

Spaltungen mittels Diazoniumverbindungen.

VI. Mitteilung: Über Oxybenzylamine und ihre N-Acylderivate.

Von

G. Zigeuner, E. Ziegler und F. Aspan.

Mikroelementaranalysen: E. Wiesenberger.

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

(Eingelangt am 28. Sept. 1949. Vorgelegt in der Sitzung am 13. Okt. 1949.)

Wie E. Ziegler und G. Zigeuner¹⁻⁴ in einer Reihe von Arbeiten nachwiesen, unterliegen Phenolderivate vom Dioxydiphenylmethan- und Phenolalkoholtypus allgemein einer Spaltung bei Einwirken von Diazoniumsalzen. Als Ursache der Spaltbarkeit von Phenolalkoholen wurde neben dem E- und A-Effekt des phenolischen Hydroxyls der alternierende des alkoholischen Hydroxyls angesehen. Demnach müßten andere, am Methylen sitzende Schlüsselatome gleichfalls die kationoide Ablösbarkeit des Methylens in Oxybenzylverbindungen bedingen. Diese Ansicht wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigt.

Der A-Effekt des Stickstoffs in Oxybenzylaminen und ihren N-Acylderivaten bewirkt allgemein die Ablösung des Methylens durch das Diazoniumkation und wird, wie die Kupplungsfähigkeit der Phthalimidomethyl- und Chloracetylaminomethylphenole zeigt, durch den Acylrest kaum beeinflußt.

Ebenso wie bei p-Oxybenzylalkoholen⁵ erweist sich die vom gelockerten Methylen besetzte p-Stelle in ihrer Reaktionsfähigkeit der freien o-Stelle überlegen. Das 4-Phthalimidomethyl-2-methylphenol (I) wird bei Einwirken von p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid im alkalischen

¹ Mh. Chem. 79, 42 (1948).

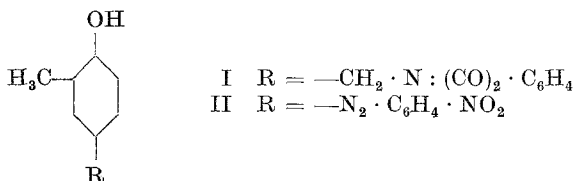
² Mh. Chem. 79, 358 (1948).

³ Mh. Chem. 79, 363 (1948).

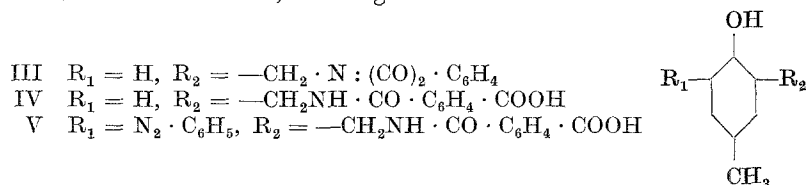
⁴ Mh. Chem. 79, 371 (1948).

⁵ E. Ziegler und G. Zigeuner, unveröffentlicht.

Medium glatt in 4-(4'-Nitrobenzolazo)-2-methyl-phenol (II) und Oxy-methylphthalimid gespalten. Als Zersetzungsprodukte der Methylol-Verbindung konnten Formaldehyd und Ammoniak nachgewiesen werden.



Hingegen gelang es nicht, die Phthalimidomethylgruppe des N-[2-Oxy-5-methyl-benzyl]-phthalimids (III) durch Diazoniumsalze zu verdrängen. Da die Kupplung der Phthalimidoverbindung III infolge teilweiser Verseifung der Phthalimido- zur Phthalamidogruppe Mischprodukte ergab, wurde die Verbindung III durch Kochen mit wäßrigen Alkalien in das Phthalamidderivat IV übergeführt. Auch bei letzterem findet der Angriff des Diazoniumsalzes an der freien o-Position statt. Ein Versuch, die Phthalamidomethylgruppe des Benzolazokörpers V durch Anwendung des besonders reaktionsfähigen p-Nitrobenzoldiazoniumchlorids zu eliminieren, mißlang.



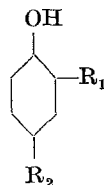
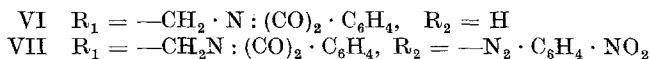
Während der alternierende Effekt des Methyl-Sauerstoffs im p-Homosaligenin² die bevorzugte Ablösung des Methylols vor dem Wasserstoff der reaktiven o-Position ermöglicht, ist der alternierende Effekt des Stickstoffs der Aminomethylphenole III und IV zu klein, um gleichfalls die Verdrängung der acylierten Aminomethylgruppen vor dem Wasserstoff der reaktiven o-Positionen hervorzurufen. Aus demselben Grund verhält sich das 2-Oxy-3-phthalimidomethyl-5-methyl-azobenzol (V) Diazoniumsalzen gegenüber passiv, während der Ersatz des Methylols im 2-Oxy-3-benzolazo-5-benzylalkohol infolge der größeren alternierenden Wirkung des Sauerstoffs noch möglich ist.

Das im D. R. P. 134979⁶ als 2- od. 4-Phthalimidomethylphenol beschriebene Einwirkungsprodukt von Methylolphthalimid auf Phenol (Schmp. = 205°) kuppelt glatt zu einem Benzolazokörper der Zusammensetzung C₂₁H₁₄O₅N₈. Die Einwirkung von Chinonchlorimid führt zu einem tiefblau gefärbten Indophenol. Wie E. Ziegler und K. Gartler⁷

⁶ Friedländer 6, 143.

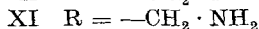
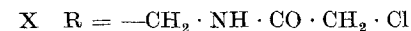
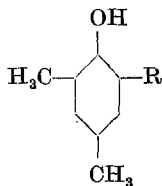
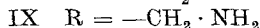
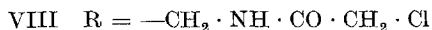
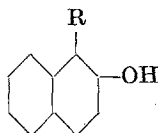
⁷ E. Ziegler und K. Gartler, Mh. Chem. 79, 637 (1948).

feststellten, verdrängt das Chinonchlorimid gelockerte Methylene, die sich in p-Stellung zum phenolischen Hydroxyl befinden. Weitere Untersuchungen haben ergeben, daß in allen jenen Fällen, bei denen es zu einer Verdrängung des p-ständigen



gelockerten Methylens durch Chinonchlorimid kommt, die Spaltung durch p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid noch viel glatter verläuft. Nachdem nun die Kupplung des Monophthalimidomethylphenols mit p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid ohne Verdrängung des Phthalimidomethylrestes verläuft und die Indophenolreaktion in p-Stellung glatt eintritt, muß es sich im erwähnten Phthalimidomethylphenol um das 2-Phthalimidomethylphenol (VI) handeln. Die Angaben des D. R. P. 134979 über die Konstitution des Phthalimidomethylkörpers VI sind demnach richtiggestellt.

Erwartungsgemäß leicht wurden die Chloracetamidomethyl- und Aminomethylreste der β -Naphtholderivate VIII und IX und der Xylenoderivate X und XI durch den Benzolazorest ersetzt.



Das 2,4-Bis(aminomethyl)-6-methyl- (XIII) und das 2,6-Bis(aminomethyl)-4-methylphenol (XVII), sowie ihre N-Chloracetylderivate XII und XVI verhielten sich analog den entsprechenden Phenoldialkoholen^{1, 8}.

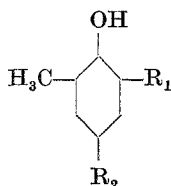
Zur Darstellung der eben erwähnten N-Acylverbindungen XII und XVI bedienten wir uns der von A. Einhorn⁹ zur Synthese des 1-Chloracetamidomethyl- β -naphthols (VIII) angewandten Methode. Die Kondensationen von o- und p-Kresol mit Methylolchloracetamid ergaben Aus-

⁸ Mh. Chem. 79, 89 (1948).

⁹ Liebigs Ann. Chem. 361, 161 (1908).

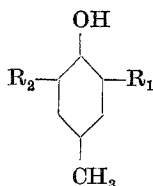
beuten von 40 bis 60%. Die überraschend leichte Verseifbarkeit der Chloracetamidomethylphenole läßt diese als Ausgangssubstanzen zur Darstellung von Oxybenzylaminen besonders geeignet erscheinen.

Die Kupplung der Bis-chloracetamidomethyl-phenole XII und XVI führte zum 2-Chloracetamidomethyl-4-(4'-nitrobenzolazo)-6-methyl- (XIV) bzw. 2-Chloracetamidomethyl-4-methyl-6-benzolazo-phenol (XVIII). Als zweites Spaltprodukt mußte gemäß den in früheren Arbeiten vertretenen



- XII $R_1 = R_2 = -CH_2 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot Cl$
 XIII $R_1 = R_2 = -CH_2 \cdot NH_2$
 XIV $R_1 = -CH_2NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot Cl$, $R_2 = -N_2 \cdot C_6H_4 \cdot NO_2$
 XV $R_1 = -CH_2 \cdot NH_2$, $R_2 = -N_2 \cdot C_6H_5$

Anschauungen Methylolchloracetamid entstehen. Dieses konnte seiner leichten Zersetzlichkeit wegen nicht als solches isoliert werden, doch weisen das Auftreten von Formaldehyd und Ammoniak mit Sicherheit auf seine intermediäre Bildung hin.



- XVI $R_1 = R_2 = -CH_2 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot Cl$
 XVII $R_1 = R_2 = -CH_2 \cdot NH_2$
 XVIII $R_1 = -CH_2 \cdot NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot Cl$, $R_2 = -N_2 \cdot C_6H_5$
 XIX $R_1 = -CH_2 \cdot NH_2$, $R_2 = -N_2 \cdot C_6H_5$

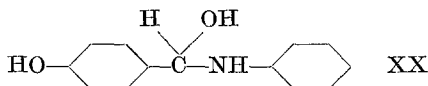
Ebenso glatt verlief die Umsetzung der Bis-aminomethylverbindungen XIII und XVII mit Benzoldiazoniumchlorid zum 4-Oxy-3-methyl-5-aminomethyl- (XV) und 2-Oxy-3-aminomethyl-5-methyl-azobenzol (XIX). Spontane Zersetzung des durch Verdrängung der Aminomethylgruppe entstandenen Formaldehydammoniaks bedingt den schon während der Kupplung auftretenden starken Ammoniakgeruch.

Das von *A. Zinke*, *G. Zigeuner* und *G. Weiß*¹⁰ in seiner Konstitution sichergestellte 4,4',4''-Trioxo-3,5-3',5'-3'',5''-hexamethyltribenzylamin wurde durch Benzoldiazoniumchlorid in 4-Oxy-3,5-dimethylazobenzol, Formaldehyd und Ammoniak gespalten.

¹⁰ Mh. Chem. 80, 160 (1949).

Durch Umsetzung des 2-Oxy-3,5-dimethylbenzylamins mit Formaldehyd und 2,4-Xylenol konnte das 2,2'-Dioxy-3,5-3',5'-tetramethyldibenzylamin erhalten werden, welches bei Zugabe von p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid intensiv tiefrot kuppelte. Infolge der schlechten Laugenlöslichkeit des erwähnten Benzylamins wurde auf die weitere Ausarbeitung des Versuches verzichtet.

Nach G. Zigeuner und E. Ziegler¹¹ ist für die Reaktionsträgheit von p-Oxyphenylcarbonylverbindungen gegenüber Diazoniumsalzen die aufrichtende Tendenz und somit elektronenabziehende Wirkung der Carbonylgruppen von maßgebender Bedeutung. Eine Aufhebung dieser Effekte durch Bildung einer Anlagerungsverbindung an der Carbonylgruppe müßte die Kupplungsfähigkeit des Systems hervorrufen. Tatsächlich

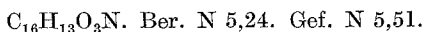


wird die Anlagerungsverbindung XX bei Einwirkung von p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid in 4-(4'-Nitrobenzolato)-phenol und Formanilid gespalten.

Experimenteller Teil.

1. 2-Methyl-5-phthalimidomethyl-phenol (I).

5 g Methylolphthalimid und 3,7 g o-Kresol wurden mit 25 ccm konz. HCl und 12 ccm Alkohol 4 Stdn. am Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach ungefähr 1 Std. begann sich ein Öl abzuscheiden, das nach dem Erkalten kristallin erstarrte. Die durch Anreiben und Umkristallisieren aus Alkohol erhaltenen Stäbchen schmolzen bei 167°.

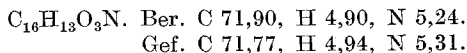


2. Kupplung von 2-Methyl-5-phthalimidomethyl-phenol (I). 4-(4'-Nitrobenzolato)-2-methyl-phenol (II).

Der bei Kupplung der Verbindung I mit p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid anfallende Azokörper II wurde mehrmals aus Trichloräthylen umkristallisiert und schmolz bei 201°; Mischschmp. mit 4-(4'-Nitrobenzolato)-2-methylphenol: 201°.

3. N-2-Oxy-5-methyl-benzyl-phthalimid (III).

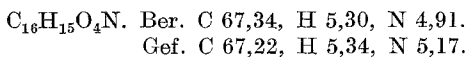
2 g Methylolphthalimid wurden mit 2,45 g p-Kresol (doppelt mol.) in 10 ccm konz. HCl 24 Stdn. bei 50° stehen gelassen. Die während der Reaktion entstandene Kristallmasse wurde mit wenig Alkohol angerieben und mehrmals aus verd. Alkohol umkristallisiert. Farblose Plättchen, Schmp. 137°.



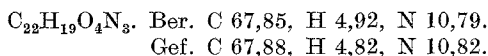
¹¹ Mh. Chem. 80, 359 (1949).

4. *N-2-Oxy-5-methyl-benzyl-phthalamidsäure (IV)*.

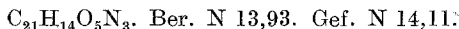
0,5 g Phthalamidomethyl-p-kresol III wurden in 10 ccm 5%iger wäßr. NaOH $\frac{1}{2}$ Std. zum Sieden erhitzt. Nach Ansäuern mit HCl schied sich die Verbindung IV kristallin ab. Farblose Balken aus Trichloräthylen bzw. verd. Alkohol. Schmp. 166°.

5. *2-Benzolazo-4-methyl-6-phthalamidomethyl-phenol (V)*.

1 g Phthalamidsäure IV wurde in 50 ccm 5%iger NaOH gelöst und mit der äquimol. Menge Benzoldiazoniumchloridlösung gekuppelt. Nach Ansäuern mit HCl kristallisierte der so gewonnene orangegelbe amorphe Niederschlag aus Trichloräthylen in feinen Nadeln. Schmp. 166°.

6. *Kupplung des 2-Phthalamidomethylphenols (VI)*.

Der Phthalamidokörper VI wurde mit der äquimol. Menge p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid gekuppelt und angesäuert, wobei sich der Azokörper VII kristallin abschied. Nadelbündel aus Nitrobenzol; Schmp. 220 bis 221°.



Die alkalische Lösung des Phthalamidokörpers VI färbte sich bei Zusatz von Chinonimidechlorid tief blaugrün.

7. *Kupplung des 1-Chloracetamidomethyl- β -naphthols (VIII)*.

1 g 1-Chloracetamidomethyl- β -naphthol (VIII) wurde in 25 ccm 5%iger NaOH gelöst und tropfenweise mit der äquimol. Menge Benzoldiazoniumchloridlösung versetzt. Die Kupplung trat augenblicklich unter Abscheidung eines ziegelroten, kristallinen Niederschlages ein. Prismatische Nadeln aus Alkohol; Schmp. 131°. Mischschmp. mit 1-Benzolazo- β -naphthol: 131°.

8. *Kupplung des 1-Aminomethyl- β -naphthols (IX)*.

1 g des nach *A. Einhorn*⁹ dargestellten Aminomethyl- β -naphthol-chlorhydrats (IX) wurde in 20 ccm Wasser gelöst, mit 25 ccm 5%iger NaOH versetzt und mit der äquimol. Menge Benzoldiazoniumchlorid gekuppelt. Der Azokörper kristallisierte aus Alkohol in rostbraun glänzenden Nadeln und schmolz bei 131°; Mischschmp. mit 1-Benzolazo- β -naphthol: 131°.

9. *2,4-Dimethyl-6-chloracetamidomethylphenol (X)*.

Die Verbindung X wurde in der unter Punkt 15 angegebenen Weise dargestellt. Nadeln aus Methylcyclohexan; Schmp. 116°.



Bei Kupplung der Verbindung X mit der äquimol. Menge Benzoldiazoniumchlorid schied sich das 2-Oxy-3,5-dimethylazobenzol kristallin ab. Dunkelrote Nadeln aus Alkohol; Schmp. 89°.

10. *2-Oxy-3,5-dimethylbenzylaminochlorhydrat (XI)*.

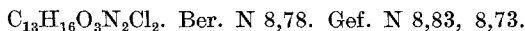
Das Chlorhydrat XI wurde durch Verseifung der Verbindung X mit alkohol. wäßr. HCl dargestellt. Farblose Nadeln; Schmp. 235° u. Zers.



Durch Kupplung der Verbindung XI mit Benzoldiazoniumchlorid wurde das 2-Oxy-3,5-dimethylazobenzol in quantitativer Ausbeute erhalten.

11. *2-Methyl-4,6-bis-(chloracetamidomethyl)-phenol (XII)*.

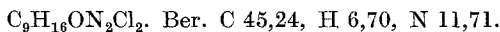
2 g o-Kresol wurden in 12 ccm mit HCl gesättigtem Alkohol gelöst, langsam mit der doppelt mol. Menge Methylolchloracetamid versetzt und nach 12 Stdn. Stehen auf Eis gegossen. Das zunächst ölige Reaktionsprodukt erstarrte nach einigen Stdn. kristallin, wurde mit Aceton angerieben und mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Nadeln; Schmp. 163 bis 164°.

12. *2-Methyl-4-(4'-nitrobenzolato)-6-chloracetamidomethylphenol (XIV)*.

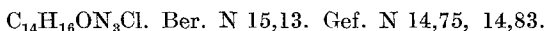
Bei Kupplung der Bis-chloracetamidomethylverbindung XII mit der äquimol. Menge p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid im alkalischen Medium wurde nach Ansäuern mit HCl der Azokörper XIV in braunroten Kristallen erhalten. Feine hellrote Kristalle aus Eisessig bzw. Trichloräthylen; Schmp. 216 bis 217°.

13. *Chlorhydrat des 2-Methyl-4,6-bis-(aminomethyl)-phenols (XIII)*.

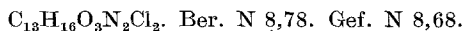
Die Verseifung der Verbindung XII wurde in der unter Punkt 17 angegebenen Weise durchgeführt. Feine Nadeln aus absol. Alkohol und Benzol. Verbindung verharzt bei 222° unter Braunrotfärbung.

14. *Chlorhydrat des 2-Aminomethyl-4-benzolazo-6-methyl-phenols (XV)*.

0,7 g Chlorhydrat XIII wurden in wenig Wasser gelöst, mit 100 ccm NaOH versetzt, mit der äquimol. Menge Benzoldiazoniumchlorid gekuppelt und unter Eiskühlung in überschüssige konz. HCl gegossen. Das ausgeschiedene Chlorhydrat des Azokörpers XV zeigte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser unter Zugabe von wenigen Tropfen konz. HCl einen Schmp. von 224 bis 225° u. Zers.

15. *4-Methyl-2,6-bis-(chloracetamidomethyl)-phenol (XVI)*.

2 g p-Kresol wurden in 12 ccm mit HCl gesättigtem Alkohol gelöst und langsam portionsweise mit der doppelt mol. Menge Methylolchloracetamid versetzt. Nach 12 Stdn. Stehen wurde auf Eis gegossen; das ölig anfallende Reaktionsprodukt erstarrte nach ungefähr $\frac{1}{2}$ Std. kristallin. Platten aus verd. Alkohol, Nadeln aus Benzol; Schmp. 160°.



16. *2-Benzolazo-4-methyl-6-chloracetamidomethyl-phenol (XVIII).*

Eine Lösung der Verbindung XVI in verd. NaOH kuppelte auf Zugabe der äquimol. Menge Benzoldiazoniumchlorid augenblicklich. Der Azokörper XVIII kristallisierte aus Alkohol in fächerförmig verwachsenen Nadeln. Schmp. 166,5°.

$C_{16}H_{16}O_2N_3Cl$. Ber. N 13,22. Gef. N 13,33.

17. *Chlorhydrat des 4-Methyl-2,6-bis-(aminomethyl)-phenols (XVII).*

0,4 g der Verbindung XVI wurden in 4 ccm Alkohol und 1 ccm konz. HCl 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, die klare Lösung abgekühlt und durch Durchleiten eines Luftstromes eingengt. Es schieden sich farblose verfilzte Nadeln ab, die mehrmals aus absol. Alkohol unter Zugabe von Benzol umkristallisiert wurden. Die Verbindung XVII sintert bei 205° unter Braunfärbung und verharzt allmählich bei weiterem Erhitzen.

$C_9H_{16}ON_2Cl_2$. Ber. N 11,71. Gef. N 11,72.

18. *Chlorhydrat des 2-Aminomethyl-4-methyl-6-benzolazophenols (XIX).*

1 g Chlorhydrat XVII wurde in 50 ccm 10%iger Lauge gelöst, mit der äquimol. Menge Benzoldiazoniumchloridlösung gekuppelt und unter Eiskühlung in überschüssige konz. HCl gegossen, wobei sich das Chlorhydrat des Azokörpers XIX in orangefarbenen Kristallen abschied. Feine goldfarbene Nadeln aus Wasser-Salzsäure. Schmp. 202° u. Zers.

$C_{14}H_{16}ON_3Cl$. Ber. N 15,13. Gef. N 15,04.

19. *Kupplung des 4,4',4''-Trioxy-3,5-3',5'-3'',5''-hexamethyltribenzylamins.*

Die alkalische Lösung des Tribenzylamins kuppelte augenblicklich. Durch Ansäuern, Umkristallisieren aus Essigsäure und Sublimieren im Vak. (Wasserstrahlpumpe) wurde das 4-Oxy-3,5-dimethylazobenzol in orangefarbenen Nadeln erhalten; Schmp. 95°.

20. *2,2'-Dioxy-3,5-3',5'-tetramethyl-dibenzylamin.*

0,5 g 2-Oxy-3,5-dimethyl-benzylamin wurden mit der 3fach mol. Menge 2,4-Dimethylphenol und 3 ccm 40%iger wäbr. Formaldehydlösung 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt, wobei sich ein gelbbraunes Öl abschied; nach Wasserdampfdistillation wurde ausgeäthert und die ätherische Lösung mit wenigen Tropfen konz. HCl versetzt. Das Chlorhydrat des 2,2'-Dioxy-3,5-3',5'-tetramethyldibenzylamins schied sich in farblosen Nadeln ab; Schmp. 182°; Mischschmp. mit einem nach *K. Hultsch*¹² dargestellten Präparat: 182°.

Eine alkalische Lösung des 2,2'-Dioxy-3,5-3',5'-tetramethyldibenzylamins kuppelte nach Zugabe von p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid tief dunkelrot.

21. *Kupplung der Verbindung XX.*

Eine alkalische Lösung der Verbindung XX wurde mit der äquimol. Menge p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid versetzt, wobei die Kupplung unter Tieftrotfärbung eintrat.

Als Spaltprodukte wurden das 4-(4'-Nitrobenzolazo)-phenol (Schmp. 213°) und das 2,4-Bis-(4'-nitrobenzolazo)-phenol (Schmp. 278°) isoliert.

¹² *K. Hultsch*, Ber. dtsch. chem. Ges. **82**, 16 (1949).