

Einwirkung aromatischer Diazoniumsalze auf ungesättigte Verbindungen.

Von

W. H. Brunner und J. Kustatscher.

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Innsbruck.
(Eingelangt am 13. Juli 1950. Vorgelegt in der Sitzung am 26. Okt. 1950.)

Von der Erkenntnis ausgehend, daß für die bisher bekannten Kupplungs- und Arylierungsreaktionen ungesättigter Verbindungen mit Diazoniumsalzen in erster Linie eine Polarisierung der Doppelbindung ausschlaggebend ist, wurde untersucht, ob die Polarisierung der Doppelbindung in α,β -Stellung zum Phenylkern ausreichend ist, um eine Umsetzung mit Diazoniumsalzen zu ermöglichen. Die Versuche haben bewiesen, daß dies der Fall ist.

H. Meerwein¹ führte die Kupplung aromatischer Diazoverbindungen mit Zimtsäure in mineralaurer Lösung durch, welche mit Natriumacetat gepuffert war, und erhielt Stilbene. Bei den Estern der Zimtsäure hingegen erfolgte eine Anlagerung der beim Zerfall der Diazoverbindungen auftretenden Radikale an die Doppelbindung. Als Nebenprodukte entstehen Halogenbenzole, bei Verwendung von Aceton Halogenaceton.

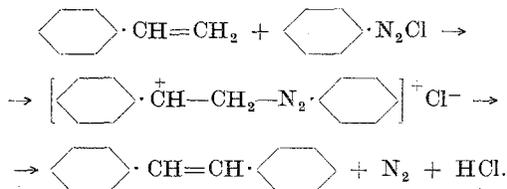
In der vorliegenden Arbeit wird nun untersucht, ob sich Styrol und dessen Derivate unter gleichen oder ähnlichen Versuchsbedingungen mit Diazoniumsalzen zu Stilbenen koppeln lassen. Die Versuche wurden ausgeführt mit Styrol, α,β -Dimethylstyrol und mit p-Methoxy- α,β -diäthylstyrol [3-Anisyl-hexylen-(3)] als ungesättigten Verbindungen und den Diazoniumsalzen des Anilins, p-Chloranilins, p-Nitranilins und p-Anisidins.

Die Ausbeute nimmt in Richtung der p-ständigen Substituenten des Diazoniumsalzes: $-\text{Cl}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{H}$, $-\text{OCH}_3$ ab, ebenfalls nimmt die Ausbeute mit zunehmender Größe des Substituenten an der Doppelbindung ab.

Was den Reaktionsmechanismus der Umsetzung aromatischer

¹ J. prakt. Chem. **152**, 237 (1939).

Diazoniumverbindungen mit Aryläthylenen betrifft, so kann man sich vorstellen, daß stickstoffhaltige Zwischenprodukte entstehen, die unter den gegebenen Versuchsbedingungen sehr instabil sind und den Stickstoff schnell abgeben. Dadurch könnte man eventuell die besonders bei Beginn der Kupplungsreaktion auftretende tiefrote Färbung erklären. Der erste Schritt würde also in einer Anlagerung des Diazoniumsalzes an die Doppelbindung bestehen, und zwar ist diese Anlagerung nach *Wizinger*² zugleich eine koordinative und eine ioneide:



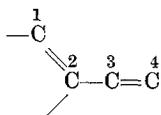
Durch den Einfluß des Benzolringes wird das α -ständige C-Atom positiviert, wodurch am negativen β -ständigen C-Atom die Anlagerung des Diazoniumkations erfolgt. Die β -ständigen Wasserstoffatome werden beweglich und es erfolgt leicht die Abspaltung des Protons. Ein Beweis für die Richtigkeit der Anschauung *Wizingers* über die Anlagerung des Diazoniumkations an die Doppelbindung ist die Kupplungsfähigkeit β -disubstituierter Äthylene, die solche tieffarbige Additionsverbindungen liefern können. Je positiver das α -C-Atom ist, um so leichter bildet sich das ioneide Zwischenprodukt und um so leichter erfolgt die Kupplung.

Dilthey und *Blankenburg*³ fanden ebenfalls, daß die Anlagerung des Diazoniumkations immer an einem negativierten C-Atom stattfindet. *Meerwein*⁴ nimmt an, daß die erste Stufe der Kupplungsreaktion in einem Zerfall des Diazoniumions in Stickstoff und Arylion besteht und durch die starke Polarisationswirkung der α, β -ungesättigten Carbonylverbindung begünstigt ist. Diese Polarisationswirkung kann, wie durch nachstehende Versuche gezeigt wird, auch durch Aryläthylene hervorgerufen werden, anscheinend aber in schwächerem Ausmaß, was man aus den durchwegs höheren Zerfallstemperaturen des Diazoniumsalzes gegenüber den *Meerweinschen* Versuchen schließen kann. Die Zerfallstemperatur der Diazoniumsalze wird durch unsymmetrische Aryläthylene bedeutend weniger herabgesetzt als durch α, β -ungesättigte Carbonylverbindungen. Nach *Meerwein* ist dieser Effekt um so größer, je größer die Polarisierbarkeit der Doppelbindung und die Polarität ist. Verwendet man als Maß für die Polarisierbarkeit die Molekularrefraktion, so ergibt sich für das konjugierte System

² Z. angew. Chem. **46**, 757 (1933).

³ J. prakt. Chem. **142**, 178 (1935).

⁴ J. prakt. Chem. **152**, 237 (1939).



nach den Regeln von *Brühl*⁵ infolge der hohen Exaltation der Molekularrefraktion + 1,27⁶ eine hohe Polarisierbarkeit. Erfolgt nun im konjugierten (siehe oben) System in C₁ C₄ eine seitliche Substitution, so nimmt die Exaltation um wenig ab; erfolgt zentrale Substitution in C₂ C₃, so nimmt die Exaltation sehr stark ab, womit auch die Polarisierbarkeit entsprechend kleiner erscheint. *Auwers*⁶ gibt für die Exaltation der molekularen Refraktion $D = E \cdot M_a$ folgende Werte an: Styrol + 1,27, α, β -Dimethylstyrol + 0,87, Äthyl- β -dimethylstyrol + 0,71. Stellt man dieser beobachteten Abnahme der Exaltationen die beobachteten Ausbeuten an Kupplungsprodukt mit jeweils gleichem Diazoniumsalz bei gleichen Versuchsbedingungen gegenüber, so sieht man, daß bei abnehmenden Werten der Exaltation auch die Ausbeuten an Kupplungsprodukten rasch abnehmen. Styrol: $E \cdot M_a = + 1,27$, Ausbeute 13%; α, β -Dimethylstyrol: $E \cdot M_a = + 0,87$, Ausbeute 2%; 3-Anisyl-hexylen-(3): $E \cdot M_a = + 0,581$, Ausbeute 0,8%. Die Exaltation für das 3-Anisyl-hexylen-(3) wurde von uns gemessen: Sdp. = 127 bis 130°; $d = 0,941$; $n_{20}^D = 1,525$. Ber. für C₁₃H₁₈O; $M_{20}^D = 59,809$. Gef. 60,390; $E \cdot M_a = + 0,581$.

Die Auffassung von *Meerwein*, daß das Diazoniumion in Arylion und Stickstoff zerfällt, vermag wohl am zwanglosesten den ersten Schritt der Reaktion zu erklären. Der Zerfall des Diazoniumsalzes, der bei normalen *Sandmeyerschen* Reaktionen bei verhältnismäßig hohen Temperaturen erfolgt, findet unter dem Einfluß stark polarer Reaktionspartner, polarer Lösungsmittel und nicht zuletzt durch katalytische Wirkung des CuCl₂ schon bei viel tieferer Temperatur statt. Das Kupferchlorid reagiert wahrscheinlich unter Bildung der Cuprichlorwasserstoffsäure⁷, wie bei der *Sandmeyerschen* Reaktion angenommen wird⁸.

Dem komplexen Ion (CuCl₄)²⁻ kann aber nach den schon vorhandenen Erfahrungen keine ausschlaggebende Rolle beim Zerfall des Diazoniumions zugeschrieben werden. *F. Gürtler*⁹ meldete im Jahre 1930 ein Patent an, in welchem die Arylierung von Chinonen mit Diazoniumsalzen in Gegenwart von Natriumacetat mit sehr guter Ausbeute beschrieben wird. Nach dem Verfahren der Patentschrift hat später *Kvalnes*¹⁰

⁵ *I. W. Brühl*, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 878 (1907).

⁶ *K. v. Auwers* und *A. Eisenlohr*, J. prakt. Chem. **84**, 32 (1909); **82**, 87 (1907).

⁷ *W. H. Brunner* und *H. Perger*, Mh. Chem. **79**, 187 (1948).

⁸ *H. H. Hodgson*, J. chem. Soc. London **1942**, 720.

⁹ *Frld.* **17**, 557 (1930).

¹⁰ *D. E. Kvalnes*, J. Amer. chem. Soc. **56**, 2478 (1934).

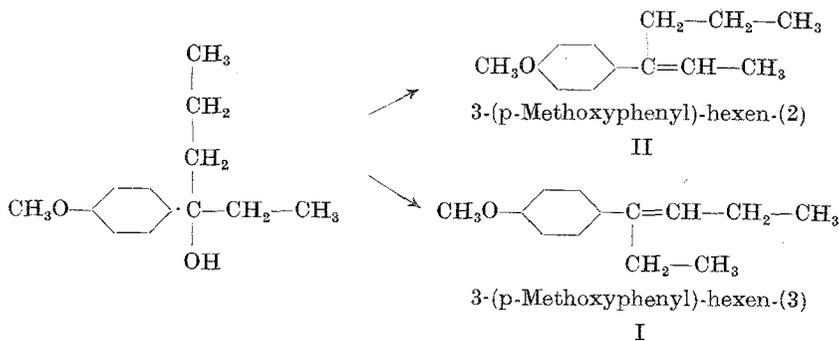
gearbeitet und dabei eine große Anzahl arylsubstituierter Benzochinone dargestellt. Besonders interessiert uns aus seiner Arbeit die Tatsache, daß das weniger reaktionsfähige Naphthochinon-(1,4) mit Benzoldiazoniumchlorid nicht mehr reagiert. Die Kupplung gelang jedoch bei Verwendung sogenannter „starker Diazoverbindungen“, so von p-Chlor-, p-Nitro- und p-Carboxy-benzoldiazoniumverbindungen, eine Tatsache, welche auch bei der vorliegenden Arbeit festgestellt wurde. Allerdings wirkte die p-Methoxy-Substitution ausgesprochen ungünstig.

Es wurden auch Versuche unternommen, die Reaktion in wasserfreiem Medium auszuführen. Die Ausbeuten waren nur unbedeutend höher.

Experimenteller Teil.

Das verwendete Styrol war mit 0,5% Hydrochinon stabilisiert. Das α,β -Dimethylstyrol [2-Phenyl-buten-(2)] wurde aus Aceton und Äthylmagnesiumbromid nach der Vorschrift von Klages¹¹ mit einer Ausbeute von 65% dargestellt. Die Darstellung des p-Methoxy- α,β -diäthylstyrols erfolgte nach der für α,β -Dimethylstyrol von Klages angegebenen Vorschrift aus p-Methoxypropiophenon und Propylmagnesiumbromid.

9,72 g Mg-Späne wurden mit 70 ccm Äther bedeckt. Dazu wurden 49,2 g (0,4 Mol) n-Propylbromid, in 80 ccm Äther gelöst, zugegeben. Nach erfolgter Bildung der Grignardschen Verbindung wurden unter guter Eiskühlung 32,8 g (0,2 Mol) p-Methoxypropiophenon langsam zugegeben, wobei die Reaktion sehr lebhaft verlief. Nach 12stünd. Stehen wurde der Äther abdestilliert und der sirupöse Rückstand 5 Stdn. am siedenden Wasserbad erwärmt. Anschließend wurde unter guter Kühlung mit Eiswasser und verd. Schwefelsäure zersetzt, bis die Flüssigkeit schwach sauer war. Das abgeschiedene Öl wurde im Scheidetrichter abgetrennt, mit Natriumcarbonat und hernach mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Öl wurde 2mal bei 15 mm destilliert. Es wurden 27 g eines leicht gelblichen Öles vom Sdp. 127 bis 130° erhalten. Ausbeute 71% d. Th. $n_{20}^D = 1,5255$. Das Produkt ist identisch mit der von Smith¹² aus 3-(p-Methoxyphenyl)-hexanol-(3) durch Wasserabspaltung hergestellten Verbindung.



¹¹ A. Klages, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 2641 (1902).

¹² J. Smith, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3083 (1939).

Da *Smith* keine Angaben über die Lage der Doppelbindung macht, wurde eine Oxydation vorgenommen, um aufzuklären, welche der beiden möglichen Verbindungen sich bei der Wasserabspaltung aus dem tertiären Alkohol gebildet hat.

Die Oxydation wurde mit Kaliumpermanganat, wie *Klages*¹¹ angegeben hat, durchgeführt. 2 g des Öles wurden mit einer Lösung von 5 g Kaliumpermanganat in 200 ccm Wasser und 50 ccm 20%iger Schwefelsäure 5 Stdn. lang geschüttelt; es schied sich ein Öl ab, welches mit Wasserdampf destilliert wurde. Es wurde im Scheidetrichter getrennt und nach dem Trocknen mit Natriumsulfat bei Atmosphärendruck destilliert. Das so erhaltene Produkt hatte einen Sdp. von 272 bis 273° und erstarrte unter Eiskühlung zu einer festen Masse, die einen Schmp. von 26 bis 27° hatte. Es liegt also die Verbindung I vor. Würde die Verbindung II vorliegen, dann müßte bei der Oxydation das bei 275° siedende, aber nicht erstarrende p-Methoxybutyrophenon entstehen. Ein Mischschmp. mit p-Methoxypropiofenon¹³ (Schmp. 27°) zeigte keine Depression.

Umsetzung von Benzoldiazoniumchlorid mit Styrol.

5,2 g Styrol (0,05 Mol) wurden in 40 ccm Aceton gelöst und darin 8 g Natriumacetat suspendiert. Diese Lösung wurde unter starkem Rühren auf 0° abgekühlt und mit einer Diazolösung versetzt, welche aus 4,7 g Anilin hergestellt war. Nach der Zugabe von 1 g Cuprichlorid wurde langsam erwärmt, worauf bei 20° die Stickstoffentwicklung einsetzte. Die Reaktion verlief 12 Stdn. lang bei 35 bis 40°, da erst bei dieser Temp. eine rege N₂-Entwicklung stattfand. Nach 12 Stdn. war das Diazoniumsalz noch nicht vollständig umgesetzt. Nach 1 Stünd. Erwärmen auf 50° war die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wurde der Wasserdampfdestillation unterworfen, wobei bis auf 0,4 g eines Harzes alles überging. Das mit Äther aufgenommene Öl wurde bei 15 mm destilliert, der über 100° siedende Anteil nochmals bei 139 bis 141° und 15 mm rektifiziert. Neben diesem öligen Anteil sublimiert noch eine feste Substanz. Die ölige Substanz wurde mit einer minimalen Menge Jod in eine feste Substanz umgelagert. Diese kristallisiert aus Alkohol; Schmp. 123 bis 124°. Die Ausbeute betrug 23%. Das Verhältnis der beiden stereoisomeren Stilbene war: 90% ölige cis-Form und 10% feste trans-Form. Eine genaue Bestimmung der beiden Formen war deshalb schwierig, da sich die ölige cis-Form bei der Destillation teilweise in die feste trans-Form umlagert, andererseits die trans-Form leicht sublimiert. Die Umlagerung gelingt vollständig, wenn man 4 Tage bei 12 mm auf 75° erwärmt. Zur Charakterisierung wurde das Stilben in das Dibromid (Schmp. 237° nach der Vorschrift von *Forst* und *Zinke*¹⁴) übergeführt.

Umsetzung von Diazo-p-anisidin mit Styrol.

5,2 g Styrol wurden in der gleichen Weise wie beim Benzoldiazoniumsalz mit dem Diazotat aus 6,1 g p-Anisidin unter Zugabe von 1 g Cuprichlorid umgesetzt. Die N₂-Entwicklung begann erst bei 30° und wurde bei 45° lebhaft. Nach 8 Stünd. Erwärmen auf 40 bis 45° war sie beendet. Bei der Wasserdampfdestillation gingen wenig flüchtige Anteile über. Es konnte im Destillat p-Chloranisol nachgewiesen werden (Schmp. 198°). Der Rückstand wurde ausgeäthert, nachdem die Flüssigkeit mit Salzsäure deutlich

¹³ *A. Mailhe*, Bull. Soc. chim. France (4) 15, 326 (1914).

¹⁴ *C. Forst* und *Th. Zinke*, Liebigs Ann. Chem. 182, 261 (1876).

sauer gestellt war. Das resultierende Öl wurde der Destillation unterworfen. Sdp.₁₅ 142 bis 145°. Es wurde 1 g eines gelblichen Öles erhalten, welches die labile Form des p-Methoxystilbens war. Im Laufe einer Woche erstarrt das Öl zu einer kristallinen Masse, aus der durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Eisessig reine farblose Kristalle von p-Methoxystilben erhalten wurden. Schmp. 132 bis 133° uncorr. Lit. Schmp. 135°¹⁵. Läßt man den Rückstand der Wasserdampfdestillation 4 Tage stehen, so erhält man direkt das p-Methoxystilben in weißen Blättchen von obigem Schmp. Ausbeute 13% d. Th. Das daraus nach der Vorschrift von *Walther* und *Wetzlich*¹⁶ dargestellte Dibromid zeigte den Schmp. 177°.

Umsetzung von Diazo-p-nitranilin mit Styrol.

6,9 g (0,05 Mol) fein zerriebenes p-Nitranilin wurden in 14 g 33%iger Salzsäure gelöst und mit 5 g Wasser versetzt. Unter Zugabe von 15 g Eis wurden 3,5 g Natriumnitrit, gelöst in 5 g Wasser, auf einmal zugegeben. Die klare Diazolösung wurde dann wie beim Benzoldiazoniumchlorid verarbeitet. Auf Zugabe von 1 g Cuprichlorid trat rasch eine N₂-Entwicklung ein. Die deutliche Wärmetönung wurde durch Außenkühlung beseitigt. Nach 1½ Stdn. bei 25° war die Reaktion beendet. Bei der Wasserdampfdestillation geht Aceton und Dichloraceton über, zurück bleibt ein zähes rotes Öl, welches isoliert und einer Vakuumdestillation unterworfen wurde. Bei 9 mm ging bei 115° ein gelbliches Öl über, welches durch normale *Sandmeyer*-Reaktion entstandenes p-Nitrochlorbenzol war. Schmp. 83°. 0,9 g = 14% d. Th. Bei 9 mm und 170° verwandelte sich das Öl in eine feste Masse. Es ist in Analogie zu den früheren Versuchen anzunehmen, daß hier die bisher noch nicht beschriebene Umwandlung der labilen flüssigen Form des Nitrostilbens in die feste kristalline Form erfolgte. Diese Masse wurde dann mit Benzin (Sdp. 90 bis 150°) extrahiert. p-Nitrostilben geht in Lösung und scheidet sich als gelbe Kristalle ab. Diese zeigten nach Umkristallisieren aus 70%igem Alkohol einen Schmp. von 155°. Ausbeute 32%. Zur Charakterisierung wurde das Dibromid nach *Pfeiffer*¹⁷ dargestellt. Schmp. 198°.

Umsetzung von Diazo-p-chloranilin mit Styrol.

20,8 g (0,2 Mol) Styrol wurden in 85 ccm Aceton gelöst, darin 20 g Natriumacetat suspendiert und bei 0° mit einer Diazolösung aus 25,5 g p-Chloranilin versetzt. Unter starkem Rühren setzte sofort die N₂-Entwicklung ein. Nach Zugabe von 3 g Cuprichlorid wurde die N₂-Entwicklung noch lebhafter. Nach 2 Stdn. bei 0° wurde allmählich auf 25° erwärmt, ohne daß weitere N₂-Entwicklung bemerkbar war. Wie durch Kupplungsreaktion nachweisbar war, ist die Zersetzung schon bei 0° vollständig. Nach Abtreiben des Acetons mit Wasserdampf wurde mit Salzsäure angesäuert. Es hinterbleibt eine poröse rote Masse, welche der Vakuumsublimation unterworfen wurde. Es sublimiert bei 15 mm bei 70° in dicken weißen Nebeln das p-Chlorstilben über. Aus Alkohol oder Eisessig wurde das Produkt von einem Schmp. von 127,5 bis 128° erhalten. Ausbeute 18 g, 41% d. Th. Das Dibromid schmilzt bei 190°¹⁸.

¹⁵ *L. Störmer*, Liebigs Ann. Chem. **409**, 33 (1915).

¹⁶ *R. v. Walther* und *A. Wetzlich*, J. prakt. Chem. **61**, 176 (1900).

¹⁷ *P. Pfeiffer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 1109 (1911).

¹⁸ *R. Anschütz*, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 1322 (1927).

Umsetzung von Benzoldiazoniumchlorid mit α,β -Dimethylstyrol.

6,6 g 2-Phenyl-buten-(2) wurden in 35 ccm Aceton, 9 g Natriumacetat bei 0° mit Diazolösung aus 0,05 Mol Anilin versetzt. Nach Zugabe von 1 g Cuprichlorid setzte die N₂-Entwicklung bei 20° ein. Die Reaktion verlief 2 Stdn. bei 25°. Die flüchtigen Produkte, wie Aceton, Chloracetone, Chlorbenzol, wurden mit Wasserdampf abgetrieben. Der Rückstand war dunkel gefärbt und wurde chromatographisch in ätherischer Lösung mit Aluminiumoxyd (*Brockmann*) getrennt. Aus Petroläther erhält man ein Produkt vom Schmp. 102 bis 103°. Ausbeute 0,8 g, 13% d. Th. Das Dibromid schmilzt bei 144°¹⁹.

Umsetzung mit Diazo-p-nitranilin und α,β -Dimethylstyrol.

6,6 g α,β -Dimethylstyrol wurden in 40 ccm Aceton mit 8 g Natriumacetat und 2 g Cuprichlorid versetzt. Die Diazolösung aus 0,05 Mol p-Nitranilin wurde bei 10° zugegeben. Die N₂-Entwicklung setzt sofort ein. Nach 1½ Stdn. bei 15 bis 20° war die Reaktion beendet. Nach der Wasserdampfdestillation wurde angesäuert und ausgeäthert. Es wurden 10 g Öl erhalten, welche im Vakuum destilliert wurden. Bei 14 mm geht bei 80° unverändertes α,β -Dimethylstyrol über. Der Rückstand erstarrt allmählich und läßt sich aus Eisessig umkristallisieren. Schmp. 116°. Ausbeute 4,5 g, das sind 36% d. Th. Die Substanz ist bisher nicht dargestellt worden.

Ber. C 75,80, H 6,07, N 5,60. Gef. C 75,01, H 5,92, N 5,52.

Umsetzung von Diazo-p-anisidin mit α,β -Dimethylstyrol.

6,6 g α,β -Dimethylstyrol wurden in 35 ccm Aceton gelöst und mit 9 g Natriumacetat und 1 g Cuprichlorid versetzt. Bei 0° wurde 0,05 Mol diazotiertes p-Anisidin zugegeben. Die N₂-Entwicklung setzt bei 30° ein. Nach 10 Stdn. bei 35 bis 45° ist die Reaktion beendet. Nach der Wasserdampfdestillation wurde ausgeäthert. Durch chromatographische Trennung über Aluminiumoxyd mit Äther und Benzol als Lösungsmittel konnte eine amorphe weiße Masse erhalten werden. Die Methoxylbestimmung nach *Zeisel* ergab 13,20% Methoxyl (ber. für 2-Phenyl-3-anisyl-buten 13,56%). Es ist anzunehmen, daß eine polymere Form vorliegt.

Umsetzung von α,β -Diäthyl-p-methoxystyrol mit Diazo-p-anisidin.

9,4 g p-Methoxy- α,β -diäthylstyrol wurden in 35 ccm Aceton gelöst, darin wurden 9 g Natriumacetat suspendiert und 2 g Cuprichlorid zugegeben. Die Diazolösung wurde zulaufen lassen und das Gemisch auf 35° erwärmt. Bei 35 bis 40° ist die Reaktion in 4 Stdn. beendet. Nach der Wasserdampfdestillation wurde der Rückstand mit Äther als Lösungsmittel chromatographiert. Ein festes, schwach gelbliches Produkt wurde erhalten, welches bei 3 mm bei 210° destilliert werden kann. Aus Alkohol (70%ig) und Benzin erhält man weiße Kristalle vom Schmp. 123°²⁰. Ausbeute 80 mg. Dimethyläther des Diäthylstilböstrols.

Diese Substanz wurde in Eisessiglösung mit Palladiumkohle hydriert. Die Wasserstoffaufnahme entspricht der Theorie. Man erhält Kristalle vom Schmp. 145°²¹.

Herr Prof. Dr. *Bretschneider* und Herrn Dr. *Perger* danken wir für das Interesse, welches sie dieser Arbeit entgegengebracht haben.

¹⁹ *H. Stobbe* und *G. Posnjak*, Liebigs Ann. Chem. **371**, 302 (1909).

²⁰ *E. C. Dodds*, Nature (London) **142**, 212 (1938).

²¹ *F. Wessely* und Mitarbeiter, Naturwiss. **27**, 131 (1939).