

Zur Umwandlung von Phenolen in die entsprechenden Anilinderivate

(Über die Einwirkung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin auf
o-Chinolacetate)

Von

H. Budzikiewicz, F. Wessely und Olfat Salem Ibrahim

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 6. April 1964)

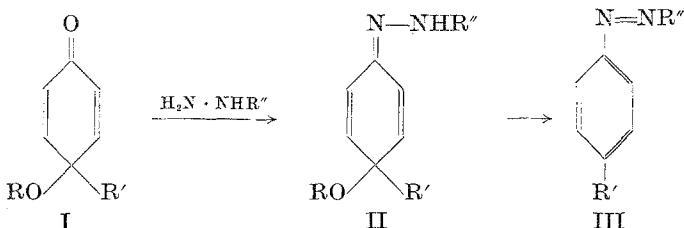
An Hand einer Reihe von Beispielen aus der Benzol- und Naphthalinreihe wird gezeigt, daß sich ortho-substituierte Monophenole auf dem Umweg über die durch Bleitetraacetat-Oxydation leicht zugänglichen o-Chinolacetate in verhältnismäßig guter Ausbeute in die entsprechenden Anilinderivate überführen lassen. Dieses Verfahren stellt eine in vielen Fällen präparativ anwendbare Methode für den in der Benzolreihe bisher nicht ohne weiteres durchführbaren Austausch einer phenolischen Hydroxyl- gegen eine Aminogruppe dar. Auf eine neuartige Methode zur Darstellung von o-Aminophenolen wird hingewiesen.

o-Substituted monophenols of the benzene and naphthalene series can be converted to the corresponding aniline derivatives in relatively good yields via *o*-quinol acetates, easily accessible by lead tetraacetate oxidation. This procedure is a preparative method applicable in many cases where the ready exchange of a phenolic hydroxyl- for an amino group has not previously been possible. A new method for the preparation of *o*-amino-phenols is indicated.

Aromatische Aminogruppen lassen sich im allgemeinen leicht gegen Hydroxylgruppen austauschen, wobei neben direkter Hydrolyse der Umweg über die Diazoniumverbindung das wohl am meisten angewendete Verfahren ist. Der umgekehrte Weg, nämlich der Ersatz einer phenolischen OH-Gruppe gegen eine Aminofunktion, ist im Falle von Naphtholen und reaktionsfähigen mehrwertigen Phenolen durch die *Bucherer*-Re-

aktion¹ möglich, kann aber bei einwertigen Phenolen nur unter extremen Versuchsbedingungen und in schlechter Ausbeute^{2, 3} durchgeführt werden.

In den letzten Jahren haben nun *Gold* und *Schwenk*⁴ sowie *Hecker*^{5, 6} zwei im Prinzip ähnliche Methoden entwickelt, um in 3-Hydroxyöstron-derivaten (bzw. bicyclischen Modellverbindungen) die phenolische OH-Gruppe in eine Aminogruppe überzuführen. Die Grundlage von *Heckers* Verfahren^{5, 6} bildet die folgende Beobachtung: $\Delta^2,5$ -Cyclohexadienone-(1) (mono- oder polycyclischer Natur) bilden mit Ketonreagentien Hydrazone bzw. Oxime unter Erhaltung der Dien-Struktur, wenn sie p-ständig zur Oxogruppe C-Substituenten tragen⁷. Stellt einer der p-Substituenten jedoch eine Sauerstofffunktion dar (OH, O-Alkyl, O-Acyl) (I), so tritt Reaktion mit Hydrazinderivaten in der Weise ein, daß sich die primär gebildeten Hydrazone (II) sofort unter Abspaltung von ROH in intensiv gefärbte Derivate des Azobenzols (III) umlagern^{5, 6, 8, 9}. Verbindungen vom Typus III lassen sich reduktiv (Dithionit in wäßriger Lösung oder Hydrierung mit *Raney-Ni* als Katalysator) in die entsprechenden Amino-verbindungen überführen. Die Umsetzung polycyclischer Chinole mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (*DNP*) und die hydrogenolytische Spaltung wird als mit guter Ausbeute verlaufend beschrieben^{5, 6}.



Gold und *Schwenk*⁴ ihrerseits setzten Steroid-p-chinolacetate vom Typus IV mit Benzylamin um; die primär gebildeten *Schiffsschen* Basen

¹ *N. L. Drake*, Org. Reactions, Bd. 1, S. 105ff. (Wiley, New York 1942).

² *W. Merz* und *P. Müller*, Ber. dtsch. chem. Ges. **19**, 2901 (1886).

³ *E. Briner*, *P. Ferrero* und *E. de Luserna*, Helv. Chim. Acta **7**, 282 (1924).

⁴ *A. M. Gold* und *E. Schwenk*, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 5683 (1958).

⁵ *E. Hecker*, Chem. Ber. **92**, 3198 (1959).

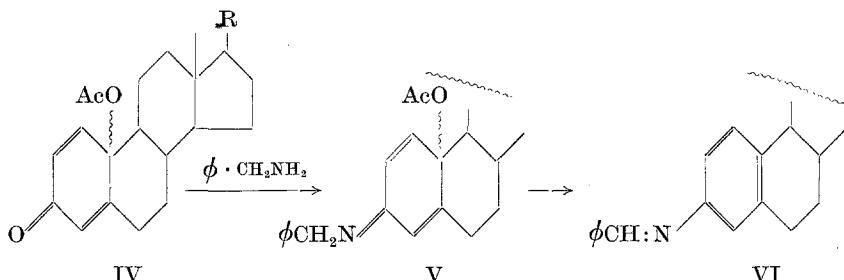
⁶ *E. Hecker* und *E. Walk*, Chem. Ber. **93**, 2928 (1960).

⁷ Für Beispiele monocyclischer Dienone siehe: *K. v. Auwers*, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 2389 (1916); *S. Dorling*, *J. Harley-Mason* und *L. C. Johnson*, Chem. Ind. 495 (1960); bicyclische Dienone: *G. Grassi-Cristaldi*, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, (Referate) 708 (1887); *P. Gucci*, Ber. dtsch. chem. Ges. **22** (Referate), 731 (1889); *E. Wenkert* und *T. E. Stevens*, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 5627 (1956); Steroiddienone: *H. H. Inhoffen* und *Huang-Minlon*, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1720 (1938); *H. H. Inhoffen*, *G. Zühsdorff* und *Huang-Minlon*, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 451 (1940).

⁸ *E. Bamberger*, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 3600 (1900).

⁹ *E. Bamberger*, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 1424 (1902).

(Azomethin, V) lagern sich in analoger Weise wie die Hydrazone (II) unter Essigsäureabspaltung in Schiff'sche Basen der Struktur VI um, die durch saure Hydrolyse in ein Amin und Benzaldehyd gespalten werden können.



Die Anwendung der beiden genannten Verfahren, um aus einem Phenol das entsprechende Anilinderivat darzustellen, setzt voraus, daß das Phenol primär in ein Chinolderivat — in den genannten Fällen ein p-Chinol — übergeführt wird. Zur Durchführung dieser Reaktion wurden die verschiedensten Oxydationsmittel herangezogen¹⁰, jedoch nur Bleitetraacetat erlangte praktische Bedeutung¹¹, obwohl auch hier in manchen Fällen die Ausbeuten zu wünschen übrig lassen (besonders wegen der gleichzeitigen Bildung von o-Chinondiacetaten, auf deren Bedeutung im Zusammenhang mit dieser Arbeit später eingegangen werden soll).

Die Problemstellung der amerikanischen und der deutschen Forschungsgruppe brachte es mit sich, daß die Umwandlung Phenol → Amin 1) nur an polycyclischen Verbindungen und 2) nur über p-Chinole als Zwischenprodukte untersucht worden ist. Wir hatten schon lange die Absicht, unter Verwendung von o-Chinolacetaten als Zwischenprodukten einen Austausch der OH-Gruppe gegen eine NH₂-Gruppe zu erreichen. Die o-Chinolacetate besitzen den Vorteil, durch Bleitetraacetat-Oxydation von Phenolen in im allgemeinen besserer Ausbeute als ihre p-Isomeren zugänglich zu sein. Zudem ist neuerdings eine ganze Reihe verschiedenster substituierter o-Chinolacetate dargestellt worden¹², sodaß diese Methode allgemeine praktische Bedeutung erlangen kann.

Daß sich o-Chinolacetate mit Ketonreagentien umsetzen lassen, war nicht unbedingt zu erwarten. Die Angabe über die Bildung eines Semi-carbazones von 2-Methyl-2-dichlormethylecylohexadienon-(1) (VII)¹³

¹⁰ Für eine Zusammenstellung siehe: *H. Budzikiewicz*, Dissertation Univ. Wien, 1959.

¹¹ E. Schinzel und F. Wessely, Mh. Chem. 86, 912 (1955).

¹² F. Wessely, E. Zbiral und H. Sturm, Chem. Ber. **93**, 2840 (1960); E. Zbiral, F. Wessely und H. Sturm, Mh. Chem. **93**, 15 (1962).

¹³ K. v. Auwers und G. Keil, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 4207 (1902).

Tabelle 1

Ausgangsphenol]	Pb(OAc) ₄				R ₁ —NH—NH ₂ →	R ₂ —NH—NH ₂ →	R ₃ —NH—NH ₂ →	R ₄ —NH—NH ₂ →	R ₅ —NH—NH ₂ →	R ₆ —NH—NH ₂ →	R ₇ —NH—NH ₂ →	R ₈ —NH—NH ₂ →	R ₉ —NH—NH ₂ →	R ₁₀ —NH—NH ₂ →	R ₁₁ —NH—NH ₂ →	R ₁₂ —NH—NH ₂ →	R ₁₃ —NH—NH ₂ →	R ₁₄ —NH—NH ₂ →	R ₁₅ —NH—NH ₂ →	R ₁₆ —NH—NH ₂ →	R ₁₇ —NH—NH ₂ →	R ₁₈ —NH—NH ₂ →	R ₁₉ —NH—NH ₂ →	R ₂₀ —NH—NH ₂ →	R ₂₁ —NH—NH ₂ →	R ₂₂ —NH—NH ₂ →	R ₂₃ —NH—NH ₂ →	R ₂₄ —NH—NH ₂ →	R ₂₅ —NH—NH ₂ →	R ₂₆ —NH—NH ₂ →	R ₂₇ —NH—NH ₂ →	R ₂₈ —NH—NH ₂ →	R ₂₉ —NH—NH ₂ →	R ₃₀ —NH—NH ₂ →	Reaktionsprodukt	% ***
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄																																
o-Kresol ¹⁴	Me	H	H	H																																
2,3-Dimethylphenol ¹⁵	Me	Me	H	H																																
2,4-Dimethylphenol ¹⁶	Me	H	Me	H																																
2,5-Dimethylphenol ¹⁴	Me	H	Me	H																																
2,6-Dimethylphenol ¹⁷	Me	H	Me	H																																
Mesitol ¹⁶	Me	H	Me	H																																
2,3,5-Trimethylphenol ¹⁷	Me	Me	H	Mo																																
2-Hydroxydiphenyl ¹⁸	Ph	H	H	H																																
o-Hydroxydihydrozimtsäure ¹⁹	R*	H	H	H																																
1-Methyl-2-naphthol ²⁰																																				

* R = CH₂ · CH₂ · COOH¹** Literaturlausbeute an Chinolacetat²

*** Ausbeute an acetylertem Amin, bez. auf eingesetztes Chinolacetat

¹⁴ W. Mettesics, E. Schinzel, H. Vilcsék und F. Wessely, Mh. Chem. **88**, 1069 (1957).¹⁵ F. Wessely, J. Kolan und W. Mettesics, Mh. Chem. **85**, 69 (1954).¹⁶ F. Wessely und F. Simai, Mh. Chem. **81**, 1055 (1950).¹⁷ H. Buczkiewicz, G. Schmidt, P. Stockhammer und F. Wessely, Mh. Chem. **90**, 609 (1959).¹⁸ F. Wessely, L. Holzer und H. Vilcsék, Mh. Chem. **83**, 1253 (1952).¹⁹ F. Tiemann und H. Herzfeld, Ber. dtsch. chem. Ges. **10**, 286 (1877).²⁰ G. Bargellini und S. Silvestri, Gazz. Chim. Ital. **37 II**, 410 (1907).³

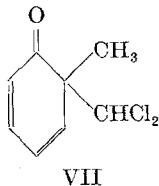
Tabelle 2

Ausgangsphenol	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	%*	Reaktionsprodukt	N = N—R						
							OAc	R—NH—NH ₂	H ₂	R _i —OAc	R _i —OAc	R _i —OAc	R _i —OAc
2,3-Dimethylphenol ¹⁵	Me	Me	H	H	8	2-Hydroxy-5,6-dimethylanilin	80						
2,4-Dimethylphenol ¹⁶	Me	H	Me	H	2	2-Hydroxy-4,6-dimethylanilin	84						
2,5-Dimethylphenol ²¹	Me	H	Me	—	—	2-Hydroxy-3,6-dimethylanilin	60						

* Literaturausbeute an o-Chinondiacetat.
** Ausbeute an acetyliertem Amin.

¹⁵ H. Budzikiewicz, W. Metlesics und F. Wessely, Mh. Chem. **91**, 117 (1960).

wurde später widerrufen²² und gleichzeitig erwähnt, daß auch das p-Nitrophenylhydrazone nicht zugänglich sei. Aus neuerer Zeit liegen ähnliche Angaben für ein bicyclisches Analoges von VII vor²³.



Da für dieses grundsätzlich unterschiedliche Reaktionsverhalten der o- und p-Cyclohexadienone Ursachen elektronischer Natur kaum ausschlaggebend sein können, kann als Erklärung wohl nur der sterische Einfluß raumbeanspruchender Substituenten herangezogen werden. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß auch Pivalon nicht mit den üblichen Ketonreagentien reagiert²⁴. In anderem Zusammenhang konnte gezeigt werden, daß die Raumbeanspruchung der o-Substituenten in VII etwa der von o-Chinonacetaten entspricht²⁵; sollten letztere Verbindungen dennoch mit Carbonylreagentien reagieren,

²² K. v. Auwers, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 2389 (1916).

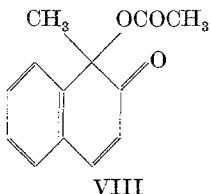
²³ R. M. Dodson und W. P. Webb, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2767 (1951).

²⁴ A. Haller und E. Bauer, Compt. rend. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **150**, 582 (1910).

²⁵ F. Wessely, H. Budzikiewicz und H. Janda, Mh. Chem. **91**, 456 (1960).

so wäre dies nur durch die große Aromatisierungstendenz der primär gebildeten Hydrazone zu erklären, die ein schnelles Entfernen des Reaktionsproduktes aus dem Gleichgewicht bedingt und so die Reaktion zu Ende kommen lässt.

Versuche mit o-Chinolacetaten (siehe Tab. 1) zeigen nun, daß diese in methanolischer Lösung leicht mit *DNP* unter Ausbildung von rot gefärbten Azoverbindungen in durchschnittlich 90% Ausbeute reagieren. Die Azoverbindungen lassen sich unter Katalyse von *Raney-Nickel* nach der Vorschrift von *Hecker*⁵ zu den entsprechenden Aminen hydrieren, die zum Vergleich mit authentischen Präparaten in ihre Acetylivate übergeführt wurden. Um die Anwendbarkeit der Methode auf polycyclische Verbindungen zu prüfen, wurde das Naphthochinolacetat VIII der gleichen Reaktionsfolge unterworfen (siehe Tab. 1, letzte Zeile). Das so erhaltene Naphthylamin konnte mit einem authentischen Präparat identifiziert werden.



VIII

Wie bereits erwähnt, entstehen bei der Oxydation von Phenolen mit einer freien o-Stellung neben Chinolacetaten auch o-Chinondiacetate (IX). Diese reagieren ebenfalls mit *DNP* unter Abspaltung von Essigsäure und Ausbildung eines Azobenzolderivates, das sich zum entsprechenden Amin reduzieren lässt. Da bei dieser Reaktion eine Acetoxygruppe des o-Chinondiacetates erhalten bleibt, erhält man als Endprodukt ein o-Aminophenol. Die Ergebnisse der Versuche mit o-Chinondiacetaten sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Experimenteller Teil

Ausgangsmaterialien: Die zur Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (*DNP*) verwendeten Chinolacetate und o-Chinondiacetate wurden, wie in der Originalliteratur (s. Tab. 1 und 2) angegeben, dargestellt.

Umsetzung von 2-Methyl-o-chinolacetat: 0,9 g 2-Methyl-o-chinolacetat wurden in wenig Methanol gelöst und mit einer frisch bereiteten Lösung von *Brady's Reagens*²⁶ (enthaltend 1,2 g *DNP*) versetzt. Bei kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad wurde die Farbe der Lösung rasch dunkler und es bildete sich ein leichter Niederschlag. Beim Stehen über Nacht bildeten sich rote Nadeln, die abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen wurden (Rohausb. 1,4 g). 0,6 g der gebildeten Azoverbindung

²⁶ A. I. Vogel, Practical Org. Chem. S. 920 (1948).

wurden in Äthanol gelöst und mittels *Raney*-Nickel hydriert (H_2 -Aufnahme 15,1 mMol, ber. 14,3 mMol). Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wurde der dunkelrote Rückstand in CH_2Cl_2 gelöst und die Lösung zur Entfernung des bei der Reduktion als Nebenprodukt gebildeten *as.* Triaminobenzols mit H_2O ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels acetylierte man den Rückstand mit Acetanhydrid—Pyridin. Entfernung des überschüssigen Acetylierungsmittels durch Destillation, Sublimation des Rückstandes im Kugelrohr und anschließende Kristallisation aus Äthanol ergab 0,3 g Acettoluidid, Schmp. 102—103°.

Die Umsetzung der übrigen Chinolacetate und o-Chinondiacetate erfolgte in analoger Weise; die eingesetzten Mengen und die Ausbeuten an den Azoverbindungen sind in Tab. 3 zusammengefaßt. Die Gesamtausbeuten für die Reaktionsfolge Chinolacetat (bzw. o-Chinondiacetat) → acetyliertes Amin können den Tab. 1 und 2 entnommen werden.

Tabelle 3

Ausgangsmaterial	DNP (g)	Azoverbindung Ausb. (g)
2-Methyl-o-chinolacetat (0,9 g)	1,2	1,4
2,3-Dimethyl-o-chinolacetat (0,9 g)	1,2	1,5
2,4-Dimethyl-o-chinolacetat (0,3 g)	0,4	0,5
2,5-Dimethyl-o-chinolacetat (0,3 g)	0,4	0,5
2,6-Dimethyl-o-chinolacetat (1,0 g)	1,4	1,6
Mesityl-o-chinolacetat (0,14 g)	0,18	0,22
2,3,5-Trimethyl-o-chinolacetat (0,25 g)	0,3	0,4
2-Phenyl-o-chinolacetat (2,3 g)	2,7	3,5
2-(2-Carbäthoxy)-äthyl-o-chinolacetat (6 g)	5,5	9,0
1-Methyl-1-acetoxy-2-oxo-1,2-dihydro-naphthalin (0,66 g)	0,7	0,9
5,6-Dimethyl-o-chinondiacetat (0,48 g)	0,64	0,64
4,6-Dimethyl-o-chinondiacetat (0,25 g)	0,3	0,35
3,6-Dimethyl-o-chinondiacetat (0,5 g)	0,6	0,65