

Spaltungen mittels Diazoniumverbindungen.

II. Mitteilung: Über Phenolphthalein.

Von

G. Zigeuner und E. Ziegler.

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

(Eingelangt am 23. Dez. 1947. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Jän. 1948.)

In unserer 1. Mitteilung¹ berichteten wir über das Verhalten von Dioxydiphenylmethanen gegenüber Diazoniumverbindungen, wobei jene, selbst bei Vorhandensein von freien Kernstellen, in die entsprechenden Oxyazobenzole und Carbonylverbindungen (Formaldehyd, Azetaldehyd, Cyclohexanon usw.) gespalten werden. Infolge der Analogie im Bau der Dioxy-diphenylmethane und des Phenolphthaleins war eine Spaltung des letzteren mit Diazoniumverbindungen zu erwarten. Die Resultate der Arbeiten, die auf diesem Gebiete vorliegen, stehen jedoch mit unserer Voraussage in Widerspruch.

B. Oddo² versuchte, die Konstitution des Phenolphthaleins mit Hilfe des Kupplungsvorganges im alkalischen Medium zu ergründen und fand bei Einwirken von Benzoldiazoniumchlorid neben einem bei 154° schmelzenden Produkt ein solches mit einem Schmp. von 235°, dem er die Konstitution eines symmetrisch gebauten Bisbenzolazophenolphthaleins (I) zuschrieb.

Im Gegensatz dazu behaupteten P. Schestakoff und Th. Nocken³ unter anderen Versuchsbedingungen (stärkerer Überschuß an Alkali) ein an einem Kern zweifach gekuppeltes Phenolphthalein (II) mit einem Schmp. von 190° gefunden zu haben.

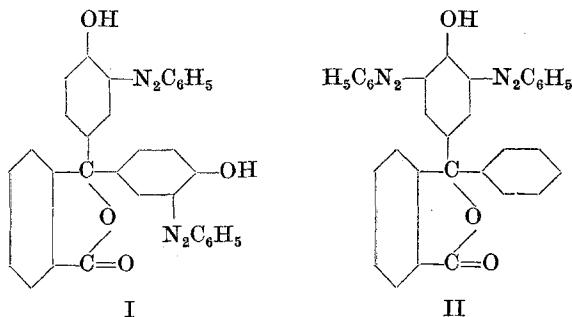
Wir vermuteten, daß das von Oddo² erhaltene, bei 154° schmelzende, von ihm jedoch nicht erkannte Produkt ein durch Spaltung des Phenol-

¹ Mh. Chem. **79**, 363 (1948).

² Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 969 (1914).

³ Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 331 (1914).

phthaleins entstandenes p-Oxyazobenzol (V) sei und fanden bei Nacharbeitung des Versuches unsere Annahme bestätigt. Da die Umsetzung mit Benzoldiazoniumchlorid nur in einem Ausmaß von etwa 25% in der von uns gewünschten Richtung verläuft, wandten wir bei unseren weiteren Untersuchungen das reaktionsfähigere p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid an.



Wir erhielten zunächst bei Einwirkung der doppeltmolaren Menge p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid auf Phenolphthalein in 3%iger wäßriger Natronlauge ein Gemisch von Azokörpern, woraus nur die Isolierung des 4-(4'-Nitrobenzolazo)-phenols als Benzoat (VI) gelang. Das Auftreten von p-Nitrophenol und p-Nitrochlorbenzol, welche in einer Nebenreaktion durch Zersetzung des p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid entstanden waren, erschwerte die Aufarbeitung des Rohproduktes bedeutend. Es gelang bei weiteren Versuchen durch besonders langsame Zugabe der Diazoniumlösung die unerwünschten Nebenreaktionen auf ein Mindestmaß herabzudrücken und auf Grund der verschiedenen Löslichkeit der Natriumsalze in Natronlauge das 4-(4'-Nitrobenzolazo)-phenol (VII) und das 2,4-Bis-(4'-Nitrobenzolazo)-phenol (VIII) zu isolieren. Eine Trennung der Azokörper gelang auch durch Sublimation im Vakuum, wobei das Monoprodukt VII in sehr reiner Form erhalten wurde, während das Diprodukt VIII zurückblieb.

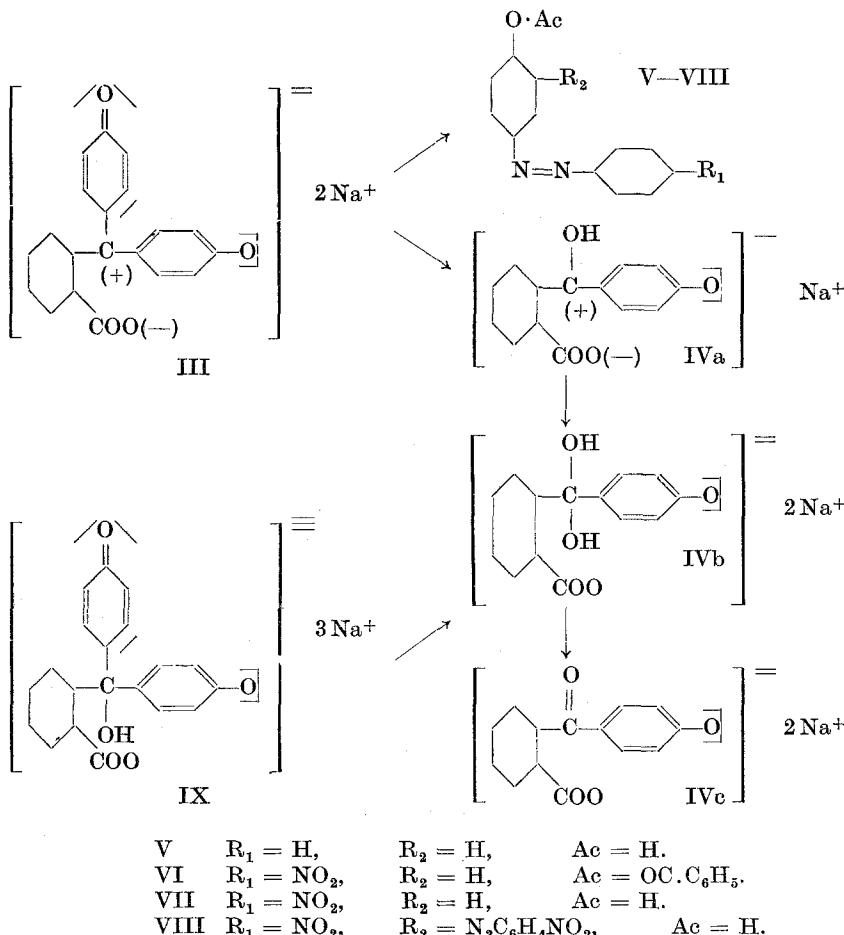
Bis zu welchem Grad die Spaltung eintrat, blieb nach diesen Resultaten noch offen. Bei Absprengung beider Phenolkerne in Form von Azokörpern wäre wohl die Bildung von Phthalsäure, bei Absprengung eines Phenolkernes hingegen jene der 2-(4'-Oxybenzoyl)-benzoësäure (IVc) zu erwarten gewesen. Bei Aufarbeitung der Filtrate bzw. Extraktion der durch Ansäuern der alkalischen Lösung erhaltenen Niederschläge mit Wasser, konnten wir eine bei 212 bis 213° unter Zersetzung schmelzende Substanz isolieren, die mit der von *P. Friedländer*⁴ aus dem Oxim des Phenolphthaleins erhaltenen 2-(4'-Oxybenzoyl)-benzoësäure (IVc) identisch war. Bei einigen auf Grund der bisher gesammelten Er-

⁴ Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 276 (1893).

fahrungen besonders exakt ausgeführten Versuchen wurden die als Spaltprodukte auftretenden Azokörper VII und VIII und die Benzophenoncarbonsäure IVc quantitativ erfaßt und durch die erhaltenen Mengen bewiesen, daß der Spaltungsvorgang vollständig verläuft.

Dieselben Ergebnisse erhielten wir bei der Kupplung des Phenolphthaleins in 10%iger Natriumcarbonatlösung und bei p_{H} 10,8.

Bei Nacharbeitung des Versuches von *Oddo*² konnten wir neben dem bereits erwähnten p-Oxyazobenzol ebenfalls die Benzophenoncarbonsäure IVc feststellen, und zwar in einer Menge, die auf eine Spaltung von ungefähr 25% schließen läßt.



Die Bildung der Benzoylbenzoësäure IVc bei der Kupplung des gefärbten Dinatriumsalzes des Phenolphthaleins (III), das nach

*R. Wizinger*⁵ als inneres Carbonsäuresalz vorliegt, ist verständlich. Analog der Deutung, die wir für die Spaltung von Dioxydiphenylmethanen gegeben haben,¹ tritt das Diazoniumkation unter Spaltung des Phenolphthaleins unter Bildung des 4-(4'-Nitrobenzolazo)-phenols (VII) an das einsame Elektronenpaar des p-chinoliden Kernes. Der Brückenkohlenstoff bindet gleichzeitig das Hydroxyl der Diazoniumbase. An das dadurch entstandene innere Carbonsäuresalz der Zwischenverbindung IVa lagert sich (ähnlich wie bei der Bildung der farblosen Triphenylcarbinolform des Phenolphthaleins IX) NaOH unter Entstehung der Geminolform der p-Oxybenzoylbenzoësäure IVb an, die unter Wasserabspaltung in die Benzophenoncarbonsäure IVc übergeht.

Gleichfalls tritt die Benzoylbenzoësäure IVc bei Spaltung der Carbinolform des Phenolphthaleins (IX) auf. Als Zwischenprodukt ist die Entstehung der Geminolform IVb anzunehmen, die sich unter Wasserabspaltung in die 4'-Oxybenzophenoncarbonsäure-(2) (IVc) umlagert.

Im Gegensatz zur Einwirkung von Benzoldiazoniumchlorid auf Phenolphthalein tritt bei Kupplung mit p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid keine Reaktion mit freien Stellen des reaktionsfähigen Phenolkernes ein. Vielmehr entsteht bei der Umsetzung mit der äquimolaren Menge p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid quantitativ das 4-(4'-Nitrobenzolazo)-phenol (VII). Das Auftreten des 2,4-Bis-(4'-Nitrobenzolazo)-phenols (VIII) ist auf eine Sekundärkupplung des 4-(4'-Nitrobenzolazo)-phenols (VII) mit überschüssigem Diazoniumsalz zurückzuführen.

Wie ein Orientierungsversuch ergab, wird das vic. m.-Xylenolphthalein, das wir aus 2,6-Dimethylphenol und Phthalsäureanhydrid aufbauten, mit 2,4-Dinitrobenzoldiazoniumsulfat leicht gespalten. Als Spaltprodukt wurde das 4-(2',4'-Dinitrobenzolazo)-2,6-dimethylphenol isoliert.

Zusammenfassend ist zu sagen: Die Spaltung des Phenolphthaleins mit Benzoldiazoniumchlorid tritt nur zu etwa 25% ein. *Oddo*² gelang zwar die Trennung der Azokörper, jedoch nicht die Identifizierung des von uns als Spaltprodukt erkannten p-Oxyazobenzols (V). Als weiteres Spaltprodukt isolierten wir die 2-(4'-Oxybenzoyl)-benzoësäure (IVc).

Bei der Umsetzung mit p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid wurde sowohl das gefärbte Dinatriumsalz III, als auch die Carbinolform des Phenolphthaleins IX quantitativ gespalten.

Durch diese Befunde sind die Ansichten *Oddo*² bzw. *Schestakoffs*³ über die Kupplungsfähigkeit substituierter Phenole, die wir hier wörtlich wiedergeben wollen, widerlegt.

„Ich² betonte besonders den diagnostischen Wert eines derartigen Reagens, welcher lediglich auf die Kernwasserstoffe einwirkt und den

⁵ *R. Wizinger*, Organische Farbstoffe. Verlag: Ferd. Dümmler, Berlin u. Bonn 1933. S. 61.

Rest des Moleküls unverändert lässt und dessen Einwirkung sich bei einer Reaktionstemperatur von 0° vollzieht.“

„Allen diesen Forderungen genügen die Diazoniumsalze, die bloß mit den Phenolkernen der Phthaleine in Kupplung treten; da ihre p-Stellungen substituiert sind, so müssen nach den *Kupplungsregeln*³ die Azogruppen in die o-Stellen zu den OH-Gruppen treten.“

Experimenteller Teil.

A. Kupplung des Phenolphthaleins mit Benzoldiazoniumchlorid.

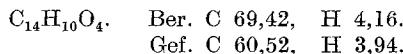
3,2 g Phenolphthalein wurden in 90 ccm 3%iger Natronlauge gelöst und mit der äquimolaren Menge Benzoldiazoniumchlorid versetzt.

1. *p-Oxyazobenzol (V).*

Nach dem Neutralisieren mit verdünnter Schwefelsäure wurde abgesaugt und der braune Niederschlag mit Wasser extrahiert. Die nach dem Abkühlen erhaltenen orangefarbenen Plättchen wurden mehrmals aus Benzol umkristallisiert und schmolzen bei 154°. Auch der Mischschmp. mit einem nach A. Kekulé und C. Hidegh⁶ dargestellten *p*-Oxyazobenzol (V) zeigte denselben Wert.

2. *2-(4'-Oxybenzoyl)-benzoësäure (IVc).*

Die durch Filtrieren der Azokörper erhaltene Lösung wurde eingeeengt. Nach dem Abkühlen schieden sich sechseckige, farblose Plättchen in einer Menge von ungefähr 0,5 g aus. Sie wurden aus Alkohol-Wässer umkristallisiert und schmolzen bei 212 bis 213° u. Zers. Der Mischschmp. wurde mit einer aus Phenolphthaleinoxim erhaltenen Benzophenoncarbonsäure IVc durchgeführt und lag gleichfalls bei 212 bis 213°.



B. Kupplung des gefärbten Dinatriumsalzes des Phenolphthaleins (*III*) mit *p*-Nitrobenzoldiazoniumchlorid.

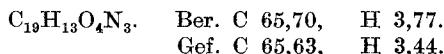
3,2 g Phenolphthalein wurden in 90 ccm 3%iger Natronlauge gelöst und sofort mit der doppeltemolaren Menge *p*-Nitrobenzoldiazoniumchlorid versetzt. Die dunkelrote Lösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, der ausgeschiedene, braune, amorphe Niederschlag filtriert und getrocknet (Niederschlag A).

1. *4-(4'-Nitrobenzolazo)-phenol (VII).*

Die Fällung der Azokörper (A) wurde in Benzoylchlorid gelöst und mit 10%iger Natronlauge geschüttelt. Nach Lösen des so erhaltenen

⁶ Ber. dtsch. chem. Ges. **3**, 234 (1870).

kristallinen Niederschläges in Azeton wurden durch fraktionierte Fällung mit Wasser und mehrmaliges Umkristallisieren aus Toluol orangefarbene Nadeln erhalten, die bei 195° schmolzen und mit dem nach *R. Meldola* und *W. A. Williams*⁷ dargestellten Benzoat des 4-(4'-Nitrobenzolazo)-phenols (VI) identisch waren.

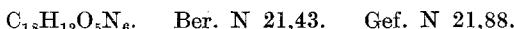


Das 4-(4'-Nitrobenzolazo)-phenol (VII) selbst wurde einerseits durch Vakuumsublimation bei 200° aus dem Niederschlag der Azokörper (A) erhalten, anderseits gelang die Abtrennung vom 2,4-Bis-(4'-nitrobenzolazo)-phenol (VIII) auch durch Lösen des Niederschläges A mit starker Natronlauge in der Hitze und Abkühlen, wobei sich das Bis-benzolazoprodukt VIII als Natriumsalz abschied. Aus dem Filtrat wurde durch Ansäuern und mehrmaliges Umkristallisieren aus Trichloräthylen bzw. Toluol das 4-(4'-Nitrobenzolazo)-phenol (VII) in orangeroten Prismen erhalten, die bei 213 bis 214° schmolzen. Auch der Mischschmp. mit dem nach *E. Bamberger*⁸ dargestellten Produkt lag bei der gleichen Temperatur.



2. 2,4-Bis-(4'-nitrobenzolazo)-phenol (VIII).

Die Fällung der Azokörper (A) wurde in starker heißer Natronlauge gelöst und abgekühlt. Es schieden sich schöne Plättchen aus, die abfiltriert, in Wasser gelöst und mit verdünnter Schwefelsäure gefällt wurden. Durch Umkristallisieren aus Tetrachloräthan bzw. Nitrobenzol erhielten wir dunkelbraune, feine Nadeln, die bei 278° schmolzen und mit dem von *E. Grandmougin*, *J. R. Guisan* und *H. Freimann*⁹ aus Phenol und p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid erhaltenen Produkt identisch waren.



3. 4'-Oxybenzophenoncarbonsäure-(2) (IVc).

A. Die durch Filtrieren der Azokörper A erhaltene Flüssigkeit wurde auf etwa 1/5 ihres Volumens eingeengt und abgekühlt. Nach mehreren Stunden kristallisierte die Benzophenoncarbonsäure IVc in schönen, sechseckigen Plättchen aus. Schmp. 212 bis 213° u. Zers.

B. Der Niederschlag A wurde mit Wasser extrahiert, die Lösung eingeengt, die nach mehreren Stunden sich abscheidenden Plättchen filtriert und aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Sie zeigten dieselben Eigenschaften wie das aus dem Phenolphthaleinoxim nach *P. Friedländer*⁴ erhaltene Produkt und schmolzen gleichfalls bei 212 bis 213°.

⁷ Chem. Zbl. 1899 II, 1113.

⁸ Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 845 (1895).

⁹ Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 3453 (1907).

4. Zersetzungprodukte des *p*-Nitrobenzoldiazoniumchlorids.

p-Nitrochlorbenzol wurde aus dem Filtrat der Azokörper A durch Wasserdampfdestillation erhalten. Farblose Nadeln vom Schmp. 83°. *p*-Nitrophenol wurde durch Sublimation des Niederschlages A bei 100° bzw. Einengen des Filtrates der Azokörper isoliert. Farblose Nadeln. Schmp. 113°.

5. Quantitative Bestimmung der Spaltprodukte.

a) Kupplung mit der äquimolaren Menge Diazoniumsalz.

3,2 g Phenolphthalein wurden in 90 ccm 3%iger Natronlauge gelöst und langsam mit der äquimolaren Menge *p*-Nitrobenzoldiazoniumchlorid (dargestellt aus 2,77 g *p*-Nitroanilin, 1,4 g Natriumnitrit und 6 ccm konz. HCl) versetzt. Die Violettfärbung des Phenolphthaleins wurde erst gegen Schluß der Reaktion durch die Eigenfarbe des 4-(4'-Nitrobenzolazo)-phenols (VII) verdeckt. Es wurde vorsichtig mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert, der erhaltene braune Niederschlag abgesaugt und aus dem Filtrat die Benzophenoncarbonsäure IVc in einer Ausbeute von 80% (2 g) erhalten. Die braune Fällung der Azokörper wurde aus Trichloräthylen umkristallisiert und das 4-(4'-Nitrobenzolazo)-phenol (VII) in einer Ausbeute von ebenfalls 80% (2 g) isoliert.

b) Kupplung mit der doppeltemolaren Menge Diazoniumsalz.

3,2 g Phenolphthalein wurden mit der doppeltemolaren Menge *p*-Nitrobenzoldiazoniumchlorid gekuppelt. Die alkalische Lösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert, das 2,4-Bis-(4'-nitrobenzolazo)-phenol (VIII) abgesaugt und aus Tetrachloräthan bzw. Nitrobenzol umkristallisiert (Ausbeute 3,2 g = 80%). Die Benzophenoncarbonsäure IVc wurde in der eben beschriebenen Weise in einer Ausbeute von 80% erhalten.

c) Kupplung mit der doppeltemolaren Menge Diazoniumsalz in 10%iger Natriumcarbonatlösung.

1,6 g Phenolphthalein wurden in 100 ccm 10%iger Natriumcarbonatlösung gelöst und mit einer mit Natriumbicarbonat neutralisierten doppeltemolaren Menge Diazoniumsalzlösung versetzt. Das 2,4-Bis-(4'-nitrobenzolazo)-phenol (VIII) schied sich sofort aus. Aufarbeitung und Ausbeute wie oben.

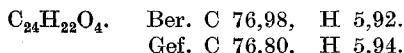
C. Kupplung der Carbinolform des Phenolphthaleins (IX).

3,2 g Phenolphthalein wurden in 100 ccm 10%iger Natronlauge gelöst. Nach ungefähr 5 Minuten trat weitgehende Entfärbung ein. Die Kupplung wurde mit der doppeltemolaren Menge *p*-Nitrobenzoldiazoniumchlorid durchgeführt. Aufarbeitung wie unter Versuch B., 5b. Ausbeute an Benzophenoncarbonsäure IVc 2 g = 80%; Ausbeute an 2,4-Bis-(4'-nitrobenzolazo)-phenol (VIII) 3,1 g = 80%.

D. Kupplung des vic. m-Xylenolphthaleins.

1. Darstellung des vic. m-Xylenolphthaleins.

1,75 g Phthalsäureanhydrid wurden mit der dreifach molaren Menge 2,6-Dimethylphenol und 1,4 g konz. Schwefelsäure 10 Stunden bei 120° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde zur Entfernung des überschüssigen Xylenols mit Wasser ausgekocht und noch mehrmals mit heißem Wasser gewaschen. Durch Lösen mit 4%iger Natronlauge und Fällen mit Essigsäure wurde ein gelbbraune, amorphe Masse gewonnen, die durch Kochen mit Tierkohle in Alkohol gereinigt wurde. Aus dem Filtrat kristallisierten nach Wasserzusatz farblose Balken, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser bei 256° schmolzen.



2. Spaltung des vic. m-Xylenolphthaleins.

1 g vic. m-Xylenolphthalein wurde in Eisessig gelöst und mit der äquimolaren Menge 2,4-Dinitrobenzoldiazoniumsulfat versetzt. Die Kupplung trat augenblicklich unter Dunkelbraunfärbung ein. Nach Wasserzusatz schied sich das 4-(2'-4'-Dinitrobenzolazo)-2,6-dimethylphenol in orangefarbenen Nadeln ab, die mehrmals aus Eisessig umkristallisiert wurden und bei 218° schmolzen. Sie waren mit dem von uns¹ schon früher durch Kupplung des 2,6-Dimethylphenols mit 2,4-Dinitrobenzoldiazoniumsulfat erhaltenen Produkt identisch.

