ 0,790

^{a)} Versuchsbedingungen im exp. Teil. — ^{b)} Die Zahlen geben die verbrauchten Mole JCl für 1 Mol Phenol an. — ^{c)} Nach Entfärben mit $NaHSO_3$ und Verdünnen mit dem fünffachen Volumen Wasser wird nur ein Harz ausgeschieden. — ^{d)} Schon nach 4 Stunden beginnt die Ausscheidung des kristallinen Dijodderivats, aus Methanol Nadeln, Schmp. 225°. — ^{e)} Wie unter ^{d)}. Aus Eisessig kristallisieren Nadeln des Dijod-Derivats, Schmp. 235 bis 237°; $C_8H_7J_2NO_2$ (405,98) J ber.: 62,53; J gef.: 62,5. — ¹⁾ Wie unter ^{e)} behandeln. Es scheidet sich kristallines 2,4-Dijodphenol aus, Schmp. 72 bis 73°. — ²⁾ Wie unter ^{c)} behandeln. Fester rotbrauner Niederschlag, der nicht zur Kristallisation zu bringen ist. — ³⁾ Wie unter ^{c)} behandeln. Es bleibt alles in Lösung. — ⁴⁾ Wie unter ^{c)} behandeln. Farblose Nadeln, aus wäßrigem Aceton kleine Nadeln, Schmp. 245°; J gef.: 68,6 (vgl. ¹⁷⁾).

¹⁶⁾ L. JURD, Australian, J. sci. Research **3A**, 587 (1950); C. A. **45**, 6592g (1951).

¹⁷⁾ C. WILLGERODT u. A. KORNBLUM, J. prakt. Chem. [2], **39**, 297 (1889).

Tabelle 4
Polyjodierung von Phenolen mit NaJCl_2 -Lösung in alkalischem Medium

Phenol	Methode (exp. TL)	Ausbeute ^{a)}	Umkrist. aus	Jodierungs- produkt ^{b)}	Kristall- form ^{c)}	Schmp. ^{e)}	Formel ^{e)} Molekulargew. ^{e)}	Analyse gef. % ber. %
III	A, B, D							
IV	A	80% ^{d)}	Eisessig, ^{d)} wss. Alkohol	2,4,6-Tri	^{d)}	122°	—	—
V	A	75% ^{e)}	Methanol	x, y-Di	Nadeln	225°	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{J}_2\text{NO}_2$ 434,22	J 58,1 J 58,46
V	B, C, D	95%	wss. Methanol ^{e)}	2,4,6-Tri	Prismen	184°	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{J}_3\text{NO}_2$ 560,13	J 67,2 J 67,98
VI	A	75% ^{e)}	Eisessig	x, y-Di		237—238 ^{f)}	$\text{C}_8\text{H}_7\text{J}_2\text{NO}_2$ 405,98	J 63,3 J 62,53
VI	B, C, D	90%	wss. Methanol	2,4,6-Tri ^{e)}	Nadeln	206—207°	$\text{C}_8\text{H}_6\text{J}_3\text{NO}_2$ 531,90	J 71,4 J 71,59
VII	A	85%	Eisessig	2,4,6-Tri ^{e)}	Nadeln	122°	—	—
VIII	B	85% ¹⁾	Benzol ^{f)}	2,4,6-Tri	kleine Prismen	118—120°	$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{J}_3\text{O}$ 547,94	J 69,0 J 69,49
IX	A	96,5%	wss. Methanol ^{h)}	2,4,6-Tri	Nadeln	156—157°	—	—
IX	B, C, D	80—85%	wss.	2,4,6-Tri	Nadeln	157—158°	—	—
X	D	83%	Methanol	2,4,6-Tri	Nadeln	136°	$\text{C}_6\text{H}_2\text{ClJ}_3\text{O}$ 506,29	J 73,94 Cl 7,2
XI	A	89%	Benzol	2,4,6-Tri ^{g)} *	schw.gelb ^{***)} Stäbchen	169—170°	$\text{C}_6\text{H}_2\text{J}_4\text{O}$ 597,56	J 84,7 J 84,94
XII	D	75%	Benzol	2,4,6-Tri	Mikro- prismen	190°	$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{J}_4\text{O}_2$ 575,95	J 66,2 J 66,21

Harz, das nicht zur Kristallisation zu bringen ist

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Phenol	Methode (exp. TI)	Ausbeute ^{a)}	Umkrist. aus	Jodierungs- produkt ^{b)}	Kristall- form ^{c)}	Schmp. ^{c)}	Formel ^{c)} Molekulargew. ^{c)}	Analyse gef. %	ber. %
XIII	A, D	80%	Eisessig	2,4,6-Tri	Prismen	206—208°	$C_7H_3J_3O_3$ 515,85	J 73,6	J 73,81
XIV	A, B	85—90%	wss. Methanol	Nicht näher untersuchtes 2,4,6-Tri ¹³⁾	gelbl.*** Nadeln	137°	$C_6H_2J_3NO_2$ 500,84	J 75,5	J 76,02
XV	B, D								
XVI	A ^{k)}	73%	wss. Methanol ^{g)}	2,4,6-Tri ⁷⁾	Nadeln	205°	—	—	—
XVII	A	80%	Methanol	x, y-Di	rosaf. Nadeln	220° (213° Sint.)	$C_9H_8J_2O_4$ 433,99	J 59,3	J 58,50
XVIII	A, D ^{1 m)}	—	—	3-Mono	—	—	—	—	—
XIX	D	77%	Benzol	2,4-Di ^{9)**}	gelbe Nadeln	223—225°	—	—	—

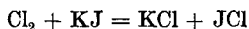
*) Also 2,3,4,6-Tetraiodphenol. — **) Also 2,3,4,5-Tetraiodphenol. — ***) Wo nicht besonders erwähnt, farblos bis fast farblos. —
a) Bezogen auf Rohprodukt. — b) Jod-Derivate der in der ersten Spalte angegebenen Phenole. — c) Auf die in der fünften Spalte genannten
Verbindungen bezogen. — d) Reinigung wie in der Lit. 9) beschrieben. — e) Aus dem Filtrat fällt beim Ansäuern eine weitere Menge unreines
Dijod-Derivat aus. — f) Im Block. — g) Mit Hilfe von A-Kohle. — h) Bei Produkten nach Methode A wird in folgender Weise umgefällt:
10 g Rohprodukt werden in 2,5 g 40proz. Natronlauge und 50 ml Methanol gelöst. Dann wird von einer geringen Menge roten körnigen Rück-
stands dekantiert und mit 0,25 ml konzentrierter $NaHSO_3$ -Lösung und 4 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Beim Verdünnen mit 35 ml
Wasser fällt das jodierte Phenol in kristallinen, kleinen Nadeln aus. Ausbeute: 9 g. Der in der Tabelle angegebene Schmelzpunkt bezieht sich
auf dieses Produkt. Nach B, C, D ist die Umfällung überflüssig. — l) Es werden auf 1 Mol IX 3 Mole $NaJCl_2$ verbraucht. Im Blindversuch
wurde NJ_3 nicht entfärbt. Das Reaktionsprodukt ist ein allmählich nur erstarrendes Harz. Es wird durch Lösen in Benzol, Behandeln mit
A-Kohle und Eindunsten auf einem Uhrglas zur Kristallisation gebracht. — k) 9,1 g XVII werden mit einer Lösung von 4,5 g $NaOH$ in 100 ml
Wasser 20 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 15 ml konzentrierter Salzsäure und dann mit 300 ml konzentrier-
tem Ammoniak versetzt und mit 75 ml 2 m- $NaJCl_2$ -Lösung wie üblich jodiert. — l) In einer sehr langsamen Reaktion wird nur 1 Mol $NaJCl_2$
auf 1 Mol Pyridon verbraucht. — m) Das Na-Salz des Monojod-Derivats fällt aus. — n) Das Produkt hat schon in rohem Zustand den ange-
gebenen Schmelzpunkt.

Beschreibung der Versuche

Bestimmung der Monojodierungsgeschwindigkeit in Eisessig mit JCl bei 25° (Tab. 1 und 2): 0,01 Mole des Phenols werden in Eisessig gelöst. Man füllt mit Eisessig auf 40 ml auf und pipettiert 10 ml 1 m-JCl-Lösung in Eisessig hinzu. Als Zeit 0 wird angenommen, wenn die letzte Menge der JCl-Lösung eingelaufen ist. Nach den in Tab. 1 und 2 angegebenen Zeiten werden möglichst schnell 5 ml der Mischung in 50 ml 2proz. wäßrige KJ-Lösung pipettiert. Nach kurzem Umschwenken setzt man sofort 25 ml 0,1 n-Natriumthiosulfat-Lösung hinzu und titriert dann mit 0,1 n Jodlösung gegen Stärke.

Verfolgung der Reaktion von Phenol mit JCl (molares Verhältnis 1:3,3) in Eisessig (Tab. 3): 0,01 Mole Phenol werden in Essigsäure gelöst. Man gibt dann die in 0,033 Mole JCl entsprechende Menge einer 1 m-JCl-Lösung in Eisessig hinzu und füllt auf 100 ml auf. Zur Titration werden jeweils 3 ml der Mischung nach den in Tab. 3 angegebenen Zeiten in 50 ml 2proz. KJ-Lösung pipettiert. Dann titriert man mit 0,1 n-Natriumthiosulfatlösung. Die in Tab. 3 angegebenen Reaktionszeiten sind so zu verstehen, daß bei jeder Temperatursteigerung (25° → 80°; 80° → 100°) erneut die Zeit als 0 angenommen wird. — Blindwerte wurden bei der Rechnung berücksichtigt.

2 m-NaJCl₂-Lösung (Lösung von JCl in Kochsalzlösung): a) In eine Lösung von 400 g Kochsalz in 1,2 Liter Wasser werden 520 g pulverisiertes Jod suspendiert. Unter ständigem Rühren werden dann bei Zimmertemperatur 142 g Chlor eingeleitet. Die Operation ist nach etwa 3–5 Stunden beendet. Dann wird noch 1 Stunde nachgerührt. Schließlich saugt man das überschüssige Jod ab, wäscht mit etwas Wasser und füllt auf 2 Liter auf. Durch Titration²⁾ mit 0,1 n Natriumthiosulfat wird der Faktor ermittelt. 1 ml der Lösung sollen 40 ml 0,1 n Thiosulfat-Lösung verbrauchen²⁾. b) In die unter a) genannte Jod-Kochsalz-Wasser-Mischung wird solange Chlor eingeleitet, bis nahezu alles Jod verbraucht und eine deutliche Farbaufhellung der Lösung eingetreten ist. Als Anhaltspunkt kann dabei der Gewichtsverlust der verwendeten Chlorbombe dienen. 1 ml der unverdünnten Lösung sollen mindestens 52–53 ml 0,1 n Thiosulfat-Lösung verbrauchen²⁾. Der Gehalt an überschüssigem Chlor wird folgendermaßen ermittelt²⁾: 1 ml der JCl-Lösung werden mit 50 ml halbkonzentrierter Salzsäure verdünnt. Man setzt 2–3 ml Chloroform hinzu und titriert mit 0,05 m KI-Lösung, bis sich die Chloroform-Schicht violett färbt. Der Umschlagspunkt ist recht genau zu ermitteln. Der Gehalt an überschüssigem Chlor wird nach der Gleichung



berechnet.

Zur Korrektur wird die berechnete Menge pulverisiertes Jod sowie eine entsprechende Menge Kochsalz und Wasser zugesetzt, 3–5 Stunden gerührt und anschließend mit Wasser verdünnt, so daß insgesamt eine 2 m-NaJCl₂-Lösung entsteht, die die gleiche Zusammensetzung wie Lösung a) hat.

Das überschüssige Jod läßt sich ermitteln, indem man unter den obengenannten Bedingungen mit 0,025 m KJO₃-Lösung bis zum Verschwinden der violetten Färbung der Chloroform-Schicht titriert²⁾.

Die NaJCl₂-Lösungen sollen nicht überchloriert und höchstens bis 2% überjodiert sein.

m-Butyrylaminophenol (V): 21,8 g m-Aminophenol werden mit 200 ml Wasser, 20,3 g Buttersäure und 19 g Buttersäureanhydrid 4 Stunden auf dem Dampfbad stark gerührt. Dann läßt man abkühlen, saugt die grauen Kristalle an und wäscht mit etwas kaltem Wasser. Ausbeute: 30–32 g. Man löst in der 30fachen Menge siedendem Wasser,

saugt von geringen Verunreinigungen ab und läßt auskristallisieren. Ausbeute: 27–28,5 g eines schwach bräunlichen, kristallinen Produktes, Schmp. 139 bis 140°¹⁸).

m-Phenylphenol (VIII): Aus m-Jodanisol⁹) wird in üblicher Weise¹⁹) durch Grignardieren, Umsetzen mit Cyclohexanon (auf 1 Mol Grignard-Verbindung werden 2 Mole Keton verwendet), Zersetzen und Destillation (17–20 Torr, Kp. 165 bis 195°) ein Gemisch des Anisylcyclohexanols und Anisylcyclohexens hergestellt¹⁹). — 36,5 g des Destillats werden mit 12,3 g S 30 Minuten bei 220 bis 230° (Metallbadtemperatur) in 2 Stunden bei 250° dehydriert²⁰). Im Vakuum (20–30 Torr) gehen dann zwischen 215° und 235° 20 g eines hellgelben Destillats über²⁰). Es wird, in 200 ml Eisessig gelöst, mit 60 ml 48proz. wäßriger HBr durch 6stündiges Kochen am Rückflußkühler entmethyliert. Man gießt dann nach dem Abkühlen in 1 Liter Wasser und schüttelt einmal mit 100 ml und zweimal mit 50 ml Chloroform aus. Die Chloroform-Schicht wird dann wiederum einmal mit 100 ml und einmal mit 50 ml 5proz. Natronlauge ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure wird das ausgeschiedene Phenylphenol dreimal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Der Abdampfrückstand der Chloroform-Schicht geht bei 20–30 Torr zwischen 230 und 240° als schnell erstarrendes, schwach gefärbtes Öl über. Ausbeute: 12 bis 13 g. Aus Cyclohexan farblose Kristalle, Schmp. 75°²¹).

m-Hydroxy-benzophenon (XII): Aus m-Jodanisol⁹) wird durch Grignardieren und Umsetzen mit frisch destilliertem Benzaldehyd (auf 1 Mol Grignard-Verbindung werden 2 Mole Aldehyd verwendet), Zersetzen und Destillation (16–19 Torr, Kp. 206 bis 215°) das rohe Methoxy-benzhydrol gewonnen²²). — 21,2 g des rohen Hydrols werden, in 200 ml Essigsäure gelöst, auf dem Dampfbad unter Rühren durch Eintropfen einer Lösung von 9,87 g K₂Cr₂O₇ in verdünnter Schwefelsäure (10 ml konzentrierte Schwefelsäure und 90 ml Wasser) innerhalb von 15 Minuten oxydiert²³). Man rührt noch 15 Minuten nach, verdünnt mit 1 l Wasser und schüttelt einmal mit 200 ml und dreimal mit 100 ml Äther aus. Durch Destillation im Wasserstrahlpumpenvakuum wird rohes m-Methoxy-benzophenon²³) als helles Öl in einer Ausbeute von etwa 80% d. Th. erhalten. — Die Entmethylierung erfolgt wie beim Phenylphenol beschrieben. Bei 20–30 Torr geht zwischen 285 und 295° ein schnell kristallin erstarrendes Öl über. Ausbeute: etwa 60% d. Th. Aus Benzol-Cyclohexan kristallisieren starke, farblose Nadeln, Schmp. 117°²³).

x-Monojod-m-butyrylaminophenol: 8,95 g (0,05 Mole) m-Butyryl-aminophenol (V), in 60 ml Methanol gelöst, werden in 10 Minuten mit 50 ml (0,10 Mole) 2 m-NaJCl₂-Lösung versetzt. Es bildet sich eine Niederschlag, man läßt 15 Minuten stehen und verdünnt mit 100 ml Wasser. Ausbeute: 15 g Rohprodukt. Mit 100 ml 2 m-NaJCl₂-Lösung wird das gleiche Ergebnis erzielt. Aus wäßrigem Methanol weiße Nadeln oder Prismen. Schmp. 183 bis 184°.

C₁₀H₁₂JNO₂ (318,03) J ber.: 41,60; J gef.: 42,5.

Jodierung in alkalischer Lösung mit NaJCl₂-Lösung

A.¹¹) 0,1 Mole des Phenols werden in 600 ml 10–15proz. Ammoniak gelöst. Unter ständigem Rühren läßt man in 20 Minuten 155 ml 2 m-NaJCl₂-Lösung eintropfen. Man

¹⁸) H. E. FIERZ-DAVID u. H. MEISTER, *Helv. chim. Acta* **22**, 579 (1939).

¹⁹) L. F. FIESER u. J. SZMUSKOVICZ, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 3352 (1948).

²⁰) L. R. SHERWOOD, W. F. SHORT u. R. STANSFIELD, *J. chem. Soc. London* **1932**, 1832.

²¹) P. JACOBSON u. A. LOEB, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **36**, 4085 (1903).

²²) E. BACHMANN, R. HOFFMANN u. F. WHITEHEAD, *J. org. Chemistry* **8**, 320 (1943).

²³) R. STOERMER, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **41**, 323 (1908).

rührt 10 Minuten nach und zerstört mit 10–20 ml konzentrierter Natriumbisulfit-Lösung eventuell vorhandenes überschüssiges NJ_3 . Wenn die jodierten Phenole ausfallen, wird abgesaugt, in Wasser suspendiert und mit Salzsäure angesäuert. — Wenn alles in Lösung bleibt, wird am Schluß das jodierte Phenol mit Salzsäure oder Schwefelsäure gefällt. Bei der Trijodierung von XIII reicht die vorgeschriebene Reaktionszeit nicht aus. Während die ersten beiden Mole JCl (auf ein Mol XIII) noch relativ schnell verbraucht werden, sind zur Einführung des dritten Jodatoms 30 Minuten erforderlich.

B.¹¹⁾ 0,1 Mole des Phenols werden in 500 ml 5–10proz. methanolischem Ammoniak gelöst. Man läßt in 20 Minuten unter Rühren 155 ml 2 m NaJCl_2 -Lösung einlaufen, rührt 10 Minuten nach, verdünnt mit 500 ml Wasser, versetzt mit 10–20 ml konzentrierter NaHSO_3 -Lösung und fällt durch Ansäuern mit Salzsäure oder Schwefelsäure. Der JCl -Verbrauch kann am Verschwinden des dunklen NJ_3 gut verfolgt werden. Im Fall des XV werden jeweils in 10 Minuten 50 ml 2 m- NaJCl_2 -Lösung eingetropf. Dann wird die Zeit ermittelt, die zur Entfärbung des gebildeten NJ_3 noch zusätzlich erforderlich ist. Sie beträgt nach den ersten 50 ml 12–15 Minuten, nach den zweiten 50 ml etwa 30 Minuten und nach den dritten und letzten 50 ml etwa 60 Minuten.

C.¹¹⁾ Wie unter B. Statt der 5–10proz. NH_3 -Lösung wird eine 10–15proz. methanolische Methylaminlösung verwendet.

D.¹²⁾ 0,1 Mole des Phenols und 18 g Natriumhydroxyd (bei Phenolmonocarbonsäuren 22 g) werden in 500 ml Methanol gelöst. In 20 Minuten läßt man 155 ml 2 m- NaJCl_2 -Lösung einlaufen. Das ausgeschiedene Kochsalz wird abgesaugt und mit 55 ml Methanol gewaschen. Das Filtrat versetzt man mit 10–20 ml konzentrierter NaHSO_3 -Lösung, verdünnt mit 500 ml Wasser und fällt durch Ansäuern mit konzentrierter Salzsäure. Zur glatten Trijodierung von XV ist die doppelte Menge der NaJCl_2 -Lösung erforderlich.

Magdeburg-S. O., Forschungs-Abteilung des VEB Fahlberg-List.

Bei der Redaktion eingegangen am 1. Oktober 1960.