

Spaltungen mittels Diazoniumverbindungen und Chinonimidchlorid, 4. Mitt.:

Über Effekte entlang einer gesättigten
Kohlenstoffkette

Von

Helga Wittmann

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

(Eingegangen am 9. Mai 1963)

Durch Spaltungsversuche mit p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid und Chinonimidchlorid an Dihydroxydiphenyl-pentan-derivaten wird gezeigt, daß die Polarisierbarkeit des C-4-Atoms im arom. Kern mit zunehmender Kettenlänge der Kohlenstoffbrücke abnimmt. Eine zusätzliche Negativierung des C-4-Atoms und somit Spaltbarkeit des Moleküls bei der elektrophilen Substitution kann durch Methylgruppen in o-Stellung zum phenol. Hydroxyl und durch ein in die Brücke eingebautes Heteroatom erreicht werden.

In einer Mitteilung „Über die Struktur des Phenolphthaleins im alkalischen Medium“ stellt *E. Ziegler*¹ folgende Diphenylmethan-Typen in bezug auf ihre Kupplungsfähigkeit mit Diazoniumsalzen auf.

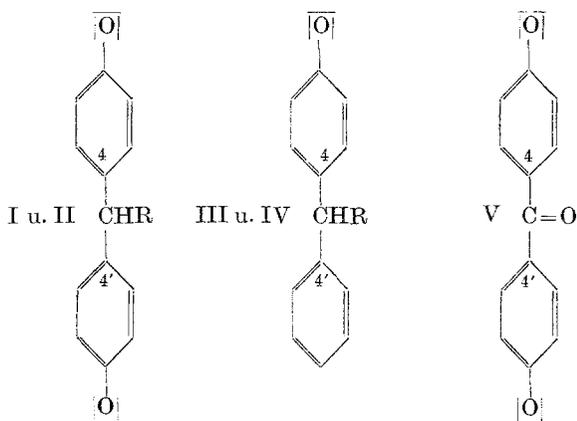
Aus diesem einfachen Schema sind die Bedingungen, unter denen eine elektrophile Substitution durch das Diazoniumkation erfolgen kann, eindeutig ersichtlich. Der Typus II ist infolge der durch die Kerneffekte + I und + M bedingten Lockerung der C- α -C-4 bzw. C- α -C-4'-Bindung leicht spaltbar, welche im Typus I noch durch ein β -ständiges Heteroatom unterstützt werden. Obwohl im Typus III die Effekte nur von einem phenolischen Hydroxyl aus wirken, wird eine Spaltung durch die zusätzliche Aktivierung von C-4 durch das β -ständige Heteroatom ermöglicht. Demzufolge ist dann beim Typus IV nur eine Kernkupplung festzustellen. Allen Einwirkungen widersteht Typus V, da die mesomere C=O-Gruppe stark elektronenanziehend wirkt und eine Negativierung von C-4 und C-4' verhindert.

Wie aus den vorhergegangenen Mitteilungen^{2, 3} ersichtlich ist, sind auch Dihydroxydiphenyl-alkane mit einer Brücke von 2 und 3 C-Atomen

¹ *E. Ziegler* und *H. Toppler*, *Scientia Pharm.* [Wien] **19**, 21 (1951).

² *H. Wittmann*, *Mh. Chem.* **93**, 1128 (1962).

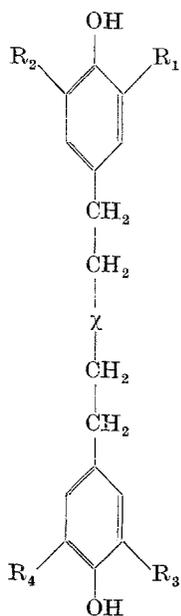
³ *H. Wittmann*, *Mh. Chem.* **94**, 263 (1963).



I · R = OH; II · R = H; III · R = OH; IV · R = H; V

Spaltbarkeit: + + + - -
 Kernkupplung: - - - + -

noch genügend polarisierbar, um sowohl von Diazoniumsalzen als auch von Chinonimidchlorid zum Teil gespalten zu werden, wenn die +I- und +M-Effekte des Phenolations durch den +I-Effekt von Methylgruppen unterstützt werden. Die Weiterführung dieser Untersuchungen an Dihydroxydiphenyl-pentanderivaten, worüber im folgenden zu berichten sein wird, ergab eine eindeutige Bestätigung dieser Anschauungen.



VI: $R_1=R_2=R_3=R_4 = CH_3$

$\chi = CHOH$

VII: $R_1=R_2=R_3=R_4 = CH_3$

$\chi = CH_2$

VIII: $R_1=R_2=R_3=R_4 = H$

$\chi = CHOH$

IX: $R_1=R_2=R_3=R_4 = H$

$\chi = CH_2$

X: $R_1=R_2=R_3=R_4 = H$

$\chi = CO$

Die Ausführung der Versuche erfolgte nach der in der letzten Mitteilung³ beschriebenen Art und wurde mit der quantitativen Bestimmung der Spaltprodukte bei der Indophenolreaktion mit steigenden Mengen Chinonimidchlorid begonnen. Ebenso konnte auch das Verhalten gegenüber p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid papierchromatographisch durch Vergleich mit geeigneten Standardsubstanzen geprüft werden. Die Ergebnisse der Indophenolreaktion sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1. Ergebnisse der quantit. Bestimmung des 2,6-Dimethylphenolindophenols

Diphenylpentanderivat	Molverh. mit Chinonimidchl.	% 2,6-Dimethylphenolindophenol, ber. f. einen Phenylrest	Phenolindophenol
VI	1:1	2	
	1:2	5,6	
	1:4	12	
	1:8	14	
	1:12	10	
VII	1:1	1,5	
	1:2	2,5	
	1:4	3,5	
VIII	1:2		+
IX	1:2		—
X	1:2		—

Wie auf Grund der eingangs gemachten Feststellungen zu erwarten war, ist die Ausbeute an 2,6-Dimethylphenol-indophenol beim 1,5-Bis-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-pentanol-(3) (VI) am größten, da hier die Wirkung der phenolischen Hydroxyle sowohl durch die Methylgruppen als auch durch ein Heteroatom am dritten C-Atom der Kohlenstoffbrücke unterstützt wird. Doch läßt ein Vergleich mit den Ergebnissen der quantitativen Bestimmung des Indophenols an 1,3-Bis-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-propan³ deutlich die Abnahme der Effekte mit Verlängerung der C-Kette und Entfernung des Heteroatoms vom C-4-Atom des aromatischen Kernes erkennen. Beim 1,5-Bis-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-pentan (VII) ist die Ausbeute an Indophenol wesentlich geringer, was nur durch das Fehlen des Heteroatoms erklärt werden kann. 1,5-Bis-(4-hydroxyphenyl)-pentanol-(3) (VIII) wird nur mehr in äußerst geringem Maße von Chinonimidchlorid gespalten und sowohl 1,5-Bis-(4-hydroxyphenyl)-pentan (IX) als auch 1,5-Bis-(4-hydroxyphenyl)-pentanon-(3) (X) zeigt keine Indophenolreaktion mehr.

Bei der Azokupplung mit p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid gibt nur VI 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-4'-nitroazobenzol, welches sich am Papierchromatogramm nachweisen läßt. Die Kupplungsprodukte von VIII, IX und X lassen papierchromatographisch keine der bei einer Spaltung zu erwartenden Azofarbstoffe erkennen.

Die experimentellen Befunde dieser und der vorangegangenen Arbeiten^{2, 3} lassen sich gut den eingangs aufgezählten Diphenylmethan-Typen in bezug auf ihre Kupplungsfähigkeit zuordnen und gestatten weitgehende Rückschlüsse auf das Wesen der elektrophilen Substitution, da, wie *E. Ziegler*¹ in dieser Mitteilung betont, die Diazoniumverbindungen außerordentlich spezifisch wirkende Reagentien darstellen.

Die Auswirkung der Versuchsergebnisse zeigt deutlich, daß die über eine C-Brücke wirkenden Effekte mit der Kettenlänge rasch abnehmen und eine ausreichende Polarisierbarkeit des Systems nur durch zusätzliche +I-Effekte erreicht werden kann. Wie frühere Beobachtungen^{2, 3} ergaben, können Methylgruppen in o-Stellung zum phenolischen Hydroxyl durch ihre +I-Effekte die zusätzliche Negativierung der C-4-Atome bewirken, wobei die Zahl der Methylgruppen für die Ausbeute an Spaltprodukten maßgebend ist. Dagegen reicht, wie am Beispiel der Körper VI und VII gezeigt werden konnte, bei einer Kette von 5 C-Atomen die Wirkung von Methylgruppen allein nicht mehr aus, um zur Spaltung des Moleküls bei der Kupplung zu führen, denn nur VI gibt 4-Hydroxy-3,5-dimethyl-4'-nitroazobenzol, während VII mit p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid nicht reagiert. Es ist bemerkenswert, daß auch dort (VII), wo ein Ausweichen der Kupplung in o-Stellung nicht möglich ist, keine Spaltung erfolgt. Es muß also dem Sauerstoff am dritten C-Atom der Kohlenstoffbrücke ein +I-Effekt zugeschrieben werden, wie das für β -ständige Heteroatome schon früher erkannt wurde^{4, 5}. Diese Anschauung wird auch durch den Vergleich der quantitativen Bestimmung der Spaltprodukte bei der Reaktion mit Chinonimidchlorid und VI sowie VII gestützt, wo bei einem Molverhältnis von 4:1 die Ausbeute an 2,6-Dimethylphenol-indophenol bei VI viermal so groß ist als bei VII. Ferner zeigt ein Vergleich der Ausbeute an Indophenol beim Körper VII (3,5%) mit der beim Mesitol (7%), daß die methylsubstituierten Dihydroxydiphenylalkane nicht als Aryl-alkylderivate des Mesitols² aufzufassen sind. Die experimentellen Befunde bei den Spaltungsversuchen an VIII und IX sind eine weitere Bestätigung für die Notwendigkeit der zusätzlichen Aktivierung der C-4-Atome durch Methylgruppen und Heteroatome. So läßt sich Phenol-indophenol am Papierchromatogramm der Reaktionsprodukte von VIII mit Chinonimidchlorid noch eben nachweisen, während IX keine Indophenolreaktion mehr gibt. Beide Körper werden durch p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid nicht gespalten. 1,5-Bis-(4-hydroxyphenyl)-pentanon-(3) (X) reagiert erwartungsgemäß weder mit Chinonimidchlorid noch mit Diazoniumsalzen unter Spaltung des Moleküls, da die am dritten C-Atom der Kohlenstoffbrücke befindliche C=O-Gruppe stark mesomer ist und durch ihre elektronenanziehende

⁴ *E. Ziegler*, Österr. Chemiker-Ztg. **53**, 31 (1952).

⁵ *H. Wittmann*, Mh. Chem. **93**, 1 (1962).

Wirkung die C-4-Atome der Benzolkerne desaktiviert. Diese Beobachtung ist eine Bestätigung für jene von *E. Ziegler*¹, wonach er auf Grund des Verhaltens von Phenolphthalein gegenüber Diazoniumverbindungen die Chinonstruktur für dasselbe im alkalischen Medium widerlegt, wobei diese Ansicht noch durch die Messung der UV-Absorption⁶ an geeigneten Modellen gestützt wird.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß eine elektrophile Substitution durch Eliminierung der Seitenkette von folgenden Bedingungen abhängt:

1. Ausbildung eines stabilisierten Resonanzhybrids, wie es bei Phenolen in alkalischer Lösung vorliegt.

2. Zusätzliche negative Polarisierung der p-Stellen zum phenolischen Hydroxyl durch ein Heteroatom in der Seitenkette, wobei die Wirksamkeit dieses Effektes mit der Entfernung desselben vom C-4-Atom des aromatischen Kernes abnimmt.

3. Die Änderung der Elektronendichte nimmt mit der Zahl der Brückenkohlenstoffatome ab, wie vom induktiven Effekt bekannt.

4. Zusätzliche Negativierung des C-4-Atoms im aromatischen Kern durch Methylgruppen in o-Stellung zum phenolischen Hydroxyl, in Abhängigkeit von der Zahl derselben.

Die Herstellung der Körper VI—X konnte in Anlehnung an bereits beschriebene Verfahren⁷ durchgeführt werden. Durch saure Kondensation mit HCl-Gas wurde 1,5-Bis-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)- $\Delta^{1,4}$ -pentadienon-(3) aus 4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyd und Aceton gewonnen. Die Hydrierung des ungesättigten Pentankörpers mit 1,5proz. PdCl₂-Lsg. führte nicht, wie erwartet, zum Keton, sondern quantitativ zum Alkohol VI, dessen Konstitution durch sein Triacetat sichergestellt wurde. Die Darstellung von VII erfolgte mittels H₂-Reduktion von VI. Analog konnte 1,5-Bis-(4-hydroxyphenyl)- $\Delta^{1,4}$ -pentadienon-(3) aus p-Hydroxybenzaldehyd und Aceton hergestellt werden. Doch bereitete die Hydrierung dieses Körpers sowohl mit PdCl₂-Lsg. als auch mit Pt als Katalysator anfangs erhebliche Schwierigkeiten. Erst nach einigen Versuchen ist es gelungen, das entstandene 1,5-Bis-(4-hydroxyphenyl)-pentanol-(3) (VIII) aus dem Reaktionsgemisch in 70proz. Ausb. zu isolieren. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich die Annahme, daß den in o-Stellung zum phenol. Hydroxyl stehenden Methylgruppen eine nicht näher zu beschreibende Wirkung bei der Hydrierung zukommt. Deshalb wurde versucht, durch Benzoylierung von 1,5-Bis-(4-hydroxyphenyl)- $\Delta^{1,4}$ -pentadienon-(3) diese Reaktion zu erleichtern. Jedoch führten die Hydrierungsversuche zu zwei verschiedenen Produkten, wovon sich eines nach erfolgter Verseifung als mit VIII identisch erwies, während das bei einem zweiten Ansatz erhaltene Produkt nach Abspaltung der Benzoylreste das Keton X ergab. Auch ein dritter Weg, über den Methyläther von 1,5-Bis-(4-hydroxyphenyl)- $\Delta^{1,4}$ -pentadienon-(3) zum gewünschten Körper VIII zu gelangen, schlug fehl, da wohl die Hydrierung zum Alkohol quantitativ

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

⁷ *E. M. Richardson* und *E. E. Reid*, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 413 (1940).

möglich war, aber die Entmethylierung nur zu harzigen Produkten führte. Ebensowenig glatt verlief die Reduktion von VIII mit HJ, und es konnten nur 20% an 1,5-Bis-(4-hydroxyphenyl)-pentan (IX) vom Schmp. 159,5° isoliert werden*.

Experimenteller Teil

Die quantitative Bestimmung des 2,6-Dimethylphenol-indophenols sowie die papierchromatographische Untersuchung der Kupplungsprodukte erfolgte analog der in der vorhergehenden Mitteilung³ beschriebenen Art.

1. 1,5-Bis-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)- $\Delta^{1,4}$ -pentadienon-(3)

5 g 4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyd und 1,25 ml Aceton werden in 50 ml absol. Äthanol bei 0° mit HCl-Gas gesättigt. Das violett anfallende HCl-Addukt ergibt nach dem Zersetzen mit Wasser orangefarbene Nadeln, die nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 218° (Kofler) schmelzen. Ausb. 5 g (94% d. Th.).

$C_{21}H_{22}O_3$. Ber. C 78,24, H 6,87. Gef. C 78,26, H 6,98.

2. 1,5-Bis-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-pentanol-(3) (VI)

1 g 1,5-Bis-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)- $\Delta^{1,4}$ -pentadienon-(3) nehmen bei der Hydrierung (in 25 ml Aceton p. a.; 1 ml 1,5proz. PdCl₂-Lsg. als Katalysator) 220 ml H₂ (736 mm Hg, 22°) auf. Nach Abdunsten des Lösungsmittels kristallisiert man das Produkt aus Alkohol—Wasser oder Benzol um. Farblose Nadeln, Schmp. 163°. Ausb. quantitativ.

$C_{21}H_{28}O_3$. Ber. C 76,80, H 8,59. Gef. C 76,99, H 8,43.

Triacetat: Farblose Nadeln aus Methanol, Schmp. 99°.

$C_{27}H_{34}O_6$. Ber. C 71,34, H 7,54. Gef. C 71,43, H 7,52.

3. 1,5-Bis-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-pentan (VII)

1 g VI wird mit 20 ml Eisessig und 10 ml HJ ($d = 1,7$) 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, nach Zugabe von weiteren 5 ml HJ noch 6 Stdn. im Sieden gehalten und über Nacht stehengelassen. Nach Absaugen des ausgefallenen Niederschlages kristallisiert man aus 80proz. Essigsäure oder Alkohol um. Farblose Balken vom Schmp. 178°; Ausb. 0,5 g (50% d. Th.).

$C_{21}H_{28}O_2$. Ber. C 80,73, H 9,03. Gef. C 81,15, H 8,52.

4. 1,5-Bis-(4-hydroxyphenyl)- $\Delta^{1,4}$ -pentadienon-(3)

5 g p-Hydroxybenzaldehyd und 1,5 ml Aceton ergeben bei der wie unter 1. beschriebenen Reaktion gelbe, seidengänzende Nadeln, welche nach Umkristallisieren aus Nitrobenzol oder Alkohol—Wasser einen Schmp. von 225° (u. Zers.) zeigen. Ausb. quantitativ.

$C_{17}H_{14}O_3$. Ber. C 76,67, H 5,30. Gef. C 76,51, H 5,46.

* Der hier gefundene Schmp. stimmt mit dem in der Literatur⁷ aus der Kurve ersichtlichen Schmp. nicht überein.

Das *Dibenzoylderivat*, welches durch Benzoylierung von 1,5-Bis-(4-hydroxyphenyl)- $\Delta^{1,4}$ -pentadienon-(3) mit Benzoylchlorid leicht erhalten werden kann, bildet aus Eisessig hellgelbe Nadeln vom Schmp. 198°.

$C_{31}H_{22}O_5$. Ber. C 78,47, H 4,67. Gef. C 78,58, H 4,71.

5. *1,5-Bis-(4-hydroxyphenyl)-pentanol-(3)* (VIII)

2 g 1,5-Bis-(4-hydroxyphenyl)- $\Delta^{1,4}$ -pentadienon-(3) nehmen bei der Hydrierung wie unter 2. 540 ml H_2 (730 mm Hg, 15°) auf. Nach Entfernen des Lösungsmittels hinterbleibt ein braunes Öl, das nach Anreiben mit Nitrobenzol teilweise kristallisiert. Aus 30proz. Alkohol resultieren farblose Blättchen vom Schmp. 132—133°; Ausb. 1,4 g (70% d. Th.).

$C_{17}H_{21}O_3$. Ber. C 74,97, H 7,40. Gef. C 75,00, H 7,30.

6. *1,5-Bis-(4-benzoyloxyphenyl)-pentanol-(3)*

1 g 1,5-Bis-(4-benzoyloxyphenyl)- $\Delta^{1,4}$ -pentadienon-(3) nimmt bei der Hydrierung wie unter 2. 90 ml H_2 (730 mm Hg, 15°) auf. Nach Abdunsten des Lösungsmittels kristallisieren aus Eisessig—Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 105°; Ausb. 0,9 g (90% d. Th.).

$C_{31}H_{28}O_5$. Ber. C 77,48, H 5,87. Gef. C 77,62, H 5,86.

Das durch *Verseifung* mit alkohol. KOH erhaltene Produkt erweist sich identisch mit Alkohol VIII. Schmp. u. Mischschmp. 132—133°.

7. *1,5-Bis-(4-benzoyloxyphenyl)-pentanon-(3)* und Verseifung zu *1,5-Bis-(4-hydroxyphenyl)-pentanon-(3)* (X).

Beider Hydrierung von 1,5 g 1,5-Bis-(4-benzoylphenyl)- $\Delta^{1,4}$ -pentadienon-(3) wie unter 2. werden 120 ml H_2 (730 mm Hg, 15°) aufgenommen. Aus dem Reaktionsgemisch fallen nach Entfernen des Lösungsmittels farblose, glänzende Schuppen an, die nach Umkristallisieren aus Eisessig einen Schmp. von 129° zeigen. Ausb. 0,8 g (45% d. Th.).

$C_{31}H_{26}O_5$. Ber. C 77,81, H 5,47. Gef. C 78,01, H 5,27.

Dieser Körper ergibt beim Verseifen mit alkohol. KOH *1,5-Bis-(4-hydroxyphenyl)-pentanon-(3)* (X). Aus 30proz. Alkohol flache, hellgelbe Prismen vom Schmp. 140,5°.

$C_{17}H_{18}O_3$. Ber. C 75,53, H 6,71. Gef. C 75,57, H 6,10.

8. *1,5-Bis-(4-hydroxyphenyl)-pentan* (IX).

Die Reduktion von 1 g VIII mit 10 ml HJ ($d = 1,7$) führt, nach der unter 3. beschriebenen Methode, vorerst zu einem Harz, aus welchem eine kleine Menge an IX gewonnen werden kann. Aus 30proz. Alkohol farblose Blättchen vom Schmp. 159,5°; Ausb. 0,2 g (20% d. Th.).

$C_{17}H_{20}O_2$. Ber. C 79,65, H 7,86, O 12,49. Gef. C 79,89, H 7,26, O 12,92.

9. *1,5-Bis-(4-methoxyphenyl)- $\Delta^{1,4}$ -pentadienon-(3)*

Zu einer Lösung von 10 g NaOH in 100 ml Wasser und 80 ml Äthanol wird unter Rühren und Kühlung ein Gemisch von 10 ml Anisaldehyd und 2,6 ml Aceton in zwei Portionen zugegeben. Nach 45 Min. ist die Reaktion beendet. Aus Alkohol hellgelbe Nadeln vom Schmp. 132°; Ausb. 7,5 g (75% d. Th.).

$C_{19}H_{18}O_3$. Ber. C 77,54, H 6,15. Gef. C 77,60, H 6,30.

10. *1;5-Bis-(4-methoxyphenyl)-pentanol-(3)*

3 g 1,5-Bis-(4-methoxyphenyl)- $\Delta^{1,4}$ -pentadienon-(3) nehmen bei der Hydrierung wie unter 2. 780 ml H_2 (730 mm Hg, 20°) auf. Nach Abdunsten des Lösungsmittels resultieren farblose Nadeln vom Schmp. 74°; Ausb. quantitativ.

$C_{19}H_{24}O_3$. Ber. C 75,97, H 8,05. Gef. C 76,05, H 8,02.

11. *Azofarbstoffe*

Zur Kupplung der Körper VI—X werden ihre 1proz. Lösungen in 1 *n* NaOH mit p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid (Molverh. 1:2) bei 0° versetzt und nach Ansäuern mit verd. HCl die entstandenen Niederschläge abgesaugt. Die Mutterlaugen sowie die alkoholischen Auszüge der Niederschläge finden zur papierchromatographischen Prüfung³ Verwendung.