

Spaltungen mittels Diazoniumverbindungen.

XIII. Mitteilung: Über Phenolderivate.

Von

E. Ziegler und G. Snatzke.

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

(Eingelangt am 14. Jan. 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 29. Jan. 1953.)

Es wird das Verhalten weiterer phenolischer Stoffe gegenüber Kupplungskomponenten untersucht und damit „die Theorie der fördernden Wirkung der β -ständigen Heteroatome“ ausgebaut.

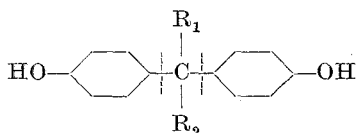
Es sind verschiedene Phenolderivate¹ bekannt, die einer Spaltung durch Diazoniumverbindungen unter Eliminierung von Atomgruppen unterliegen. Als für den Ablauf dieser Reaktion notwendig erwies sich das Vorhandensein einer Seitenkette mit einem β -ständigen Heteroatom, das die durch Kerneffekte bedingte Lockerung der C—C-Bindung (bzw. C—Hg, C—S, C—N) unterstützt. An Stelle der Heteroatome können aber auch die phenolischen Hydroxyle über den elektronenleitenden Kern zur Wirkung kommen. Dadurch wird die an und für sich feste C—C-Bindung im Augenblick der Reaktion so weitgehend polarisiert, daß die Voraussetzungen für einen erfolgreichen Angriff des Diazokations gegeben sind.

Die Phenole löst man, soweit nicht anders angegeben, in der zum Lösen notwendigen 5%igen wäßrigen Natronlauge und kuppelt bei 0°. Zur Aufrechterhaltung der Alkalität während der Reaktion wird gleichzeitig soviel Natronlauge zugegeben, als der überschüssigen freien Säure der Diazolösung entspricht.

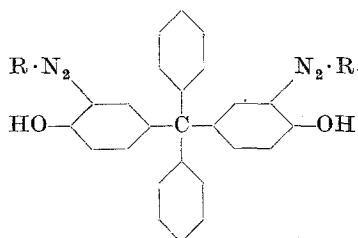
4-Oxy-benzhydrol und 4,4'-Dioxy-diphenyldimethylmethan werden durch Benzoldiazoniumchlorid (Bz) leicht in 4-Oxy-azobenzol und in Benzaldehyd bzw. Aceton zerlegt. Das gleiche Verhalten zeigen diese Stoffe, wie schon früher¹ nachgewiesen werden konnte, gegenüber p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid (pN).

¹ E. Ziegler, Österr. Chem.-Ztg. **53**, 31 (1952). Zusammenfassender Bericht.

Leukobenzaurin (I) und Leukaurin (II) verhalten sich erwartungsgemäß Bz gegenüber analog den Dioxy-diphenylmethanen¹. Ersteres zerfällt dabei in Oxy-azobenzol und Benzaldehyd, letzteres gibt als zweites Spaltstück p-Oxybenzaldehyd.



- I $R_1 = H, R_2 = -C_6H_5$
 II $R_1 = H, R_2 = -C_6H_4 \cdot OH (p)$
 III $R_1 = -CH_3, R_2 = -C_6H_5$
 IV $R_1 = R_2 = -C_6H_5$



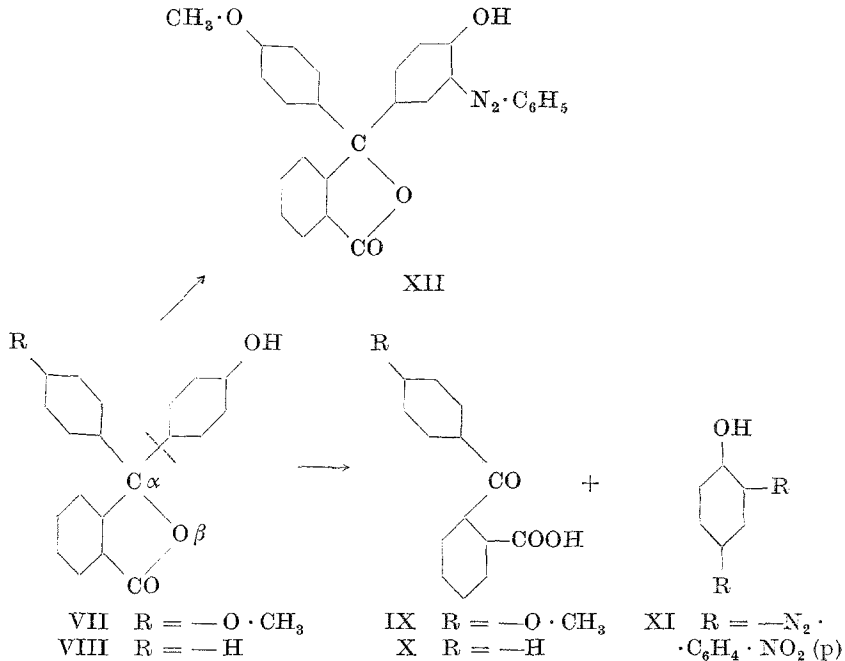
- V $R = -C_6H_5$
 VI $R = -C_6H_4 \cdot NO_2 (p)$

Wird noch das letzte H-Atom an der Brücke durch eine CH_3 -Gruppe ersetzt, so nimmt das Kupplungsvermögen dieses Systems stark ab. pN reagiert zwar noch mit Diphenylacetophenon (III) unter Bildung von 2,4-Bis-(4'-nitrobenzolo)-phenol und Acetophenon, aber die Ausbeute ist relativ gering. Bz spaltet dagegen nicht mehr. Am 4,4'-Dioxy-tetraphenylmethan ist schließlich keine Spaltbarkeit mehr festzustellen, dafür aber entstehen mit Bz wie auch pN in guter Ausbeute die Kernkupplungsprodukte V und VI. Das Ausbleiben einer Spaltreaktion kann hier auf eine sterische Hinderung zurückgeführt werden, da, wie eine Modellbetrachtung mit *Stuart-Kalotten* anschaulich macht, die 4 Phenylreste das Zentralatom und seine nächste Umgebung so vollkommen abschirmen, daß eine Annäherung des Diazokations unmöglich scheint.

Daß dieser Effekt nicht für die in Gegenwart der vierfach molaren Menge Natronlauge mit Bz erfolgende Kernkupplungsreaktion des Phenolphthaleins² verantwortlich gemacht werden kann, geht aus der Spaltbarkeit dieses Phthaleins in einem pH-Bereich bis etwa 11,5 hervor. Auch im Beisein von viel Lauge erfolgt eine teilweise Sprengung des Moleküls. pN spaltet das Phenolphthalein sogar quantitativ unter allen Bedingungen im alkalischen Milieu. Dies trifft bezüglich des pN ebenso für den Phenolphthalein-monomethyläther (VII) und für das p-Oxy-diphenylphthalid (VIII) zu. Als Spaltprodukte entstehen die p-Methoxybenzoylbenzoesäure (IX) bzw. Benzoylbenzoesäure (X) und 2,4-Bis-

² E. Ziegler und H. Toppler, *Scient. Pharmaceut.* 19, 21 (1951).

(4'-nitrobenzolato)-phenol (XI). Bz kuppelt dagegen VII im Kern (XII), während VIII mit dieser Komponente nur ein zersetzliches amorphes Produkt gibt.



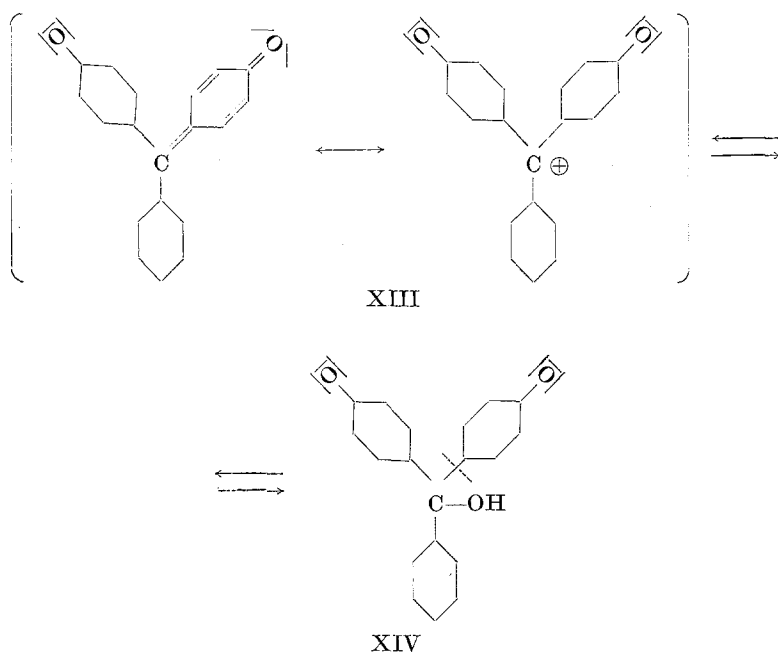
Da, wie schon in einer früheren Arbeit bewiesen werden konnte, 4-Oxy-4'-methoxy-diphenylmethan³ nur eine Kernkupplung, aber niemals eine Sprengung des Moleküls durch Diazoniumsalze erfährt, muß die Neigung der Verbindungen VII und VIII zur Spaltung durch das zum Phenolring β -ständige Sauerstoffatom verursacht sein. Die Wirkung dieses esterartig gebundenen Sauerstoffes (Lacton) wird über das Brückenkohlenstoffatom hinweg allerdings so gering sein, daß wohl nur noch pN eine Spaltung zu erzwingen vermag, während Bz eindeutig (nur bei VII) mit dem Phenolkern reagiert. Allerdings wären noch die durch Öffnung des Lactonringes entstehenden Carbinole hinsichtlich der Spaltbarkeit in Betracht zu ziehen. Ihre Existenz ist aber nicht sehr wahrscheinlich, denn sie müßten, wie das Beispiel des 4-Oxy-benzhydrols zeigt, durch Bz leicht spaltbar sein.

Im Zusammenhang mit der Chemie des Phenolphthaleins schien uns auch das Benzaurin (XIII) und das Aurin interessant. Das Aurin verhält sich, wie schon in einer früheren Arbeit⁴ festgestellt worden ist,

³ E. Ziegler, G. Zigeuner und F. Zeisler, *Scient. Pharmaceut.* **17**, 37 (1949).

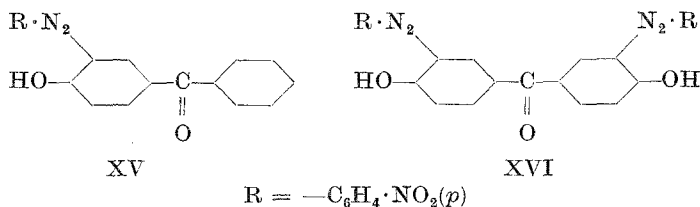
⁴ E. Ziegler und G. Zigeuner, *Scient. Pharmaceut.* **17**, 113 (1949).

Kupplungsreagenzien gegenüber völlig indifferent. Anders sind jedoch die Verhältnisse beim Benzaurin. Es wird nämlich durch pN glatt gespalten, während eine Sprengung des Moleküls mit Bz erst nach Verblässen der ursprünglich intensiv violett gefärbten, alkalischen Lösung erfolgt. Im letzteren Falle liegt demnach bestimmt das Carbinol XIV vor. Ob nun bei der Kupplung mit pN tatsächlich das Farbsalz XIII oder auf Grund der Einstellung eines Gleichgewichtes ebenfalls das Carbinol XIV erfaßt wird, läßt sich derzeit nicht eindeutig sagen.

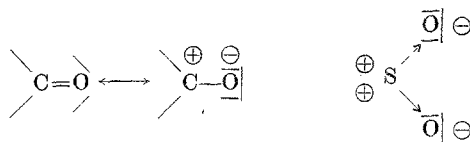


Die Stabilität eines phenolischen Systems gegenüber Diazoniumverbindungen wird durch die Anwesenheit einer Carbonylgruppe stark erhöht, wie aus früheren Untersuchungen am 4-Oxy- und 4,4'-Dioxybenzophenon⁵ hervorgeht. Solche Verbindungen unterliegen nämlich nicht einer Spaltung durch Diazoniumsalze. Die damals ausgesprochene Meinung, daß sie auch einer Kernkupplung nicht zugänglich seien, hat sich allerdings als irrig erwiesen, denn in Gegenwart geringer Laugenmengen tritt mit pN, wenn auch nicht in besonderem Maße, Kernkupplung unter Bildung der Azofarbstoffe XV bzw. XVI ein. Bei Erhöhung der Laugenkonzentration unterbleibt aber tatsächlich auch diese Reaktion.

⁵ G. Zigeuner und E. Ziegler, Mh. Chem. 80, 359 (1949).



Das Nichteintreten einer Spaltung bei Oxy-benzophenon wurde, wie beim Aurin, mit der Positivierung des Brückenatoms, hervorgerufen durch die Aufrichtung der Carbonylgruppe, erklärt. Diese Auffassung fand durch Ultraviolett-Absorptionsmessungen⁶, die keine Carbonylbande in 4,4'-Dioxybenzophenon erkennen ließ, ihre Bestätigung. Es ist nun wohl so, daß der Grad der Positivierung des Brückenkohlenstoff-



atoms von der Hydroxylionenkonzentration abhängt und ein Ansteigen derselben eine völlige Indifferenz der Oxybenzophenone gegenüber Kupplungsreagenzien bedingt. Das 4,4'-Dioxy-3,3'-dimethyl-diphenylsulfon⁷ bleibt jedoch, wie wir nochmals überprüft haben, beim Behandeln mit Diazoniumsalzen unter allen Bedingungen unberührt. Das Schwefelatom ist in diesem Falle infolge seines semipolaren Bindungszustandes so positiviert, daß auch die Möglichkeit einer Kernkupplung völlig unterdrückt scheint.

In welche Richtung die Reaktion gelenkt wird, hängt somit vom Grad der Positivierung des Brückenatoms ab. Im Phenolphthalein (in Gegenwart der 4fach mol. Menge 5%iger NaOH) ist er relativ so gering, daß mit Bz noch eine Kernkupplungsreaktion eintreten kann. pN, das ein kräftiger wirkendes Reagens ist, überwindet diesen Widerstand unter Sprengung des Moleküls. Oxy-benzophenone zeigen ein extremeres Verhalten, denn selbst pN vermag eine Spaltung des Moleküls nicht zu erzwingen. Die mit pN in geringem Maße feststellbare Kernkupplungsfähigkeit geht mit steigendem pH, das wieder eine Erhöhung der Positivierung bedingt, gänzlich verloren. Aurin bzw. 4,4'-Dioxy-3,3'-dimethyldiphenylsulfon sind einer Kupplung überhaupt nicht zugänglich. Die Positivierung des Brückenatoms ist bereits so groß, daß es im Augenblick der Annäherung eines Diazokations auch nicht mehr zur Ausbildung einer o-chinoliden Struktur kommen kann, da das System in die Form XVII b ausweicht.

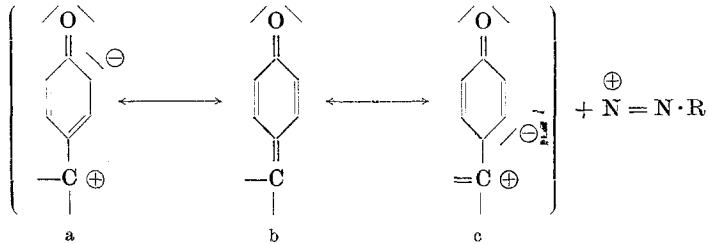
Aufschlußreich waren noch Versuche mit dem 1,1,2,2-Tetra-(4-oxyphenyl)-äthan (XVIII) bzw. seinem Oktamethylderivat⁸ XIX. Man

⁶ E. Schauenstein und E. Ziegler, Mh. Chem. 83, 95 (1952).

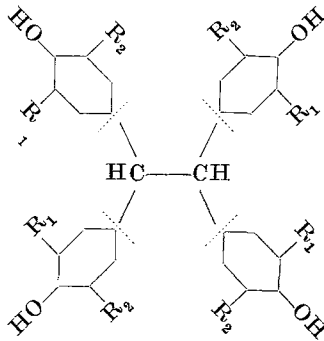
⁷ E. Ziegler und G. Zigeuner, Mh. Chem. 82, 238 (1951).

⁸ E. Ziegler, W. Kaufmann und N. Kreisel, Mh. Chem. 83, 1274 (1952).

kann nämlich diese Verbindungen einerseits als Abkömmlinge des Methans, andererseits als die des Äthans betrachten.



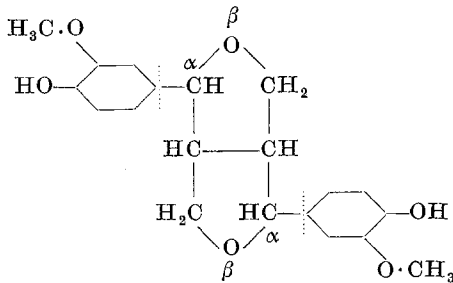
XVII



XVIII $R_1 = R_2 = -H$

XIX $R_1 = R_2 = -CH_3$

XX $R_1 = H, R_2 = -N_2 \cdot C_6H_4 \cdot NO_2 (p)$



XXI

XVIII weicht interessanterweise einer Spaltung aus und kuppelt mit pN im Kern (XX); es verhält sich also wie ein Äthanderivat. XIX aber wird durch pN in 2,6-Dimethyl-4-oxy-4'-nitroazobenzol und voraussichtlich Glyoxal zerlegt. Wenn Spaltung eintreten soll, muß

also die Zahl der Brückenatome eine ungerade sein. So wird es verständlich, daß z. B. 4,4'-Dioxy-diphenyl bzw. 4,4'-Dioxy-stilben einer Spaltung durch Kupplungskomponenten nicht zugänglich sind.

Abschließend sei noch erwähnt, daß die Abspregung der Guajacolkerne aus dem Pinoresinol (XXI) durch pN (derzeit in Ausarbeitung) einerseits die von E. Ziegler¹ aufgestellte „Theorie der fördernden Wirkung der β -ständigen Heteroatome“ stützt und andererseits die für diese Verbindung von H. Erdtmann⁹ vorgeschlagene Konstitutionsformel der Wirklichkeit entspricht.

Experimenteller Teil.

1. 4-Oxy-benzhydrol mit Bz.

0,01 Mol 4-Oxy-benzhydrol werden in 0,08 Mol Natronlauge (5%ig) gelöst und mit 0,011 Mol Bz gekuppelt. Beim Ansäuern mit 2 n HCl fallen Kristalle an; die nach Anreiben mit Chloroform aus Benzol kristallisieren und einen Schmp. von 153° zeigen. Sie sind mit 4-Oxyazobenzol identisch.

Aus dem Kupplungsfiltrat kann der Benzaldehyd als Benzaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 235° gefällt werden.

2. 4,4'-Dioxy-diphenyl-dimethylmethan mit Bz.

Die unter analogen Bedingungen verlaufende Reaktion des Diphenolacetons mit Bz gibt in 100%iger Ausbeute 4-Oxy-azobenzol vom Schmp. 153 bis 154° und Aceton, das im Filtrat mittels der Liebenschen Jodoformreaktion nachgewiesen wird.

3. Leukobenzaurin (I) mit Bz.

0,0025 Mol I werden in 0,02 Mol NaOH gelöst und mit 0,0055 Mol Bz umgesetzt. Das aus der dunkelrot gefärbten Lösung anfallende Rohprodukt kristallisiert nach Anreiben mit Chloroform aus 40%iger Essigsäure oder Benzol. Dieses so gewonnene Oxy-azobenzol schmilzt bei 154°. Ausbeute quantitativ. Im Filtrat findet sich Benzaldehyd vor.

4. Leukaurin (II) mit Bz.

0,005 Mol II, 0,05 Mol NaOH und 0,015 Mol Bz geben ein größtenteils kristallines Rohprodukt. Dieses wird in heißem Chloroform gelöst und das nach längerem Stehen sich abscheidende Kristallisat aus Eisessig-H₂O weiter gereinigt. Das auf diesem Weg erhaltene 4-Oxy-azobenzol schmilzt bei 153°.

Aus der CHCl₃-Mutterlauge erhält man den 4-Oxy-benzaldehyd, der nach seiner Reinigung einen Schmp. von 115° zeigt.

5. Diphenyl-acetophenon (III) mit pN.

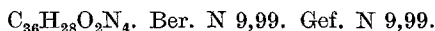
0,01 Mol III und 0,021 Mol pN in 0,08 Mol NaOH liefern ein Produkt, das nach dem Kristallisieren aus Nitrobenzol wenig 2,4-Bis-(p-nitrobenzolazo)-phenol (XI) gibt. Schmp. und Mischschmp. liegen bei 275 bis 276°.

6. 4,4'-Dioxy-tetraphenylmethan (IV).

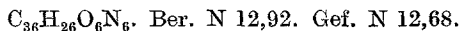
a) Mit Bz: 0,01 Mol IV werden in 0,1 Mol NaOH gelöst und mit 0,022 Mol Bz versetzt. Nach dem Ansäuern und Trocknen wird das 5,6 g schwere, orangefarbene Pulver mit 20 ccm Essigester angerieben, wobei es unter Kristallbildung erstarrt. Nach der Extraktion dieses Rohproduktes mit Essigester

⁹ Chem. Zbl. 1937 I, 896.

aus dem Soxhlet erhält man 3,5 g (= 64%) an reinem Kupplungsprodukt, das aus viel Eisessig in orangeroten Nadeln anfällt. Es ist in Alkohol sehr schwer, in Benzol und Chlorbenzol etwas leichter löslich, in wäbr. NaOH dagegen kaum. Alkohol. Lauge löst mit dunkelroter, konz. H_2SO_4 mit orangeroter Farbe. Der Schmp. des *3,3'-Bis-(benzolazo)-4,4'-dioxy-tetra-phenyl-methans* (V) liegt bei 224 bis 226°.



b) Mit *pN*: Die wie unter 6 a mit 0,021 Mol *pN* ausgeführte Kupplung ergibt 6,0 g rohes Dikupplungsprodukt VI. Beim kurzen Erhitzen in 100 cem Alkohol wird es kristallin. Aus Nitrobenzol erhält man orangerote, sechseckige, dünne Plättchen vom Schmp. 304 bis 305°. Ausbeute 5,12 g = 80%. *3,3'-Bis-(p-nitrobenzolazo)-4,4'-dioxytetraphenylmethan* (VI) ist in den üblichen Lösungsmitteln schwer löslich, wäbr. NaOH nimmt fast nichts auf. Alkohol. Lauge löst tiefviolett, konz. H_2SO_4 orangerot.

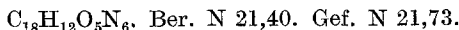


7. Phenolphthaleinmonomethyläther (VII).

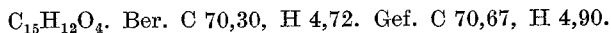
a) Mit *Bz*: 0,0025 Mol Äther VII werden in 0,02 Mol NaOH mit 0,005 Mol *Bz* umgesetzt. Die Pyridinlösung des Rohproduktes hinterläßt nach dem Eindunsten eine rote Kristallmasse, die aus Alkohol gereinigt, bei 178° schmilzt. Das *Phenolphthaleinmonomethyläther-Monoazokupplungsprodukt* XII fällt in dunkelroten, sechseckigen Plättchen an. Ausbeute 0,52 g.



b) Mit *pN*: 0,0025 Mol VII werden in 0,02 Mol NaOH gelöst und mit 0,005 Mol *pN* gekuppelt. Das wie üblich abgeschiedene Rohprodukt wird noch feucht mit 10%iger Na_2CO_3 -Lösung geschüttelt, filtriert, getrocknet und aus Nitrobenzol, zuletzt aus Chlorbenzol umkristallisiert. Das so gewonnene *2,4-Bis-(p-nitrobenzolazo)-phenol* (XI) schmilzt bei 282°.



Der Sodaauszug wird mit Tierkohle behandelt, filtriert und angesäuert. Die hierbei anfallende *4-Methoxy-benzoylbenzoesäure-(2)* (IX) zeigt nach mehrmaligem Kristallisieren aus Wasser einen Schmp. von 144,6°. Ausbeute 25%.



8. Oxy-diphenylphthalid (VIII) mit *pN*.

0,005 Mol VIII werden in 0,015 Mol NaOH wie üblich mit 0,01 Mol *pN* gekuppelt. Aus Nitro- bzw. Chlorbenzol erhält man relativ wenig *2,4-Bis-(p-nitrobenzolazo)-phenol* (XI).

Aus dem sauren Kupplungsfiltrat wird die *Benzoyl-benzoesäure* (X) durch Ausäthern, Behandeln mit NaOH und schließlich durch Ansäuern gewonnen. Die nach einigen Tagen anfallenden farblosen Kristalle werden aus Xylol kristallisiert und sie zeigen dann den erwarteten Schmp. von 127 bis 128°.

9. Benzaurin (XIII).

a) Mit *Bz*: Eine durch langes Stehen oder durch Erwärmen stark ausgeblaßte Lösung von 0,005 Mol Benzaurin in 0,04 Mol NaOH gibt mit 0,02 Mo

Bz 2,6 g eines Rohproduktes, das durch Eindunsten seiner Pyridinlösung kristallin erhalten wird. Das aus Trichloräthylen bzw. Eisessig weiter gereinigte Spaltprodukt erweist sich mit *2,4,6-Tris-(benzolazo)-phenol* — Schmp. 221,5° — identisch.

$C_{24}H_{18}ON_6$. Ber. N 20,68, Gef. N 20,53.

b) Mit *pN*: 0,005 Mol (= 1,1 g) Benzaurin werden in 0,04 Mol NaOH mit 0,021 *pN* gekuppelt. Die aus der tiefviolett gefärbten Lösung beim Ansäuern erhaltenen Kristalle (1,97 g) lassen sich aus Nitro- bzw. Chlorbenzol reinigen und erweisen sich als solche des *2,4-Bis-(p-nitrobenzolazo)-phenols* (XI). Schmp. 279°.

10. *4-Oxy-benzophenon mit pN.*

0,01 Mol (2 g) des Phenons werden in 0,04 Mol NaOH gelöst und mit 0,021 Mol *pN* versetzt. Die tiefviolette Lösung gibt beim Ansäuern ein teilweise kristallines Produkt, das durch Anreiben mit Alkohol gereinigt wird. Aus Chlorbenzol oder Eisessig bräunliche Nadeln vom Schmp. 194°. Die Ausbeute an *Monokupplungsprodukt XV* beträgt 0,75 g = 46%.

$C_{19}H_{13}O_4N_3$. Ber. N 12,10. Gef. N 12,11.

11. *4,4'-Dioxy-benzophenon mit pN.*

Ein im gleichen Molverhältnis durchgeführter Kupplungsversuch gibt in diesem Falle das *Dikupplungsprodukt XVI*. Aus Nitrobenzol oder Pyridin fällt die Verbindung in prachtvoll rubinroten Kristallplättchen an. Schmp. 307°; Ausbeute 1,08 g = 42%.

$C_{25}H_{16}O_7N_6$. Ber. N 16,40. Gef. N 16,33.

12. *1,1,2,2-Tetra-(p-oxyphenyl)-äthan (XVIII) mit pN.*

Bei der Kupplung des Äthans XVIII mit *pN* wird eine tiefviolette Lösung erhalten, aus der sich Kristalle abscheiden. Aus wenig Nitrobenzol fällt die *Verbindung XX* in braunroten Stäbchen an, die sich beim Erhitzen ohne zu schmelzen zersetzen.

$C_{50}H_{34}O_{12}N_{12}$. Ber. N 16,88. Gef. N 16,40.

13. *1,1,2,2-Tetra-(4'-Oxy-3',5'-dimethyl-phenyl)-äthan (XIX) mit pN.*

0,0025 Mol XIX werden in 48 ccm NaOH (0,06 Mol) und 24 ccm H_2O gelöst und mit 0,011 Mol *pN* gekuppelt. Das orangebraune Rohprodukt (2,08 g = 77%) kristallisiert nach Anreiben mit Methylchlorid. Aus Eisessig rubinrote Nadeln mit bläulichem Schimmer. Eine Reinigung gelingt auch durch Kristallisation aus Benzol oder durch Sublimation im Vak. Schmp. 185°. Der Mischschmp. mit dem aus 2,6-Xylenol durch Kupplung mit *pN* erhaltenen *4-Oxy-3,5-dimethyl-4'-nitroazobenzol* liegt ebenfalls bei 185°.

$C_{14}H_{13}O_3N_3$. Ber. N 15,49. Gef. N 15,47.

Frau Dr. *M. Sobotka* und Herrn *R. Kretz* danken wir für die Ausführung der Mikroelementaranalysen.