

# CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

## BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

97. Jahrg. Nr. 8

S. 2103–2412

THEODOR WIELAND und EDMUND BÄUERLEIN<sup>1)</sup>

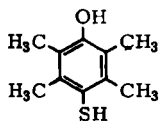
### Synthesen von zwei persubstituierten Monothiohydrochinonen und deren S-Methylierung

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

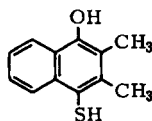
(Eingegangen am 3. März 1964)

1-Hydroxy-4-mercapto-2.3.5.6-tetramethyl-benzol (Monothiodurohydrochinon, I) und 1-Hydroxy-4-mercapto-2.3-dimethyl-naphthalin (Monothio-2.3-dimethyl-1.4-naphthohydrochinon, II) wurden über die entsprechenden Rhodanverbindungen synthetisiert. Mit einem Mol-Äquiv. Methyljodid wurden sie nur am Schwefel methyliert. Die Thioäther ließen sich mit verschiedenen Reagentien unter S-Eliminierung zu den Chinonen oxydieren.

Monothiohydrochinonesind vor über 50 Jahren in den Laboratorien von TH. ZINCKE<sup>2)</sup> und R. LEUCKART<sup>3)</sup> synthetisiert und im Hinblick auf S-Analogue der Chinone näher untersucht worden. Wir beabsichtigten, persubstituierte Verbindungen dieses Typs, 1-Hydroxy-4-mercapto-2.3.5.6-tetramethyl-benzol (Monothiodurohydrochinon, I) und 1-Hydroxy-4-mercapto-2.3-dimethyl-naphthalin (Monothio-2.3-dimethyl-1.4-naphthohydrochinon, II) zum Zweck ihrer S-Methylierung darzustellen.



I



II

Bevor wir den Weg über die entsprechenden Rhodanide als den besten erkannten, wurden einige Versuche zur Anwendbarkeit des früheren Verfahrens<sup>3)</sup> angestellt, über die zunächst kurz berichtet sei.

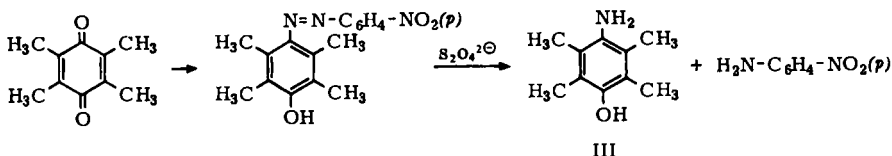
<sup>1)</sup> Aus der Dissertat. E. BÄUERLEIN, Univ. Frankfurt a. M. 1964, D 30.

<sup>2)</sup> TH. ZINCKE und C. EBEL, Ber. dtsh. chem. Ges. **47**, 1100 [1914]; TH. ZINCKE und J. RUPPERTSBERG, Ber. dtsh. chem. Ges. **48**, 120 [1915].

<sup>3)</sup> R. LEUCKART, J. prakt. Chem. [2] **41**, 192 [1890].

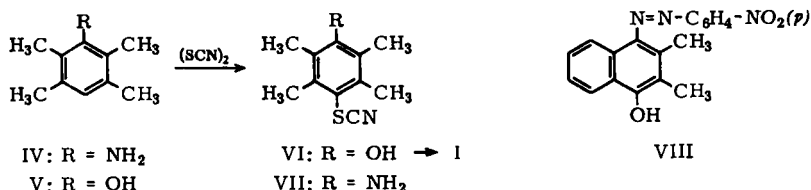
Die ZINCKE-Methode<sup>2)</sup>, bei der die SH-Gruppe des Thiohydrochinons durch Reduktion eines *p*-Hydroxy-sulfochlorids erzeugt wird, schien uns an den stark methylierten Phenolen wegen der Gefahr einer Ummethylierung nach O. JACOBSEN<sup>4)</sup> bei der Sulfonierung nicht angebracht.

Daher versuchten wir die Einführung des Xanthogenatrests nach LEUCKART<sup>3)</sup> in das Aminodurenol (III) über die Diazoverbindung. III erhielten wir nach bekannter Vorschrift<sup>5)</sup> aus Durochinon<sup>6)</sup> über dessen Mono-*[p*-nitro-phenylhydrazon] (*p*-Hydroxy-azobenzol-Derivat) durch Reduktion mit Dithionit:



Die als besonders verlustreich angegebene Trennung von III vom mitentstandenen *p*-Nitranilin durch fraktionierte Kristallisation konnte durch mehrfache Verteilung zwischen Chloroform und Acetatpuffer vom pH 4 im Scheidetrichter verbessert werden. Die anschließende Diazotierung, Umsetzung mit Kaliumxanthogenat und Reduktion des vermeintlichen Xanthogenats mit  $\text{LiAlH}_4$ <sup>7)</sup> ergab keinerlei SH-Verbindung, wahrscheinlich weil schon entweder die Diazotierung oder die Einführung des Xanthogensäurerests nicht gelungen war.

Zu einem guten Ergebnis führte der skizzierte Weg der Rhodanierung nach E. SOEDERBECK<sup>8)</sup>.



Aminodurolo (IV) wurde nach l. c.<sup>9)</sup> aus Durolo synthetisiert und nach l. c.<sup>10)</sup> über die Diazoverbindung zu Durenol (V) verkocht. Durch Umsetzung mit Dirhodan in Äther erhielt man die Rhodanverbindung VI in guter Ausbeute und Reinheit. IV ließ sich in gleicher Weise zu VII rhodanieren. Die Reduktion der Rhodangruppe im Phenol VI mit Lithiumalanat lieferte das gewünschte Monothiodurohydrochinon (I).

In der Naphthalinreihe gingen wir auf dem Weg zum Xanthogenat nach l. c.<sup>3)</sup> nicht über 1-*[p*-Nitro-benzolazo]-4-hydroxy-2,3-dimethyl-naphthalin (VIII)<sup>11)</sup> hinaus, das wir aus 2,3-Dimethyl-naphthochinon-(1,4) mit *p*-Nitro-phenylhydrazin in guter Ausbeute erhielten, sondern wandten uns auch der Rhodanierung zu.

4) Ber. dtsh. chem. Ges. **19**, 1209 [1886].

5) L. I. SMITH und W. B. IRWIN, J. Amer. chem. Soc. **63**, 1041 [1941].

6) L. I. SMITH, Org. Syntheses, Coll. Vol. **II**, 254 [1943].

7) C. DJERASSI, M. GORMAN, F. X. MARKLEY und E. B. OLDENBURG, J. Amer. chem. Soc. **77**, 568 [1955].

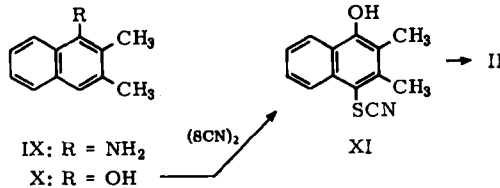
8) Liebigs Ann. Chem. **419**, 279 [1919].

9) R. H. BIRTLES und G. C. HAMPSON, J. chem. Soc. [London] **1937**, 10.

10) H. BOOTH und B. C. SAUNDERS, J. chem. Soc. [London] **1956**, 947.

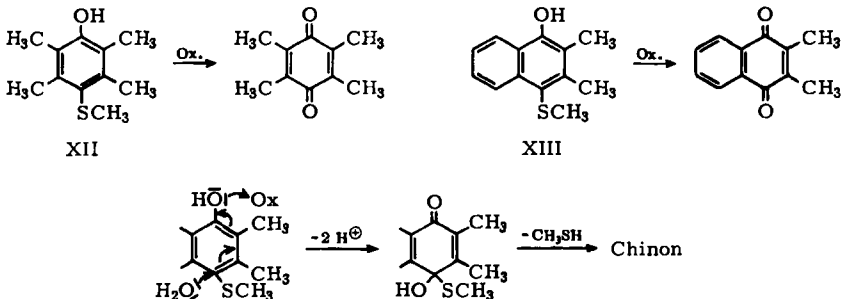
11) W. COCKER, J. chem. Soc. [London] **1946**, 39.

Für das nötige 2,3-Dimethyl-naphthol-(1) (X) ist nur eine umständliche Synthese beschrieben<sup>11)</sup>, weshalb wir eine neue Darstellung ausarbeiteten. 2,3-Dimethyl-naphthalin wurde wie bei l. c.<sup>12)</sup> in Eisessig mit konz. Salpetersäure (*d* 1.50) mononitriert, was uns nach H. WILLSTAEDT<sup>13)</sup> (ohne Eisessig) nur sehr schlecht gelang. 1-Nitro-2,3-dimethyl-naphthalin konnte mit  $\text{SnCl}_2$  in konz. Salzsäure zur bereits bekannten<sup>13)</sup> 1-Amino-Verbindung (IX) reduziert werden. Aus dieser erhielt man durch Verkochen der Diazoniumverbindung unter den im Versuchsteil beschriebenen Maßnahmen in recht guter Ausbeute das Naphthol X, von dem eine Probe mit diazotiertem *p*-Nitranilin<sup>11)</sup> die oben beschriebene Azoverbindung VIII gab. In X ließ sich mit Dirhodan der SCN-Rest in die 4-Stellung einführen, und XI konnte mit  $\text{LiAlH}_4$  gut zum 1-Hydroxy-4-mercapto-2,3-dimethyl-naphthalin (II) reduziert werden.



Die *S*-Methylierung der recht luftempfindlichen Thiohydrochinone I und II gelang unter Stickstoff mit Methyljodid unter Zugabe eines Äquivalents Lauge, das gerade die stärker saure SH-Gruppe ionisiert. Beide Methylmercaptoverbindungen (XII, XIII), die auch durch NMR-Spektroskopie charakterisiert wurden, sind Reduktionsmittel wie die von P. KARRER und P. LEISER<sup>14)</sup> dargestellten *p*-Hydroxy-thioäther, die Thiochromanderivate mit Tocopherolstruktur sind. Mit Eisen(III)-chlorid z. B. entstand in feuchtem Äther aus XII unter Eliminierung der  $\text{SCH}_3$ -Gruppe Durochinon, aus XIII das entsprechende Naphthochinon.

Hierbei könnte es sich im ersten Schritt um eine durch das Oxydationsmittel ermöglichte Addition des Wassers zu einem Thiochinol handeln, das unter Thiolabspaltung zerfällt.



Das Studium solcher oxydativen Additionen mit Eliminierungen bildete den Hintergrund für die hier beschriebenen Synthesen.

<sup>12)</sup> F. MAYER und E. ALKEN, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 2278 [1922].

<sup>13)</sup> Svensk kem. Tidskr. **54**, 233 [1942].

<sup>14)</sup> Helv. chim. Acta **27**, 678 [1944].

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*1-Hydroxy-4-thiocyanato-2.3.5.6-tetramethyl-benzol (Rhodandurenol, VI):* 7.0 g (34 mMol) *Durenol* (V) in 210 ccm absol. Äther werden mit 350 ccm absol. Äther vermischt, die das nach l. c.<sup>8)</sup> aus 105 g Bleirhodanid und 16 ccm Brom bereitete *Dirhodan* enthalten (7facher Überschuß). Nach Aufbewahren über Nacht schüttelt man 8mal mit je 70 ccm Wasser aus, wobei der letzte Extrakt mit Eisen(III)-chlorid nur noch ganz schwache Rotfärbung geben soll. Dann filtriert man vom gelben polymeren Rhodan ab, trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und verdampft i. Vak. Der Rückstand wird zuerst aus 300 ccm, dann aus 200 ccm Ligroin (100–140°) umkristallisiert. Ausb. 5.50 g (53%), Schmp. 144.5–145°.

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NOS (207.3) Ber. C 63.73 H 6.37 N 6.76 S 15.46  
Gef. C 63.82 H 6.32 N 6.98 S 15.32

*1-Amino-4-thiocyanato-2.3.5.6-tetramethyl-benzol (Rhodanaminodurool, VII):* 1.0 g (4.8 mMol) *Aminodurool* (IV)<sup>9)</sup> in 30 ccm absol. Äther werden mit der Lösung von *Dirhodan* (7facher Überschuß) aus 15 g Bleirhodanid und 7.43 g Brom in 50 ccm absol. Äther 24 Stdn. bei 25° aufbewahrt. Dann wird mit 10 ccm 2*n* NaOH und 10 ccm Wasser ausgeschüttelt, die Ätherschicht abgetrennt, i. Vak. verdampft und der Rückstand 3mal aus Ligroin (100–140°) umkristallisiert. Ausb. 0.31 g (22%) Kristalle vom Schmp. 124–125.5°.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S (206.3) Ber. C 64.04 H 6.84 N 13.58 S 15.54  
Gef. C 64.06 H 6.78 N 13.74 S 15.41

*1-Hydroxy-4-mercapto-2.3.5.6-tetramethyl-benzol (Monothiodurohydrochinon, I):* Unter gutem Rühren läßt man zur Suspension von 3.8 g LiAlH<sub>4</sub> (100 mMol) in 360 ccm absol. Äther etwa im Lauf einer halben Stde. die Lösung von 8.30 g VI (40.0 mMol) unter Feuchtigkeitsausschluß tropfen. Nach einer Stde. wird unter Rühren mit ca. 150 ccm Wasser versetzt und der Niederschlag von Aluminiumhydroxyd durch verd. Schwefelsäure in Lösung gebracht. Die Ätherschicht wird mit 2mal 100 ccm Wasser von Cyanwasserstoff freigeschrieben, mit CaCl<sub>2</sub> getrocknet und i. Vak. verdampft. Der Rückstand gibt beim Umkristallisieren aus 200 ccm Ligroin (100–140°) 6.30 g (71%) schwach gelbe Nadeln vom Schmp. 137–139°.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>OS (182.3) Ber. C 65.89 H 7.74 S 17.59 Gef. C 65.84 H 7.75 S 17.78

*1-Nitro-2.3-dimethyl-naphthalin:* Zu einer 70° heißen Lösung von 105 g 2.3-Dimethyl-naphthalin (ca. 2/3 Mol) in 600 ccm Eisessig läßt man unter Rühren 29 ccm Salpetersäure (*d* 1.50; 98-proz., ca. 2/3 Mol) in solchem Tempo tropfen, daß die Temperatur nicht über 80° steigt. Über Nacht kristallisieren bei Raumtemperatur 67 g Rohsubstanz. Aus der auf 200 ccm i. Vak. eingeeengten Mutterlauge erhält man weitere 20 g Kristalle. Die ersten 67 g werden aus 200 ccm Äthanol umkristallisiert und geben 48.5 g vom Schmp. 111–112°. Aus deren Mutterlauge geben die weiteren 20 g umkristallisiert 19.0 g vom Schmp. 109.5–110° (Lit.<sup>13)</sup>: 111°). Gesamtausb. 67.5 g (50%).

*1-Amino-2.3-dimethyl-naphthalin (IX):* 200 g der vorstehenden Nitroverbindung ergaben bei der Reduktion mit SnCl<sub>2</sub> nach l. c.<sup>13)</sup> 413 g Hexachlorostannat, aus denen durch Zerlegen mit starker Natronlauge, Hochvakuumdestillation der Base (Sdp. der Hauptmenge 46–48°/1.5 Torr) und anschließendem Umkristallisieren aus Petroläther (30–80°) 89.5 g (50%) IX vom Schmp. 48–50° (Lit.<sup>13)</sup>: 42°) erhalten wurden.

*1-Hydroxy-2.3-dimethyl-naphthalin (X):* 8.55 g IX (50.0 mMol) werden in der Lösung von 33 ccm konz. Schwefelsäure in 300 ccm Wasser bei 90° gelöst. Man kühlt auf 5° und läßt, ohne das kristallisierte Sulfat zu berücksichtigen, bei 5° die Lösung von 3.55 g Na-Nitrit (510 mMol) in 30 ccm Wasser zutropfen, wobei eine gelbe Lösung mit etwas schlammigem Schaum entsteht, von dem man abfiltriert.

Zur Verkokung tropft man die Diazoniumsalzlösung innerhalb einer Stde. zur Emulsion von Ligroin (140–180°) in 500 ccm 10-proz. Schwefelsäure bei Siedetemperatur unter folgenden Arbeitsbedingungen: Die Schwefelsäure befindet sich in einem 2-*l*-Vierhalskolben, der mit Flügelrührer (KPG), N<sub>2</sub>-Zuleitung, Rückflußkühler und Tropftrichter ausgestattet ist und mit einer Heizhaube geheizt wird. Man läßt kräftig rühren unter Durchperlen von Stickstoff. Nach dem Zutropfen wird weitere 30 Min. gerührt, nach einiger Zeit die noch warme Suspension im Scheidetrichter getrennt und die Wasserphase 2 mal mit 100 ccm Ligroin (100–140°) ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Ligroins i. Vak. kristallisiert man den Rückstand aus 100 ccm Petroläther (60–95°) um. Im Kühlschrank kristallisieren 5.60 g (65%) *X* vom Schmp. 81–82° (Lit.<sup>13)</sup>: 84–85°). — Reinstes farbloses Produkt wird aus siedendem Äthanol durch vorsichtigen Wasserzusatz in der Hitze, Dekantieren vom zuerst auftretenden roten Öl und Abkühlen erhalten. Schmp. 84–85.5°.

Bei der Kupplung mit diazotiertem *p*-Nitranilin nach l. c.<sup>13)</sup> entstanden metallisch glänzende, braunrote Kristalle vom Schmp. 223–224° (Lit.<sup>13)</sup>: 225–226°). Sie gaben mit der aus 2,3-Dimethyl-naphthochinon-(1.4)<sup>15)</sup> und *p*-Nitro-phenylhydrazin analog l. c.<sup>5)</sup> dargestellten Azoverbindung keine Schmp.-Depression. Auch das aus Äther gefällte rote *Pikrat* von *X* stimmt im Schmp. 144° mit l. c.<sup>11)</sup> (143–144°) überein.

*1-Hydroxy-4-thiocyanato-2,3-dimethyl-naphthalin (XI)*: Die Mischung von 2.46 g (1.45 mMol) *X* in 800 ccm absol. Äther mit *Dirhodan* aus 18 g Bleirhodanid und 2.8 ccm Brom in 100 ccm absol. Äther (7facher Überschuß) wird 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Abfiltrieren des Polymeren wird die Ätherlösung mit Wasser rhodanidfrei gewaschen und i. Vak. zur Trockene verdampft. Der polyrhodanhaltige Rückstand wird nacheinander mit 450 ccm, 150 ccm und 150 ccm Ligroin (100–140°) ausgekocht. Die heiß filtrierten Lösungen ergeben nach Abdampfen i. Vak. 2.0 g Rohsubstanz, die 2 mal aus ca. 500 ccm Ligroin umkristallisiert werden. Ausb. 1.50 g (46%) hellgelbe Blättchen vom Schmp. 151–153°.

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NOS (229.3) Ber. C 68.09 H 4.83 N 6.11 S 13.98

Gef. C 68.11 H 4.76 N 6.28 S 13.87

*1-Hydroxy-4-mercapto-2,3-dimethyl-naphthalin (Monothio-2,3-dimethyl-1,4-naphthohydrochinon, II)*: Analog I aus VI gibt die Reduktion von 2.30 g (10 mMol) *XI* mit 1.14 g LiAlH<sub>4</sub> (30 mMol) 1.74 g (85%) hellgelbe Kristalle, die nach Sintern ab 106° bei 110.5–112.5° schmelzen.

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>OS (204.3) Ber. C 70.55 H 5.92 S 15.69 Gef. C 70.48 H 5.84 S 15.66

#### Methylierung der Mercaptophenole

*1-Hydroxy-4-methylmercapto-2,3,5,6-tetramethyl-benzol (S-Methyl-monothiodurohydrochinon, XII)*: 0.44 g Natriumhydroxyd (12 mMol) werden unter Stickstoff in 30–50 ccm siedendem Äther gelöst. Nach Abkühlen auf 15° löst man 1.77 g *I* (10.0 mMol) unter N<sub>2</sub> in der alkohol. Lauge, setzt 0.70 ccm Methyljodid (11 mMol) zu und heizt auf 70°. Nach Abstellen der Heizung wird 1 Stde. weitergerührt und dann mit 2*n* HCl auf pH 7 eingestellt. Nach Abdampfen i. Vak. wird der Rückstand aus 40 ccm Ligroin (100–140°) umkristallisiert. Ausb. 1.18 g (62%) blaßgelbe Blättchen vom Schmp. 126–128°. Durch Sublimation i. Vak. bei 160–180° Außentemperatur und nochmaligem Umkristallisieren aus 20 ccm Ligroin erhält man 0.96 g (51%) farblose Nadeln vom Schmp. 127–128°.

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>OS (196.4) Ber. C 67.27 H 8.21 S 16.33 Gef. C 67.42 H 8.17 S 16.12

*1-Hydroxy-4-methylmercapto-2,3-dimethyl-naphthalin (S-Methyl-monothio-2,3-dimethyl-1,4-naphthohydrochinon, XIII)*: Wie vorstehend erhält man aus 1.77 g *II* nach Eindampfen des

<sup>15)</sup> O. KRUBER, Ber. dtsh. chem. Ges. 62, 3046 [1929].

neutralisierten Methylierungsansatzes 1.74 g eines roten Öls, das langsam durchkristallisiert. Zur Reinigung löst man in 50–60 ccm siedendem Petroläther (30–80°) und läßt bei Raumtemperatur abkühlen. Dabei scheidet sich zunächst ein rotes Öl an der Gefäßwand ab, von dem man so oft dekantiert, bis die Kristallisation beginnt. Nach Aufbewahren über Nacht im Kühlschrank wird abgesaugt. Ausb. ca. 1.0 g (55%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 84.5–86°. Zur Analyse wurde 2mal aus Petroläther umkristallisiert, Schmp. 89.5–90°.

$C_{13}H_{14}OS$  (218.3) Ber. C 71.52 H 6.46 S 14.69 Gef. C 71.56 H 6.44 S 14.88

Der Beweis einer S-Methylierung bei XII und XIII erfolgte in einfacher Weise durch NMR-Spektroskopie \*). Die Signale, nach niedrigeren Feldstärken vom TMS-Signal in Hertz gemessen, sind bei XII: Singulett bei 270 (OH), Singulett bei 134 (S–CH<sub>3</sub>), Singulette bei 130 und 156 (C–CH<sub>3</sub>); bei XIII: Singulett bei 303 (OH), Singulett bei 135 (S–CH<sub>3</sub>), Singulette bei 132 und 162 (C–CH<sub>3</sub>).

Die experimentellen Einzelheiten zu den Oxydationsversuchen, deren Produkte bisher durch Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel G (Merck) im Laufmittel Benzol nachgewiesen wurden, sollen später im diesbezüglichen Zusammenhang mitgeteilt werden.

---

\*) Herrn Dr. P. PFAENDER sind wir für die Aufnahmen und Interpretationen der Spektren dankbar.