

# Über Indophenole.

(II. Mitteilung.)

Von

**E. Ziegler** und **K. Gartler**.

Mikroelementaranalysen: **E. Wiesenberger**.

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der  
Universität Graz.

(Eingelangt am 5. Mai 1949. Vorgelegt in der Sitzung am 12. Mai 1949.)

In einer vorläufigen Mitteilung haben *E. Ziegler* und *K. Gartler*<sup>1</sup> auf die positiv verlaufende Umsetzung von gewissen p-substituierten Phenolen mit Chinonimidchlorid hingewiesen und damit gezeigt, daß das Eintreten der Indophenolreaktion keinen schlüssigen Beweis für das Vorhandensein von freien p-Stellen in Phenolen liefert.

4-Oxy-3,5-dimethyl-benzylalkohol (II), 4,4'-Dioxy-3,5,3',5'-tetramethyl-diphenylmethan (III) und Tri-(4-oxy-3,5-dimethyl-benzyl-)amin (IV) geben in alkalischer Lösung mit Chinonimidchlorid in guter Ausbeute das Indophenol des 2,6-Dimethylphenols (V). Letzteres entsteht auch unter analogen Bedingungen aus 2,6-Dimethyl-phenol (I) und Chinonimidchlorid.

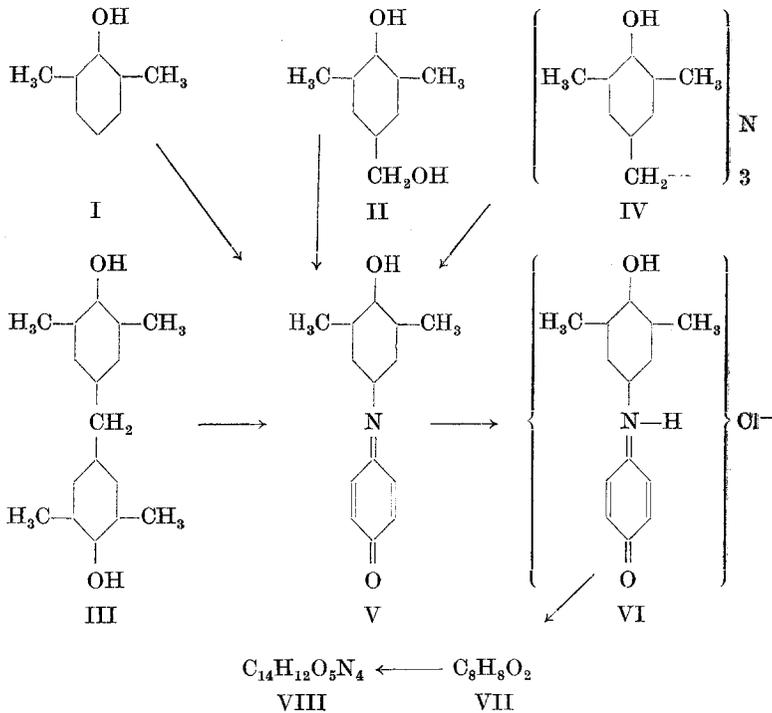
Das Indophenol V vermag in der Kälte mit Salzsäure ein isolierbares Salz zu bilden, dem die Konstitution VI zukommen dürfte. Durch Erhitzen mit verd. HCl tritt jedoch Spaltung des Moleküls am Brückennickstoff ein, eine Reaktion, die bereits von *R. Möhlau*<sup>2</sup> bzw. von *G. Heller*<sup>3</sup> an Indophenolen beobachtet und eingehend studiert wurde. Als Spaltprodukt konnte 2,6-Dimethyl-benzochinon (VII) gefaßt werden, das nach der Vorschrift von *L. J. Smith* und *W. B. Irvin*<sup>4</sup> mit 2,4-Dinitrophenylhydrazon 4-Oxy-3,5-dimethyl-2',4'-dinitroazobenzol (VIII) liefert.

<sup>1</sup> Mh. Chem. **79**, 637 (1948).

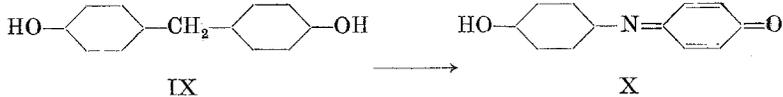
<sup>2</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **16**, 2847 (1883).

<sup>3</sup> Liebigs Ann. Chem. **392**, 16 (1912).

<sup>4</sup> J. Amer. chem. Soc. **63**, 1036 (1941); Chem. Zbl. **1941 II**, 2431.



Dem Dioxy-diphenylmethan III analog verhält sich das 4,4'-Dioxy-diphenylmethan (IX). Bei Einwirkung von Chinonchlorimid tritt auch hier eine Spaltung des Moleküls unter Bildung des Indophenols<sup>3</sup> X ein,

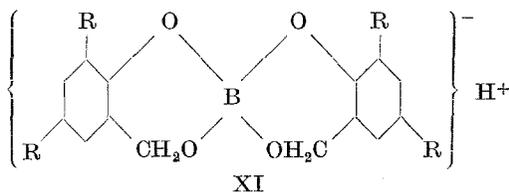


Anschließend wurde eine Reihe von Derivaten des p-Oxy-benzylalkohols bzw. 4,4'-Dioxy-diphenylmethans auf ihr Verhalten gegenüber Chinonimidchlorid untersucht, ohne die durch Spaltung entstandenen Indophenole zu isolieren. Die Umsetzungen wurden in verd. Natronlauge bzw. in Pufferlösungen vom  $\text{pH}$  10 (Glykokoll-NaOH und Borat-NaOH) durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Die Substanzen 2 bis 4, 5 bis 8 und 9 bis 10 geben jeweils identische Indophenolderivate. Ferner ist aus der Tabelle 1 ersichtlich, daß Abkömmlinge des o-Oxy-benzylalkohols (Subst. Nr. 1, 5, 7, 13 und 14) in Boratpufferlösung mit Chinonimidchlorid keine Reaktion eingehen, eine Erscheinung, die auf die Bildung von Borsäureestern<sup>6, 7</sup> (XI) zurückzuführen ist.

Tabelle I.

Nr.	Substanz	4nNaOH	Glykokoll- NaOH p <sub>H</sub> 10	Borat- NaOH p <sub>H</sub> 10
1	2-Oxy-benzylalkohol . . . . .	+	+	—
2	4-Oxy-3,5-dimethyl-benzylalkohol . . .	+	+	+
3	4,4'-Dioxy-3,5,3',5'-tetramethyl- diphenylmethan . . . . .	+	+	+
4	Tri-(4-oxy-3,5-dimethyl-benzyl-)amin .	+	+	+
5	2-Methyl-4,6-dioxymethyl-phenol . . .	+	+	—
6	4,4'-Dioxy-3,3'-dimethyl-diphenyl- methan . . . . .	+	+	+
7	4,4'-Dioxy-3,3'-dimethyl-5,5'-dioxy- methyl-diphenylmethan . . . . .	+	+	—
8	Di-(4-oxy-3-methyl-phenyl)-1,1-cyclo- hexan . . . . .	+	+	+
9	4,4'-Dioxy-diphenylmethan . . . . .	+	+	+
10	4,4'-Dioxy-diphenyl-methylmethan . . .	+	+	+
11	4,4'-Dioxy-diphenyl-dimethylmethan . .	—	—	—
12	Phenolphthalein . . . . .	—	—	—
13	4,4'-Dioxy-3,5,3',5'-tetraoxymethyl- diphenylmethan . . . . .	+	+	—
14	2-Methoxy-4,6-dioxymethyl-phenol . . .	+	+	—
15	2-Methyl-4-phthalimidomethyl-phenol <sup>5</sup> .	+	unlöslich	unlöslich
16	2-Methyl-4,6-bis-(aminomethyl-)phenol <sup>5</sup> .	+	zögernd	—
17	2-Methyl-4,6-bis-(chloracetamido- methyl-)phenol <sup>5</sup> . . . . .	zögernd	sehr zögernd	sehr zögernd



Die Bildung von derartigen Borsäureestern ist bekanntlich von *J. V. Scudi*, *W. A. Bastedo* und *T. J. Webb*<sup>8</sup> zur indirekten Bestimmung des Adermins (Vitamin B<sub>6</sub>) mit 2,6-Dichlorchinonimid benützt worden.

4,4'-Dioxy-diphenyl-dimethylmethan und Phenolphthalein setzen sich mit Chinonchlorimid nicht um, während sie mit Diazoniumsalzen im

<sup>5</sup> Die Synthese der Verbindungen Nr. 15, 16 und 17 sind in der VI. Mitteilung „Über Spaltungen mittels Diazoniumverbindungen“ (*G. Zigeuner*, *E. Ziegler* und *F. Aspan*; im Druck) beschrieben.

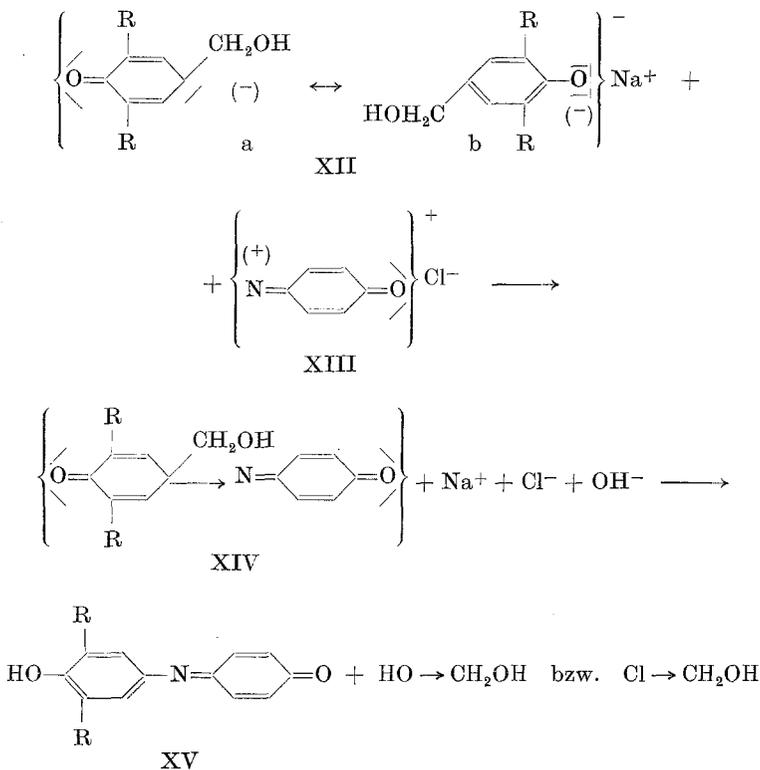
<sup>6</sup> *J. Böeseken* und *J. Meulenhoff*, *Chem. Zbl.* **1924 I**, 2500. — *J. Böeseken* und *J. A. Mys*, *Chem. Zbl.* **1925 II**, 1137.

<sup>7</sup> *H. Meerwein*, *Liebigs Ann. Chem.* **476**, 113 (1929).

<sup>8</sup> *J. biol. Chemistry* **136**, 399 (1940); *Chem. Zbl.* **1942 I**, 1899.

alkalischen Medium analog den übrigen in Tabelle 1 aufgezählten Verbindungen eine Spaltung unter Bildung von Oxy-azobenzolen<sup>9</sup> erleiden.

Die Parallelität, die sich aus dem Verhalten der untersuchten Substanzen gegenüber Chinonimidchlorid und Diazoniumsalzen ergibt, läßt vermuten, daß auch der Ablauf der Indophenolreaktion durch eine kationide Substitution eingeleitet wird.



Das Chinonimidkation XIII tritt an die p-chinolide Grenzform des Phenolalkohols XIIa unter Ausbildung der denkbaren Zwischenform XIV heran, welche in das Indophenol XV und Formaldehydhydrat- bzw. Chlormethylalkohol zerfallen wird. Dieses Schema läßt sich auch ohne weiteres zur Erklärung der Spaltung von Dioxy-diphenylmethan-Derivaten durch Chinonchlorimid heranziehen.

Da nur bei der Umsetzung von Phenolalkoholen mit Chinonimidchlorid Formaldehyd entsteht, ist primär mit der Bildung von  $\text{ClCH}_2\text{OH}$  zu rechnen. Im Falle der Dioxydiphenylmethane müßte folgerichtig

<sup>9</sup> E. Ziegler und G. Zigeuner, Mh. Chem. 79, 42 (1948). — E. Ziegler und G. Zigeuner, Mh. Chem. 79, 363 (1948). — G. Zigeuner und E. Ziegler, Mh. Chem. 79, 371 (1948).

Methylenchlorid gebildet werden, dessen Entstehung jedoch bisher nicht nachgewiesen werden konnte.

Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß die Indophenolreaktion sowohl bei Phenolen mit freier als auch substituierter p-Stelle nach den gleichen Gesetzen abläuft, daher sind die älteren Ansichten, die zur Deutung des Bildungsmechanismus der Indophenole herangezogen worden sind, als nicht mehr ausreichend zu betrachten. *H. Th. Bucherer*<sup>10</sup> meint z. B., daß das zum phenolischen Hydroxyl paraständige H-Atom an den Sauerstoff des Chinonimins und gleichzeitig der Phenolrest an den Stickstoff addiert werde. Das dabei resultierende Zwischenprodukt müßte ein p,p'-Dioxy-diphenylamin sein. *H. Th. Bucherer*<sup>10</sup> weist ferner auf die Möglichkeit einer 1,4-Addition des Phenols an das Chinonimid hin.

Diese Reaktionsschemen lassen sich aber nicht auf die von uns untersuchten Beispiele übertragen, da an eine Wanderung von positiv geladenen Oxymethyl- oder Oxybenzylresten in dem von dem genannten Autor besprochenen Sinne wohl kaum möglich ist.

So bleibt die oben für das Zustandekommen der Indophenolreaktion diskutierte kationoide Substitution vorderhand die beste Interpretierung und sie steht auch in Analogie zu dem Verhalten der Phenolalkohole bzw. der Dioxydiphenylmethane gegenüber Diazoniumsalzen<sup>9</sup>, HNO<sub>2</sub> und HNO<sub>3</sub><sup>11</sup>.

Abschließend sei noch auf eine Beobachtung hingewiesen, die bei orientierenden Versuchen mit 4,4'-Dioxy-dinaphthyl gemacht wurde. Letztere Verbindung setzt sich unter den üblichen Bedingungen mit Chinonchlorimid glatt zu einem Produkt um, das wahrscheinlich  $\beta$ -Oxy-naphtholchinon-p-oxy-anil<sup>12</sup> darstellt. Versuche, die Konstitution dieses Produktes zu klären, sind im Gange.

### Experimenteller Teil.

#### 1. Indophenol des 2,6-Dimethylphenols (V).

a) *Aus 2,6-Dimethylphenol (I)*: Zu einer Aufschlämmung von 0,37 g 2,6-Dimethylphenol und 0,43 g Chinonchlorimid in eine auf 0° gekühlte konz. Kochsalzlösung wurden unter Rühren 4 ccm 10%ige wäßrige NaOH zugefügt. Nach Zugabe von 1 g Kochsalz zur tiefblauen Reaktionsflüssigkeit schied sich das Natriumsalz des Indophenols V in grün fluoreszierenden, dunkelblauen Kristallplättchen aus. Das mit konz. Kochsalzlösung gewaschene Natriumindophenolat wurde mit CO<sub>2</sub> zerlegt. Das freie Indophenol konnte aus Aceton-Wasser in lanzettförmigen, dunkelroten Kristallen erhalten werden. Schmp. 152° u. Zers.

Die Verbindung löst sich leicht in Alkohol, Aceton, Eisessig und Essigester mit kirschroter Farbe, dagegen wenig in Benzol, Tetrachlorkohlenstoff und Wasser.

<sup>10</sup> Lehrbuch der Farbenchemie, S. 393. Leipzig: Verlag O. Spamer. 1914. S. 393.

<sup>11</sup> *E. Ziegler* und *K. Gartner*, Mh. Chem. **80**, 634 (1949).

<sup>12</sup> *F. Ullmann* und *J. Gnaedinger*, Ber. dtsh. chem. Ges. **45**, 3444 (1912).

$C_{14}H_{13}O_2N$ . Ber. C 73,97, H 5,77. Gef. C 74,11, H 5,61.

b) Aus 4-Oxy-3,5-dimethyl-benzylalkohol (II): 0,46 g Phenolalkohol II wurden mit 0,43 g Chinonchlorimid, wie unter I a beschrieben, zur Reaktion gebracht. Ausbeute quantitativ. Schmp. und Mischschmp. 152°.

Formaldehyd wurde im Filtrat als 2,4-Dinitrophenylhydrazon identifiziert.

c) Aus 4,4'-Dioxy-3,5,3',5'-tetramethyl-diphenylmethan (III): 0,38 g Dioxy-diphenylmethan-Derivat III wurden mit 0,43 g Chinonimidechlorid analog behandelt. Ausbeute etwa 60%. Schmp. 152°.

d) Aus Tri-(4-oxy-3,5-dimethyl-benzyl)-amin<sup>13</sup> (IV): 0,52 g schwefel-saures Tribenzylamin IV wurden mit 0,43 g Chinonchlorimid umgesetzt. Ausbeute quantitativ. Schmp. und Mischschmp. 152°.

Beim Erhitzen des alkalischen Filtrats trat Geruch nach Ammoniak auf. Nach Ansäuern desselben konnte Formaldehyd, wie üblich, als 2,4-Dinitrophenylhydrazon nachgewiesen werden.

## 2. Hydrochlorid des 2,6-Dimethylphenol-indophenols (VI).

0,2 g des Indophenols V wurden in 100 ccm Trichloräthylen gelöst und in die gekühlte Lösung trockener Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Das fein kristallin anfallende Hydrochlorid wurde nach wiederholtem Waschen mit Trichloräthylen sofort analysiert. Grellrote, in Alkohol, Essigester und Aceton ziemlich leicht lösliche Kriställchen. Unlöslich in Tetrachlorkohlenstoff, Trichloräthylen, Ligroin und Benzol. Zersetzung über 150° unter Schwarzfärbung.

$C_{14}H_{14}O_2NCl$ . Ber. C 63,74, H 5,35. Gef. C 63,46, H 5,38.

Bei Einwirkung von Feuchtigkeit tritt Spaltung des Hydrochlorids unter Rückbildung des Indophenols V ein.

## 3. 2,6-Dimethylchinon<sup>14</sup> (VII).

0,23 g Indophenolderivat V wurden mit verd.  $H_2SO_4$  einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Die in gelben Nadeln anfallende Verbindung erwies sich mit dem nach der Vorschrift von E. Nölting und Th. Baumann<sup>14</sup> dargestellten 2,6-Dimethylchinon identisch. Schmp. und Mischschmp. 72°.

## 4. 4-Oxy-3,5-dimethyl-2',4'-dinitro-azobenzol<sup>15</sup> (VIII).

0,1 g 2,6-Dimethyl-benzochinon wurden in Wasser gelöst und mit einer 0,5%igen alkohol. Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin und einigen Tropfen konz.  $H_2SO_4$  umgesetzt. Der voluminöse Niederschlag kristallisierte aus Toluol in verwachsenen orangefarbenen Nadeln. Schmp. und Mischschmp. 218°.

## 5. Indophenol des Phenols<sup>3</sup> (X).

0,30 g 4,4'-Dioxy-diphenylmethan (IX) wurden nach der üblichen Art mit 0,43 g Chinonimidechlorid umgesetzt. Nach Zersetzen des Natriumindophenolats mit  $CO_2$  konnte das freie Indophenol erhalten werden. Dunkelrote Plättchen aus Benzol. Schmp. und Mischschmp. 160°.

$C_{12}H_9O_2N$ . Ber. N 7,04. Gef. N 7,11.

<sup>13</sup> A. Zinke, G. Zigeuner und G. Weiß, Mh. Chem. 80, 148 (1949).

<sup>14</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 18, 1151 (1885).

<sup>15</sup> E. Ziegler und G. Zigeuner, Mh. Chem. 79, 363 (1948).