

Spaltungen mittels Diazoniumverbindungen und Chinonimidchlorid, 3. Mitt.:

Über den Einfluß der Methylgruppen auf diese Reaktion

Von

Helga Wittmann

Aus dem Medizinisch-chemischen Institut und Pregl-Laboratorium der
Universität Graz

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 23. November 1962)

Es wird über die quantitative Bestimmung des 2,6-Dimethylphenol-indophenols, welches sowohl bei der Reaktion mit methylsubstituierten 4,4'-Dihydroxydiphenyläthan- und -propanderivaten als auch mit 2,4,6-Trimethylphenol und Chinonimidchlorid entsteht, und ferner über die Azokupplung mit p-Nitro-benzoldiazoniumchlorid berichtet.

In einer vorhergehenden Mitteilung¹ konnte gezeigt werden, daß zur Spaltung des 4,4'-Dihydroxydiphenyläthans bzw. -propans mit Hilfe von Diazoniumsalzen und Chinonimidchlorid die Anwesenheit von Methylgruppen notwendig ist. Schon im Jahre 1921 konnte K. H. Meyer² 2,4,6-Trinitrobenzolazo-mesitylen durch Kuppeln der beiden Komponenten erhalten und äußerte die Vermutung, daß auch m-Xylol und Toluol mit Diazoniumsalzen reagieren. Damit konnte gezeigt werden, daß Methylgruppen durch Erhöhung der Polarisierbarkeit eines Systems imstande sind, die elektrophile Substitution zu ermöglichen.

Auf Grund dieser Feststellungen war es von Interesse, die Spaltprodukte verschieden methylsubstituierter 4,4'-Dihydroxydiphenyläthan- und -propanderivate bei der Indophenolreaktion quantitativ zu bestimmen und auch die beim Kuppeln mit p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid entstandenen Azofarbstoffe, soweit sie nicht isolierbar waren, mit Hilfe

¹ H. Wittmann, Mh. Chem. **93**, 1128 (1962).

² K. H. Meyer und H. Tochtermann, Ber. dtsh. chem. Ges. **54**, 2283 (1921).

der Papierchromatographie zu identifizieren. Auch das 2,4,6-Trimethylphenol wurde in diese Untersuchungen einbezogen, da es ebenfalls eine positive Indophenolreaktion zeigt und mit p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid in geringer Menge 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-4'-nitroazobenzol gibt¹.

Zu diesem Zweck wurde das jeweilige methylsubstituierte Phenol in steigendem Molverhältnis mit Chinonimidechlorid zur Reaktion gebracht,

Tabelle 1. Ergebnisse der quantitativen Bestimmung des 2,6-Dimethylphenol-indophenols

| Phenol | Molverhältnis Phenol: C* | % D* ber. f. einen Phenylrest | | 2-Methyl- phenol- indophenol |
|--|-----------------------------|-------------------------------------|-------|------------------------------------|
| | | Reaktionsweise: 1 a** | 1 b** | |
| 2,4-Dimethylphenol | 1 : 1 | — | — | + |
| | 1 : 1 | 6 | — | — |
| 2,4,6-Trimethylphenol | 1 : 2 | 8 | — | — |
| | 1 : 4 | 7 | — | — |
| 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyl- diphenyl-äthan | 1 : 1 | 3 | — | — |
| | 1 : 4 | 2 | — | — |
| 4,4'-Dihydroxy-3,3'-dimethyldi- phenyl-propan (II) | 1 : 1 | — | — | ++ |
| | 1 : 1 | 8 | — | +++ |
| 4,4'-Dihydroxy-3,5,3'-trimethyldi- phenyl-propan (I) | 1 : 2 | 16 | — | +++ |
| | 1 : 4 | 17 | 19 | +++ |
| | 1 : 1 | 7 | 7 | — |
| 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyl- diphenyl-propan | 1 : 2 | 17 | — | — |
| | 1 : 4 | 34 | — | — |
| | 1 : 12 | 33 | — | — |

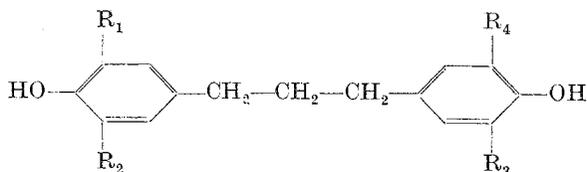
* C = Chinonimidechlorid; D = 2,6-Dimethylphenol-indophenol.

** Siehe Exper. Teil.

das entstandene 2,6-Dimethylphenol-indophenol nach der Papierchromatographie eluiert und die Menge desselben photometrisch bei 500 m μ bestimmt. Aus den in Tab. 1 zusammengefaßten Ergebnissen ist ersichtlich, daß die Ausbeute an 2,5-Dimethylphenol-indophenol beim 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyldiphenyl-propan am größten ist und mit einem 4fachen Überschuß an Chinonimidechlorid sogar 34% d. Th. (bezogen auf *einen* Phenylrest) erreicht. Beim 4,4'-Dihydroxy-3,5,3'-trimethyldiphenyl-propan (I) werden mit derselben Menge Reagens nur mehr 18% an Indophenol erhalten und das Papierchromatogramm der Spaltprodukte des 4,4'-Dihydroxy-3,3'-dimethyldiphenyl-propans (II) läßt die Anwesenheit von 2-Methylphenol-indophenol nur mehr spurenweise er-

kennen. Die Ausbeute an 2,6-Dimethylphenol-indophenol beträgt bei der Umsetzung von 2,4,6-Trimethylphenol mit Chinonimidchlorid (1:1) 6% und läßt sich durch einen Überschuß an Chinonimidchlorid kaum mehr erhöhen. Diese Beobachtung und auch der Nachweis von 2-Methylphenol-indophenol am Papierchromatogramm der Spaltprodukte von I lassen deutlich erkennen, daß die elektrophile Substitution an beiden Benzolringen möglich ist. Bei der Spaltung von 2,4-Dimethylphenol mit Chinonimidchlorid ist die Bildung von 2-Methylphenol-indophenol nur mehr spurenweise papierchromatographisch nachweisbar. 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyldiphenyl-äthan gibt im Vergleich zum entsprechenden Propankörper nur eine geringe Menge an 2,6-Dimethylphenol-indophenol. Doch ist es hier nicht möglich zu entscheiden, ob dieses Ergebnis mit der Zahl der Brückenkohlenstoffatome in ursächlichem Zusammenhang steht, so daß man vermuten könnte, daß die aktivierenden Effekte über eine ungeradzahlige Brücke stärker sind, weil durch die oxydierende Wirkung des Chinonimidchlorids auch die Bildung von Stilbenchinon zu beobachten ist und so ein Teil des Äthankörpers für die gewünschte Reaktion ausfällt.

Bei der Azokupplung mit p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid gibt I den Azokörper III in 25proz. Ausbeute, und das Papierchromatogramm der Mutterlauge zeigt, daß sowohl 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-4'-nitroazobenzol als auch 4-Hydroxy-3-methyl-4'-nitroazobenzol entstanden sind. Demnach werden gleichzeitig beide C-4-Atome der Phenole so aktiviert, daß Kupplung unter Abspaltung beider Kerne erfolgen kann. p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid liefert mit II das Mono-Kupplungsprodukt V (30% d. Th.) und das Di-Kupplungsprodukt IV (20% d. Th.). Auch hier ist 4-Hydroxy-3-methyl-4'-nitroazobenzol papierchromatographisch nachweisbar (Tab. 2).



- | | |
|------------------------------------|---|
| I: $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$ | III: $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$ |
| $R_4 = \text{H}$ | $R_4 = -\text{N}=\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2$ (p-) |
| II: $R_1 = R_4 = \text{CH}_3$ | IV: $R_1 = R_4 = \text{CH}_3$ |
| $R_2 = R_3 = \text{H}$ | $R_2 = R_3 = -\text{N}=\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2$ |
| | V: $R_1 = R_4 = \text{CH}_3$ |
| | $R_2 = \text{H}$ |
| | $R_3 = -\text{N}=\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NO}_2$ |

Wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, vermögen Methylgruppen, die in o-Stellung zum phenolischen Hydroxyl stehen, die zur elektrophilen Substitution notwendige Negativierung des C-4-Atoms zu verstärken. Daher

Tabelle 2. Papierchromatographischer Nachweis der Azofarbstoffe (auf Papier von *Schleicher & Schüll* 2043b, acetyliert) in Methanol—Chlorbenzol—Wasser¹⁰ = 8 : 3 : 1

| Aufgetragene Lösung, siehe Exper. Teil | Azofarbstoffe | R_F -Werte | Farbe | |
|---|---|--------------|-------------------|-----------------------------|
| | | | n. d. Trocknen | in NH ₃ -Atm. |
| Ätherrückstand 2 a | 4-Hydroxy-3-methyl-4'- nitro-azobenzol | 0,56 | gelb | rot |
| Mutterlauge von III | 4-Hydroxy-3-methyl-4'- nitro-azobenzol | 0,56 | gelb | rot |
| | 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-4'- nitro-azobenzol | 0,54 | gelbrot | violett |
| Ätherrückstand 2 b | 4-Hydroxy-3-methyl-4'- nitro-azobenzol | 0,56 | gelb | rot |
| | IV | Start | braun | braun |
| | V | 0,45 | orange | braun |
| Mutterlauge von V | 4-Hydroxy-3-methyl-4'- nitro-azobenzol | 0,56 | gelb | rot |
| | V | 0,45 | orange | braun |

ist es interessant, an dieser Stelle auch die Resultate anderer Autoren zu diskutieren. Nach Untersuchungen von *H. Goldschmidt*³, *P. Karrer*⁴ und *C. D. Nenitzescu*⁵ ist N,N-Dimethyl-2,6-dimethylanilin einer Kupplung nicht zugänglich, beim N,N-Dimethyl-2-methylanilin ist die Kupplung stark verlangsamt, wogegen N,N-Dimethyl-3-methylanilin mit Diazoniumsalzen leicht reagiert. *K. v. Auwers*⁶ konnte bei verschiedenen methylsubstituierten Phenoläthern ebenfalls bemerkenswerte Feststellungen machen. Demnach kuppeln in m-Stellung methylierte Derivate des Anisols glatt mit Diazoniumsalzen, während Methylgruppen in o- oder p-Stellung die Kupplung verhindern. Ebenso sei auf die Beobachtung von *E. Ziegler*⁷ hingewiesen, wonach es wohl gelungen ist, 4,4'-Diamino-3,5,3',5'-tetramethyldiphenylmethan mit p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid zu spalten, nicht aber die entsprechende Verbindung ohne Methylgruppen. Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß bei den freien Phenolen und aromatischen Aminen Alkylgruppen in o-Stellung zur Aktivierung des C-4-Atoms beizutragen vermögen, während die tert. Amine und Phenoläther durch m-ständige Alkylgruppen zur Kupplung befähigt werden. Man könnte daher annehmen, daß die induktive Wirkung der Methylgruppen von o-methylierten Phenoläthern und tert. Aminen nicht ausreicht, die Polarisierbarkeit des Systems zu erhöhen, da

³ *H. Goldschmidt* und *H. Keller*, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 3534 (1902).

⁴ *P. Karrer*, Ber. dtsh. chem. Ges. **48**, 1398 (1915).

⁵ *C. D. Nenitzescu* und *V. Vantu*, Ber. dtsh. chem. Ges. **77**, 705 (1944).

⁶ *K. v. Auwers* und *F. Michaelis*, Ber. dtsh. chem. Ges. **47**, 1275 (1914).

⁷ *E. Ziegler*, *G. Zigeuner* und *F. Zeisler*, Scientia Pharm. [Wien] **17**, 37 (1949).

sowohl $-NR_2$ als auch $-OR$ neben dem $+T-$ noch einen $-I$ -Effekt aufweisen, der die o/p-Stellen desaktiviert. Ist die Stellung der Methylgruppen aber in unmittelbarer Nachbarschaft des C4-Atoms, so ist ihre Wirksamkeit ausreichend, um eine elektrophile Substitution herbeizuführen. Da sowohl das Phenolation als auch Anilin stärker resonanzstabilisiert sind, kommen hier schon die induktiven Effekte o-ständiger Methylgruppen zur Geltung.

Aus den in Tab. 1 zusammengefaßten Ergebnissen der quantitativen Bestimmung des 2,6-Dimethylphenol-indophenols ist deutlich zu ersehen, daß auch die Zahl der Methylgruppen für die Aktivierung des C-4-Atoms von Bedeutung ist. Die Ausbeute an Indophenol beim 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyldiphenyl-propan, wo beide C4-Atome der Phenole gleich stark aktiviert werden, ist bei Anwendung eines Überschusses an Chinonimidchlorid doppelt so groß als beim 4,4'-Dihydroxy-3,5,3'-trimethyldiphenyl-propan (I). Bei der Umsetzung mit Chinonimidchlorid im molaren Verhältnis ist die Menge an 2,6-Dimethylphenol-indophenol bei beiden Körpern praktisch dieselbe. Ebenso ist auf dem Papierchromatogramm der Spaltprodukte von I 2-Methylphenol-indophenol noch deutlich erkennbar, wogegen bei der Spaltung von II nur mehr äußerst geringe Mengen von 2-Methylphenol-indophenol nachgewiesen werden können. Ferner läßt ein Vergleich der quantitativen Bestimmung der Spaltprodukte des 2,4,6-Trimethylphenols mit dem der methylsubstituierten Dihydroxydiphenylpropankörper darauf schließen, daß auch den phenolischen Hydroxylgruppen eine unterstützende Wirkung über die Kette zukommt. Über die Abhängigkeit dieses Effektes von der Kettenlänge soll an anderer Stelle berichtet werden.

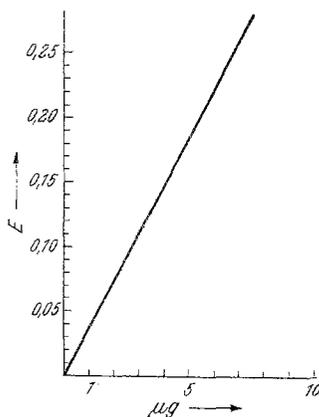


Abb. 1. Eichkurve des 2,6-Dimethylphenol-indophenols. Die Messung wurde auf einem Zeiss-Spektralphotometer PMQ II bei 500 μ durchgeföhrt.

Für die Herstellung von I und II wurden die durch saure Kondensation mit HCl-Gas⁸ aus 4-Hydroxy-3-methylbenzaldehyd und 4-Hydroxy-3,5-dimethylacetophenon (für I) sowie aus 4-Hydroxy-3-methylbenzaldehyd und 4-Hydroxy-3-methylacetophenon (für II) gewonnenen Chalkone nach dem Verfahren von F. Straus und H. Grindel⁹ mit PdCl₂ als Katalysator hydriert. Die papierchromatographische Untersuchung der Indophenole und Azofarbstoffe erfolgte nach den in der vorhergehenden Mitt.¹ beschriebenen Methoden.

⁸ D. Vorländer, Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 118 (1925).

⁹ F. Straus und H. Grindel, Ann. Chem. **439**, 276 (1924).

Experimenteller Teil

1. Quantitative Bestimmung des 2,6-Dimethylphenol-indophenols

a) Reaktionsansatz

Lösungen von je 0,1 g der entsprechenden Phenole in 20 ml 5proz. NaOH werden portionsweise mit Chinonimidchlorid im Molverhältnis 1:1, 1:2, 1:4 bzw. 1:12 versetzt, nach wenigen Min. mit Essigsäure angesäuert und das 2,6-Dimethylphenol-indophenol mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Man bringt die organische Phase nach dem Trocknen über Na_2SO_4 auf ein bestimmtes Volumen und trägt davon soviel auf Papier von *Schleicher & Schüll* 2043 b auf, daß die rote Farbe deutlich sichtbar ist. Die Chromatogramme werden 14—15 Stdn. in Butanol, gesätt. mit 25proz. $\text{NH}_3^{1, 11}$, aufsteigend entwickelt. Nach dem Trocknen bei 20° schneidet man den Fleck des Indophenols heraus, eluiert mit 4 ml Äthanol und mißt die Extinktion bei 500 m μ .

Im Falle des 4,4'-Dihydroxy-3,5,3',5'-tetramethyldiphenyläthans muß das durch die oxydierende Wirkung des Chinonimidchlorids entstandene Stilbenchinon aus der alkal. Reaktionslösung mit CHCl_3 entfernt werden, weil es infolge seiner ebenfalls roten Farbe die quantitative Bestimmung des Indophenols verfälscht.

b) Ausführung der Indophenolreaktion am Papier

Dazu werden 10—20 μl der 2,5proz. alkohol. Lösung des entsprechenden methylsubstit. Phenols und soviel einer 2,5proz. Lösung von Chinonimidchlorid in Dioxan auf das Papier 2043 b von *Schleicher & Schüll* gebracht, daß es den unter a) angegebenen Molverhältnissen entspricht. Dann macht man mit 0,1 n NaOH alkalisch, wobei deutlich Blaufärbung eintritt, und entwickelt das Chromatogramm wie unter a).

Je nach den bei der Reaktion zu erwartenden Indophenolen, wurden 2,6-Dimethylphenol-indophenol vom R_F -Wert 0,76 oder 2-Methylphenol-indophenol vom R_F -Wert 0,65 als Vergleichsubstanzen aufgetragen.

Die Ergebnisse der quantit. Bestimmung sind in Tab. 1 angeführt.

2. Azofarbstoffe

a) 5'-(4"-Nitrobenzolazo)-4,4'-dihydroxy-3,5,3'-trimethyldiphenylpropan (III)

0,5 g I, in 100 ml 3proz. NaOH gelöst, ergaben beim Versetzen mit p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid (1:2) bei 0° eine violette Lösung, aus der sich beim Ansäuern mit Essigsäure braungelbe Flocken abschieden. Aus Benzol braunrote Nadelbüschel vom Schmp. 175° (u. Zers.), Ausb. 25% d. Th.



Das saure Filtrat wurde ausgeäthert und der Ätherrückstand sowie die benzol. Mutterlauge zur papierchromatographischen Untersuchung verwendet.

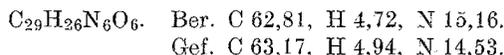
b) 3,3'-bis-(4"-Nitrobenzolazo)-4,4'-dihydroxy-5,5'-dimethyldiphenylpropan IV und 3-(4"-Nitrobenzolazo)-4,4'-dihydroxy-5,5'-dimethyldiphenylpropan V

0,5 g II wurden in 60 ml 5proz. NaOH gelöst und mit p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid (1:2 Mol) unter Eiskühlung gekuppelt, wobei nach dem Ansäuern mit Essigsäure braunrote Flocken ausfielen. Nach Auskochen mit Benzol

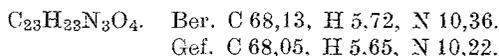
¹⁰ A. Zinke, E. Zeschko und R. Ott, Mh. Chem. **91**, 449 (1960).

¹¹ J. Gierer, Chem. Ber. **89**, 257 (1956).

kristallisierte IV aus Nitrobenzol in braunroten Spießeln vom Schmp. 251° u. Zers. (Kofler); Ausb. 20% d. Th.



Aus dem Benzolfiltrat fiel V in braunroten Nadelbüscheln vom Schmp. 163° u. Zers. (Kofler) an. Ausb. 30% d. Th.



Das ausgeätherte, saure Filtrat und die Mutterlauge von V wurden wie unter a) zur papierchromatographischen Prüfung verwendet.

c) Papierchromatographie der Kupplungsprodukte

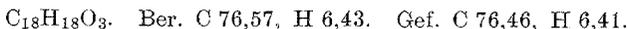
Zur papierchromatographischen Untersuchung wurden die Ätherrückstände von a) und b) in wenig Methanol gelöst und diese sowie die Mutterlauge von III und V auf acetyliertem Papier 2043 b von *Schleicher & Schüll* aufsteigend chromatographiert¹. Das Lösungsmittel war Methanol—Chlorbenzol—Wasser¹⁰ = 8:3:1. Als Vergleichssubstanzen dienten 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-4'-nitroazobenzol vom R_F -Wert 0,54 und 4-Hydroxy-3-methyl-4'-nitroazobenzol vom R_F -Wert 0,56.

Die Ergebnisse sind in Tab. 2 angeführt.

3. 4,4'-Dihydroxy-3,5,3'-trimethylchalkon

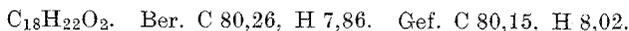
2,3 g 4-Hydroxy-3,5-dimethylacetophenon und 2 g 4-Hydroxy-3-methylbenzaldehyd wurden in 30 ml absol. Äthanol bei 0° mit HCl-Gas gesättigt⁸. Das dunkelrot anfallende HCl-Addukt wurde mit Wasser zersetzt und das Rohprodukt aus Alkohol—Wasser kristallisiert.

Braugelbe Nadeln vom Schmp. 194° (Kofler). Ausb. 3 g (74% d. Th.).



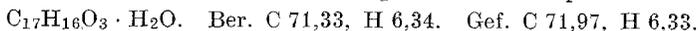
4. 4,4'-Dihydroxy-3,5,3'-trimethyldiphenyl-propan (I)

2 g Chalkon nahmen bei der Hydrierung⁹ (in 30 ml Aceton p. a.; 2 ml 1,5proz. PdCl₂-Lsg. als Katalysator) 480 ml H₂ (740 mm Hg, 20°C) auf. Nach Abdunsten des Lösungsmittels kristallisiert man das Produkt aus Alkohol—Wasser oder Benzol um. Farblose Nadeln vom Schmp. 99°; Ausb. 1,5 g (79% d. Th.).



5. 4,4'-Dihydroxy-3,3'-dimethylchalkon

2 g 4-Hydroxy-3-methylbenzaldehyd und 2,2 g 4-Hydroxy-3-methylacetophenon wurden wie unter 3. zur Reaktion gebracht. Aus Alkohol—Wasser kristallisiert das gelbbraune, gefiederte Monohydrat vom Schmp. 128°; Ausb. 3,3 g (87% d. Th.). Da sich diese Verbindung bei längerem Erhitzen über 100° zersetzt, wurde auf eine Trocknung bei dieser Temperatur verzichtet.



6. 4,4'-Dihydroxy-3,3'-dimethyldiphenyl-propan (II)

2,8 g Chalkon nahmen bei der Hydrierung wie unter 4. 750 ml H₂ (730 mm Hg, 15°C) auf. Nach Entfernen des Lösungsmittels resultierten aus Alkohol—Wasser farblose Balken vom Schmp. 85°. Ausb. 2 g (87% d. Th.).

