

HANS MUSSO, DIETER MAASSEN und DIETER BORMANN

Über Orceinfarbstoffe, XVII¹⁾

Die Autoxydation des 4.5.6-Trimethyl-resorcins

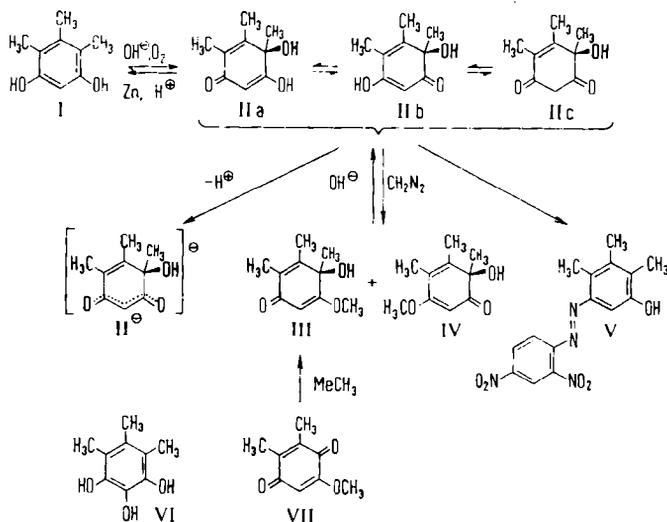
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen
und dem Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 1. Juni 1962)

4.5.6-Trimethyl-resorcins reagiert in alkalischer Lösung mit Luftsauerstoff in guter Ausbeute zum Trimethylchinol II, dessen drei tautomere Formen spektroskopisch in Lösung nachgewiesen werden. Eindeutige Synthesen für dieses Chinol und Trimethyl-pyrogallol werden mitgeteilt.

Aus den in der XVI. Mitteilung¹⁾ geschilderten Überlegungen haben wir die Autoxydationsprodukte des 4.5.6-Trimethyl-resorcins (I) näher untersucht.

Bei der Autoxydation von I in wäßrigem Natriumhydroxyd oder Ammoniak erkennt man chromatographisch in beiden Fällen die Bildung nur einer neuen Verbindung, die nach zwei Wochen mit 69% d. Th. in fast farblosen Kristallen isoliert werden kann. Die Analyse ($C_9H_{12}O_3$) zeigt, daß die Verbindung ein Sauerstoffatom

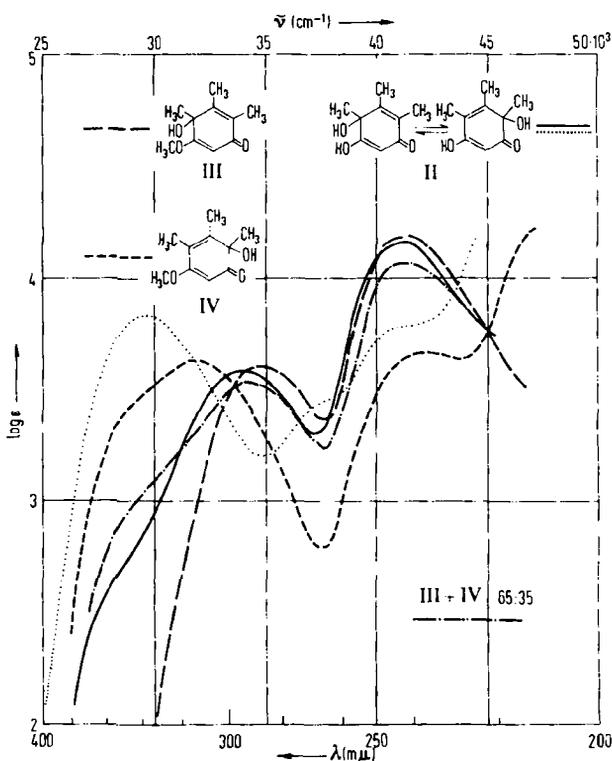


mehr enthält als das Ausgangsmaterial. Da sie von 4.5.6-Trimethyl-paragallol (VI) verschieden ist, kann der Angriff des Luftsauerstoffs und der Eintritt der neuen Sauerstoff-Funktion nicht zwischen den Hydroxylgruppen von I erfolgt sein und eine Formulierung als 4.5.6-Trimethyl-3.4-dihydroxycyclohexadien-(2.5)-on-(1) ist nahelegend. Diese Verbindung könnte in drei tautomeren Formen IIa-c vorliegen und

¹⁾ XVI. Mittel.: H. MUSSO und D. MAASSEN, Chem. Ber. 95, 2831 [1962], voranstehend.

sollte sich in den Reaktionen und Spektren wie ein Chinol verhalten. Reduziert man II mit Zinkstaub in Eisessig, so erhält man das Ausgangsphenol I zurück; hydriert man mit Palladium/Bariumsulfat in Äthanol, so werden ein Mol Wasserstoff in zwei Minuten, ein zweites Mol in drei Stunden aufgenommen, und man erhält ein Gemisch aus isomeren gesättigten Ketonen, das nicht weiter untersucht wurde. Diese Ergebnisse sind nach A. SIEGEL und H. BRÖLL-KECKEIS²⁾ für die Reduktion von Chinolen charakteristisch.

Mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin reagiert II, wie es E. BAMBERGER³⁾ für Chinole beschrieben hat, unter Wasserabspaltung zum Azofarbstoff V. Mit Diazomethan erhält man aus II ein Gemisch der beiden isomeren chromatographisch trennbaren Methyläther III und IV im Mengenverhältnis 3:1, das sich beim Aufbewahren in Methanol vollständig zu Gunsten von III verschiebt. Die Synthese des *p*-Chinol-methyläthers III gelingt durch Umsetzen von 2,3-Dimethyl-5-methoxy-benzochinon VII⁴⁾ mit Methylmagnesiumjodid oder Methyl-lithium. Die beiden Methyläther III und IV lassen sich



UV-Spektren in Methanol: Chinol II ———, in 0,2*n* methanol. KOH ·····
o-Chinoläther IV - - - - -; *p*-Chinoläther III - · - · - ·; III und IV im Verhältnis 65:35 ·····.

2) Mh. Chem. 88, 910 [1957].

3) Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 3600 [1900]; 35, 1424 [1902]; vgl. auch E. HECKER, Chem. Ber. 92, 3198 [1959].

4) L. F. FIESER und M. J. ARDAO, J. Amer. chem. Soc. 78, 774 [1956].

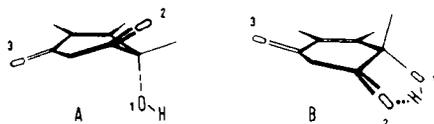
sauer und alkalisch wieder zum Chinol II verseifen. Damit ist die Konstitution des Autoxydationsproduktes von I gesichert.

Bei der potentiometrischen Titration in Wasser liefert das Chinol II die Kurve einer einbasigen Säure mit dem pK -Wert 5.55 und dem Äquivalentgewicht 169.6 (ber. 168.2). Die relativ hohe Acidität kann man wie beim Dihydroresorcin (pK 5.35)⁵⁾ durch die Mesomeriestabilisierung des carboxylat-vinylogenen Anions II[⊖] erklären. Dementsprechend wird die langwellige Bande im UV-Spektrum von II durch Alkali von 295 $m\mu$ nach 338 $m\mu$ verschoben und die Extinktion verdoppelt (Abbild.).

Das UV-Spektrum von II in Methanol enthält zwei Banden, bei 243 $m\mu$ ($\epsilon = 14700$) und 295 $m\mu$ ($\epsilon = 3900$). J. DERKOSCH und W. KALTENEGGER⁶⁾ geben an, daß *o*-Chinole zwischen 219 und 235 $m\mu$ ($\epsilon = 10000$) absorbieren, *p*-Chinole dagegen zwischen 290 und 314 $m\mu$ ($\epsilon = 5000$). Man kann also annehmen, daß bei II in Methanol die tautomeren *p*- und *o*-Chinolformen IIa und IIb zu etwa 65 und 35% im Gleichgewicht vorliegen, was durch die Spektren der beiden Methyläther III und IV bestätigt wird (Abbild.; III: 242 $m\mu$ (15600), 288 $m\mu$ (4050); IV: 237 $m\mu$ (4700), 314 $m\mu$ (4300)). Addiert man die Spektren von III und IV im Verhältnis 65:35, so erhält man eine Kurve, die mit der von II übereinstimmt (Abbild.). In unpolaren Lösungsmitteln wie Cyclohexan und Tetrachlorkohlenstoff kann man die langwellige Bande im Spektrum von II nicht mehr mit Sicherheit erkennen. Hier muß also das Gleichgewicht weitgehend zur Diketoform IIc verschoben sein.

Im IR-Spektrum von II erkennt man in Kaliumbromid eine breite OH-Bande bei 3390/cm und eine C=O-Bande bei 1661/cm, die einem Cyclohexadienon, also der Chinolform IIa oder IIb zugeordnet wird. In 10^{-3} *m* Tetrachlorkohlenstofflösung aber findet man eine scharfe OH-Bande bei 3487/cm und zwei C=O-Banden bei 1736 und 1676/cm. In unpolarer Lösung liegt die Molekel also in der Diketoform IIc vor, wie es nach B. EISTERT und W. REISS⁷⁾ für *trans*-fixierte β -Diketone zu erwarten ist.

Bei der Diketoform IIc sind die Konstellationen A und B möglich. A sollte im IR-Spektrum eine freie oder nur sehr schwach assoziierte OH-Bande oberhalb von 3600/cm zeigen, denn der Abstand der Sauerstoffatome 1 und 2 beträgt in A 3.3 Å⁸⁾, und die Orientierung der freien Elektronenpaare am Sauerstoffatom 2 ist für eine Wasserstoffbrücke von der annähernd axialen Hydroxygruppe her ungünstig. Die OH-Bande bei 3487/cm zeigt aber eine deutliche Assoziation an, was nur in der Konstellation B möglich ist, in der die Carbonyl- und Hydroxygruppe mit einem O—O Abstand von 2.7 Å⁸⁾ fast in einer Ebene liegen. Wegen der intramolekularen Wasserstoffbrücke bevorzugt IIc in Tetrachlorkohlenstoff die Konstellation B, deren



5) G. SCHWARZENBACH und K. LUTZ, *Helv. chim. Acta* **23**, 1162 [1940], geben für Dihydroresorcin pK 5.25 an.

6) *Mh. Chem.* **88**, 778 [1957].

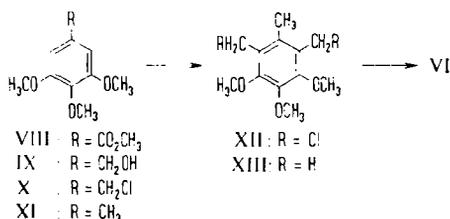
7) *Tetrahedron* [London] **7**, 1 [1959]; B. EISTERT und W. REISS, *Chem. Ber.* **87**, 92, 108 [1954].

8) Die Abstände wurden an Dreiding-Atommodellen ermittelt.

Energieinhalt durch die annähernd axiale Methylgruppe deshalb nicht erhöht wird, weil eine repulsive Wechselwirkung zur 1.3-Stellung fehlt.

Die isomeren Methyläther III und IV unterscheiden sich im IR-Spektrum in verdünnter Tetrachlorkohlenstofflösung wie erwartet. Die nur schwach zum Äthersauerstoff assoziierte oder freie Hydroxygruppe in III absorbiert bei 3604/cm, die freie Carbonylgruppe bei 1668/cm. Bei IV ist die Wasserstoffbrücke zum Carbonylsauerstoff deutlich, denn die OH-Bande wird nach 3490 und die C=O-Bande nach 1658/cm verschoben. In Kaliumbromid liegen die C=O-Banden beider Verbindungen bei 1667/cm.

Zur Darstellung von 4.5.6-Trimethyl-pyrogallol (VI) reduzierte man Trimethoxy-benzoesäure-methylester VIII mit Lithium-aluminiumhydrid zum Benzylalkohol IX, der über das Chlorid X in 5-Methylpyrogallol-trimethyläther XI umgewandelt wurde. Energische Chloromethylierungen von XI lieferte das 4.6-Dichlormethylderivat XII, dessen Enthalogenerierung und Ätherspaltung VI ergab. VI bildet leicht ein Triacetat und ist im Gegensatz zum Chinol II in Alkalischer Lösung gegen Luftsauerstoff nicht beständig.



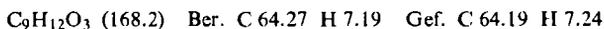
Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK danken wir für die Unterstützung.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

IR-Spektren: Perkin-Elmer 21; UV-Spektren: Zeiß MPQ II; Schmp.: Kofler-Heizmikroskop, korrigiert.

R_F -Werte im Ringchromatogramm; System: Aceton (7)/Benzol (4)/Dibutyläther (5)/Eisessig (2)/Wasser (5). 4.5.6-Trimethyl-resorcin (I): 0.92. Chinol II: 0.57, Trimethyl-pyrogallol (VI): 0.64 (FeCl_3 blau).

Autoxydation von 4.5.6-Trimethyl-resorcin (I) zum Chinol II: Eine Lösung von 100 mg I in 1 ccm 3-proz. wäßr. Kaliumhydroxyd ließ man 14 Tage an der Luft stehen und säuerte mit verd. Schwefelsäure an. Nach drei Tagen hatten sich 76 mg (69% d. Th.) des Chinols II in schwach gelblichen Kristallen abgeschieden, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser und Sublimation bei 120° i. Hochvak. bei 150–152° schmolzen. Zur Analyse wurde i. Hochvak. 1 Stde. bei 80° getrocknet.



Die Autoxydation von I in Ammoniak führte wie in Kaliumhydroxyd zu einer Lösung, in der sich papierchromatographisch außer dem Ausgangsmaterial I und etwa 50% d. Th. des Chinols II keine definierte Zone nachweisen ließ.

Reduktion von II. a) Mit Zinkstaub: Eine Lösung von 2 mg II in 10 ccm Eisessig wurde mit 0.5 g Zinkstaub 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Filtrieren und Abdampfen konnte chromatographisch nur I nachgewiesen werden.

b) Katalytische Hydrierung: 8.4 mg II wurden in 5 ccm absol. Äthanol über 51.3 mg Bariumsulfat mit 5% Palladium hydriert. Das erste Mol Wasserstoff wurde innerhalb von 2 Min. aufgenommen, das zweite im Laufe von ungefähr 3 Stdn. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators setzte man 1 ccm einer Lösung von 0.4 g 2.4-Dinitro-phenylhydrazin in einer Mischung von 2 ccm konz. Schwefelsäure, 3 ccm Wasser und 10 ccm Äthanol zu. Nach 6 Stdn. wurde dreimal mit je 10 ccm Äther extrahiert, die Ätherlösung an Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert. Die verwaschene gelbe Zone der isomeren 2.4-Dinitrophenylhydrazone wurde eluiert, das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand getrocknet (3 mg) und für das UV-Spektrum verwendet.

λ_{\max} in Methanol: 378 m μ ($\epsilon = 14.7 \cdot 10^3$)

2.3.4-Trimethyl-5-hydroxy-2'.4'-dinitro-azobenzol (V): Eine Lösung von 14.8 mg II in 3 ccm Eisessig wurde mit 2 ccm einer Lösung von 1 g 2.4-Dinitro-phenylhydrazin in 50 ccm Glykol-monomethyläther versetzt. Nach 48 Stdn. erhielt man aus der erwärmten dunkelroten Lösung auf Zusatz von 3 ccm Wasser beim Erkalten 17.6 mg (65% d. Th.) dunkelrote Nadeln; Schmp. 206–208° (aus 50-proz. Äthanol). Zur Analyse wurde 2 Stdn. bei 100° i. Hochvak. getrocknet.

$C_{15}H_{14}N_4O_5$ (330.3) Ber. C 54.54 H 4.27 N 16.96 Gef. C 54.76 H 4.14 N 16.80

Chinoläther III und IV: a) Eine Lösung von 320 mg II in 5 ccm Methanol wurde mit einem Überschuß Diazomethan in Äther versetzt und nach 1/2 Stde. i. Vak. zur Trockne verdampft. Den Rückstand chromatographierte man mit Essigester an Kieselgel (45 Min. bei 140° aktiviert) und isolierte aus der schnellwandernden farblosen Zone nach Abdampfen i. Vak. und Umkristallisieren aus Cyclohexan/Petroläther 64.7 mg (18.6% d. Th.) blaßgelbe Kristalle des *o*-Chinoläthers IV vom Schmp. 100–101.5°, die zur Analyse bei 80° i. Hochvak. sublimiert wurden.

$C_{10}H_{14}O_3$ (182.2) Ber. C 65.91 H 7.74 OCH₃ 17.0 Gef. C 66.10 H 7.69 OCH₃ 17.1

Aus der kurz darauf folgenden Zone erhielt man nach Umkristallisieren aus Benzol/Cyclohexan 166.7 mg (48.1% d. Th.) farblose Kristalle des *p*-Chinoläthers III, die bei 117.5–118° schmolzen.

b) Eine Lösung von 5 g 2.3-Dimethyl-5-methoxy-benzochinon (VII) in 200 ccm Äther wurde unter Rühren mit einer Grignard-Lösung aus 0.8 g Magnesium und 5 g Methyljodid in 20 ccm Äther versetzt, wobei ein grüner Niederschlag ausfiel. Man kochte 12 Stdn. unter Rückfluß, säuerte vorsichtig mit 2*n* H₂SO₄ an und schüttelte mehrfach mit Äther aus. Den Rückstand aus dem eingedampften Ätherextrakt chromatographierte man in Essigester an Kieselgel, wobei das Eluat in kleinen Fraktionen aufgefangen wurde. Alle nach dem Dünnschichtchromatogramm Chinoläther III enthaltenden Fraktionen wurden gemeinsam erneut chromatographiert. Nach dem Abdampfen i. Vak. und Umkristallisieren aus Benzol/Cyclohexan erhielt man 180.4 mg (3.3% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 118–118.5°, die mit obigem Produkt im IR-Spektrum und Misch-Schmp. (118°) übereinstimmten und zur Analyse bei 80° i. Hochvak. sublimiert wurden.

$C_{10}H_{14}O_3$ (182.2) Ber. C 65.91 H 7.74 OCH₃ 17.0 Gef. C 66.04 H 7.65 OCH₃ 17.3

Setzt man VII mit Methyl-lithium bei 0° in 10 Min. um, so isoliert man analog den *p*-Chinoläther III mit 4.1% d. Th.; Schmp. 118–118.5°.

Die Trennung und Reinigung beider Chinoläther III und IV läßt sich bequem im Dünnschichtchromatogramm an Kieselgel mit Essigester nach Besprühen mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin in konz. Salzsäure und Trocknen bei 100° verfolgen, wobei III und IV als rotorange Flecken sichtbar werden.

Hydrolyse des p-Chinoläthers III: Eine Lösung von 27 mg *Chinoläther III* in 0.5 ccm 1 *n* NaOH säuerte man nach kurzem Erwärmen und Stehenlassen über Nacht mit verd. Schwefelsäure auf pH 3 an. Die Lösung trübte sich und schied nach dem Einengen i. Vak.-exsikkator über CaCl₂ auf 0.4 ccm 13.4 mg (53.8% d. Th.) hellgelbe Kristalle ab, die nach der Sublimation i. Hochvak. bei 120° im Misch-Schmelzpunkt (150–151°) und IR-Spektrum mit dem Chinol II übereinstimmen.

*3.4.5-Trimethoxy-benzylalkohol (IX)*⁹⁾: Zu einer Lösung von 7.8 g *Lithiumaluminiumhydrid* in 300 ccm absol. Äther ließ man unter Rühren eine Lösung von 39 g *3.4.5-Trimethoxybenzoesäure-methylester* (VIII) in 800 ccm absol. Äther langsam zutropfen. Anschließend wurde 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, das überschüss. Reduktionsmittel mit 50 ccm Essigester zerstört und der gebildete Komplex zunächst mit 100 ccm gesätt. Ammoniumchloridlösung, dann mit 150 ccm 2 *n* HCl zersetzt. Nach der Trennung der Phasen wurde die wäbr. Phase noch zweimal mit Äther extrahiert. Nach Trocknen und Abdampfen der vereinigten Ätherauszüge blieb ein schwach braun gefärbtes Öl zurück, das bei der Destillation 16.5 g (48.5% d. Th.) einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp.₃ 125° ergab.

3.4.5-Trimethoxy-benzylchlorid (X): Zu einer Lösung von 15.5 g *IX* in 25 ccm Benzol fügte man tropfenweise eine Lösung von 15 g *Thionylchlorid* in 30 ccm Benzol. Nach Beendigung der heftigen Reaktion wurde das Lösungsmittel und das überschüss. Thionylchlorid abdestilliert, wobei 16.1 g (95% d. Th.) eines braunen, erstarrenden Öls zurückblieben. Beim Versuch, einen Teil des Produktes durch Chromatographie in Cyclohexan an Aluminiumoxyd (Aktivität I) zu reinigen, wurde der größte Teil hydrolysiert, und man erhielt außer einer kleinen Menge des sauberen Chlorids den Alkohol *IX* zurück. Dieser wurde erneut chloriert und bei 120–130° Torr im Schwertkolben destilliert. Ausb. 11 g (65% d. Th.). Zur Analyse wurde das durch Chromatographie gereinigte Chlorid i. Hochvak. bei 50–60° sublimiert, wobei es in farblosen Kristallen vom Schmp. 60–61° anfiel.

C₁₀H₁₃ClO₃ (216.7) Ber. C 55.43 H 6.05 Cl 16.37 Gef. C 55.53 H 5.95 Cl 16.15

3.4.5-Trimethoxy-toluol (XI): Einer Lösung von 2.1 g *Lithiumaluminiumhydrid* in 400 ccm absol. Tetrahydrofuran ließ man unter Rühren eine Lösung von 11 g *X* in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran langsam zutropfen. Dann kochte man 6 Stdn. unter Rückfluß, zerstörte das überschüss. Reduktionsmittel mit 50 ccm Essigester, versetzte mit 100 ccm 2 *n* HCl, trennte die Phasen und extrahierte die wäbr. Phase noch zweimal mit Äther. Nach Trocknen und Abdestillieren der organischen Phasen erhielt man ein braunes Öl, das in Benzol an Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert wurde. Das Eluat wurde eingedampft, wobei 9 g (97.5% d. Th.) eines schwach gelben Öls zurückblieben. Zur Analyse wurde eine Probe i. Hochvak. bei 60–75° destilliert, wobei das Öl farblos überging.

C₁₀H₁₄O₃ (182.2) Ber. C 65.97 H 7.74 Gef. C 66.19 H 7.69

2.6-Dichlormethyl-3.4.5-trimethoxy-toluol (XII): Eine Suspension von 2.0 g *XI* in 35 ccm konz. Salzsäure (*d* 1.19) und 5 g 40-proz. wäbr. Formaldehydlösung wurde 8 Stdn. bei 70° unter Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff gerührt. Nach dem Verdünnen mit 50 ccm Wasser wurde dreimal mit Äther extrahiert, die äther. Lösung mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Zurück blieben 2.4 g eines braunen Öls, wovon 300 mg i. Hochvak. fraktioniert destilliert wurden.

1. 70–80° 75 mg (19% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 52–56°.
2. 120–140° 50 mg farbloses Öl, das nach Wochen erstarrte (Gef. Cl 17.35) Schmp. 53–56°
3. 180–220° 67 mg farbloses Öl, das nach Wochen erstarrte (Gef. Cl 17.50) Schmp. 90–115°

⁹⁾ M. MARX, Liebigs Ann. Chem. 263, 252 [1891], hat *IX* bereits durch Reduktion des Säureamids mit Natriumamalgam in 55% d. Th. neben Hexamethoxy-benzil und -benzoin dargestellt.

Die erste Fraktion enthielt die gesuchte *Verbindung XII*.

$C_{12}H_{16}Cl_2O_3$ (279.2) Ber. C 51.63 H 5.78 Cl 25.40 Gef. C 52.06 H 5.65 Cl 25.00

1.2.3-Trimethyl-4.5.6-trimethoxy-benzol (XIII): 2 g nicht destilliertes *Rohprodukt XII* wurden in 20 ccm Benzol mit einer Lösung von 5 g Thionylchlorid in 10 ccm Benzol nachchloriert und nach Abdestillieren des Lösungsmittels und des überschüss. Thionylchlorids in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran langsam in eine Lösung von 0.3 g Lithiumaluminiumhydrid in 200 ccm absol. Tetrahydrofuran getropft. Nach 6stdg. Kochen unter Rückfluß wurde wie bei XI aufgearbeitet, wobei ein schwach gelbes Öl nachblieb, das bei 60–80° i. Hochvak. destilliert; 340 mg (22.5% d. Th.) eines farblosen Öls ergab.

$C_{12}H_{18}O_3$ (210.3) Ber. C 68.54 H 8.63 CH_3O 44.29 Gef. C 68.73 H 8.72 CH_3O 43.76

Trimethyl-pyrogallol (VI): 150 mg *XIII* und 2 g Pyridinium-hydrochlorid erhitzte man 60 Min. auf 160°. Nach dem Erkalten nahm man mit der zehnfachen Menge 2*n* H_2SO_4 auf und schüttelte achtmal mit je 25 ccm Essigester aus. Die organ. Phase, mit Wasser neutral gewaschen, hinterließ nach Trocknen und Abdampfen 100 mg eines gelben Öls, das bald erstarrte. Nach Umkristallisieren aus Benzol und Sublimation bei 110–120° i. Hochvak. erhielt man 60 mg (50% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 165–166°.

$C_9H_{12}O_3$ (168.2) Ber. C 64.27 H 7.19 Gef. C 64.54 H 7.23

1.2.3-Trimethyl-4.5.6-triacetoxy-benzol: Eine Probe rohes *VI* wurde in 20 ccm Pyridin und 20 ccm *Acetanhydrid* acetyliert. Nach 2 Stdn. destillierte man i. Vak. ab, chromatographierte den Rückstand in Benzol an Aluminiumoxyd (Aktivität I) und erhielt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan farblose Kristalle vom Schmp. 118–119°. Zur Analyse wurde 2 Stdn. bei 80° i. Hochvak. getrocknet.

$C_{15}H_{18}O_6$ (294.3) Ber. C 61.21 H 6.17 $COCH_3$ 43.9 Gef. C 61.30 H 6.15 $COCH_3$ 44.2

Da die Benzylchloride X und XII die Haut im Gesicht und an den Händen sehr stark reizten, wurde von einer weiteren Charakterisierung und Ausbeuteverbesserung bei den Zwischenstufen dieser Synthese abgesehen.