

Wolfram Schäfer und Richard Leute

Über die Chemie substituierter Benzochinone, I

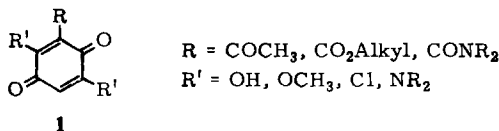
## Synthese von 2.5-Dihydroxy- und 2.5-Dimethoxy-3-acetyl-*p*-benzochinon<sup>1)</sup>

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Eingegangen am 7. Dezember 1965)

■ Aus 1.2.4.5-Tetramethoxy-benzol und 2.5-Dimethoxy-hydrochinon-di-tetrahydropyranyl-(2)-äther entstehen durch Metallieren und Carboxylieren die substituierten Benzoessäuren. Aus diesen werden substituierte Acetophenone gewonnen, die nach Ätherspaltung zu den Chinonen oxydiert werden können.

■ Ein variationsfähiges Syntheseprinzip zur Darstellung von Phenoxazonen ist die Kondensation von Hydroxychinonen mit *o*-Amino-phenolen<sup>2)</sup>. Im Rahmen einer Reihe von Arbeiten zur Klärung des Kondensationsmechanismus und der Redox-eigenschaften der Phenoxazone bemühten wir uns um eine allgemeine Synthese von Benzochinonen des Typs 1:



Zu Beginn der Arbeiten planten wir, in 1.2.4.5-Tetramethoxy-benzol durch Friedel-Crafts-Acylierung eine Acylgruppe einzuführen. Ätherspaltung des 2.3.5.6-Tetramethoxy-acetophenons und anschließende Oxydation des Tetrahydroxyacetophenons würden dann 2.5-Dihydroxy-3-acetyl-*p*-benzochinon leicht zugänglich machen. Wie wir kürzlich gezeigt haben, gelingt diese Acylierung nicht<sup>3)</sup>. Bei der Reaktion von Tetramethoxybenzol mit Eisessig/Polyphosphorsäure entsteht 2.4.5-Trimethoxy-acetophenon.

Die erfolgreich verlaufenden Synthesen der Chinone 1 beginnen mit der Metallierung geeignet 1.2.4.5-tetrasubstituierter Benzole; in die Aryllithium-Verbindungen können nach bekannten Verfahren weitere Substituenten eingeführt werden. Wir beschreiben in dieser Arbeit zunächst die Synthese von 2.5-Dihydroxy- bzw. 2.5-Dimethoxy-3-acetyl-*p*-benzochinon und Versuche zur Synthese von 2-Chlor-5-hydroxy-3-acetyl-*p*-benzochinon.

<sup>1)</sup> Teilweise vorgetragen auf der Hauptversammlung der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Bonn, am 17. 9. 1965.

<sup>2)</sup> W. Schäfer in Progress in Organic Chemistry, Vol. 6, S. 135, Butterworth, London 1965.

<sup>3)</sup> W. Schäfer und R. Leute, Tetrahedron Letters [London] 1965, 1843.

## 2.5-Dihydroxy-3-acetyl-*p*-benzochinon

a) 2.5-Dianilino-3-acetyl-*p*-benzochinon, das man durch Addition von Anilin an Acetyl-*p*-benzochinon erhält<sup>4)</sup>, läßt sich mit Methanol/Salzsäure in 27-proz. Ausbeute zum 2.5-Dihydroxy-3-acetyl-*p*-benzochinon verseifen. Es wurde durch sein Phenazin und durch reduktive Acetylierung zum 2.3.5.6-Tetraacetoxy-acetophenon charakterisiert.

b) Metallierungen von Methoxybenzolen wurden in der Literatur mehrfach beschrieben<sup>5,6)</sup>; sie verlaufen im allgemeinen in Tetrahydrofuran ergiebiger als in Äther<sup>7)</sup>. Diese Beobachtung wird mit der größeren Basizität des Tetrahydrofurans gegenüber Äther<sup>8)</sup>, mit verschiedenen Koordinationseffekten der Lösungsmittel auf das Butyllithium und durch die Assoziation der Butyllithium-Moleküle erklärt<sup>9)</sup>. So erhält man nach Metallieren von 1.2.4.5-Tetramethoxy-benzol (2) mit Butyllithium in Tetrahydrofuran und anschließendem Carboxylieren 75–80% Tetramethoxy-benzoesäure. Beim Arbeiten in Äther sinkt die Ausbeute auf 40%. Die Reaktion verläuft auch bei zehnfachem Überschuß an Butyllithium und bei erhöhter Temperatur nicht quantitativ; man isoliert dann Ausgangsmaterial, 2.3.5.6-Tetramethoxy-benzoldicarbonsäure und wenig 2.5-Dihydroxy-3.6-dimethoxy-benzoldicarbonsäure. Solche Polymetallierungen wurden bereits von Parham<sup>10)</sup> und von Gilman<sup>11)</sup> beschrieben.

Zur Überführung der Carbonsäure in das Acetophenon setzten wir das 2.3.5.6-Tetramethoxy-benzoylchlorid mit Dimethylcadmium um.

Bei der Kettenverlängerung des Carbonsäurechlorids nach Fuson<sup>12)</sup> mit Methylmagnesiumbromid entsteht 2.3.5.6-Tetramethoxy-acetophenon nur in geringer Ausbeute; man isoliert vielmehr das Carbinol, das durch Wasserabspaltung leicht in 1-Methyl-1-[2.3.5.6-tetramethoxy-phenyl]-äthylen übergeht. Sehr bewährt hat sich in unseren Händen die Methode von Bestmann<sup>13)</sup>, bei der die Carbonsäure über das Säurechlorid → Diazoketon → Phosphazin → Hydrazon in einer Gesamtausbeute von 60% in das Tetramethoxy-acetophenon übergeführt wird. Das bei der Hydrolyse des Phosphazins entstehende Triphenylphosphinoxid wird dabei chromatographisch abgetrennt. Nach Ätherspaltung des Tetramethoxy-acetophenons mit Aluminiumbromid und Oxydation des Tetrahydroxy-acetophenons mit Eisen(III)-chlorid in Methanol/Salzsäure erhält man das 2.5-Dihydroxy-3-acetyl-*p*-benzochinon, das nach Schmelzpunkt und spektroskopischen Eigenschaften mit dem aus der Hydrolyse des 2.5-Dianilino-3-acetyl-*p*-benzochinons erhaltenen Produkt identisch ist.

4) N. N. Vorozhtshov und V. P. Manaev, Sbornik Statei Obshchei Kim. Akad. Nauk. SSR 1, 553 (1953), C. A. 49, 925e (1955).

5) G. Wittig, U. Pockels und H. Dröge, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 1903 (1938).

6) J. D. Roberts und D. Y. Curtin, J. Amer. chem. Soc. 68, 1658 (1946).

7) H. Gilman und B. Gay, J. org. Chemistry 22, 474 (1957).

8) H. C. Brown und R. M. Adams, J. Amer. chem. Soc. 64, 2557 (1942).

9) Z. K. Cheema, G. W. Gibson und J. F. Eastham, J. Amer. chem. Soc. 85, 3517 (1963).

10) E. Parham und E. L. Anderson, J. Amer. chem. Soc. 70, 4187 (1948).

11) H. Gilman und R. V. Young, J. Amer. chem. Soc. 57, 1121 (1935).

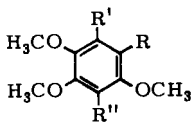
12) R. C. Fuson und J. Corse, J. Amer. chem. Soc. 60, 2063 (1938).

13) H. J. Bestmann, H. Buckschewski und H. Leube, Chem. Ber. 92, 1345 (1959).

## 2-Chlor-3.5.6-trimethoxy-acetophenon

2.4.5-Trimethoxy-chlorbenzol (**3**)<sup>14</sup>) kann an C-6 und C-3 metalliert werden. Aus kinetischen Messungen der Arinbildung kann man abschätzen, daß die Metallierung bevorzugt an C-6 stattfinden wird. In der Tat isoliert man nach Metallieren und Carboxylieren in Tetrahydrofuran bei  $-70^\circ$  ein Gemisch von Carbonsäuren, aus dem als Hauptkomponente die 2-Chlor-3.5.6-trimethoxy-benzoesäure abgetrennt werden kann. Zur Charakterisierung der Carbonsäuren veresterten wir das Reaktionsgemisch aus Metallierungsansätzen, die bei  $-70^\circ$ ,  $-50^\circ$  und bei Raumtemperatur durchgeführt wurden, und untersuchten das Gemisch der Ester dünnenschichtchromatographisch. Die Ansätze bei  $-70^\circ$  und  $-50^\circ$  lieferten dabei eine Hauptkomponente vom  $R_F$  0.55 im System Benzol/Essigester (4:1), die bei dem bei Raumtemperatur durchgeführten Ansatz infolge Arinbildung nicht mehr auftrat. Gegenüber dem Chlorbenzol, das bei  $-100^\circ$  metalliert wird<sup>15,16</sup>), stabilisieren die Methoxygruppen den metallierten Aromaten und erlauben die Metallierung ohne nennenswerte Arinbildung noch bei  $-50^\circ$ . Aus einem bei  $-70^\circ$  durchgeführten Ansatz isolierten wir nach säulenchromatographischer Auftrennung 78% 2-Chlor-3.5.6-trimethoxy-benzoesäure-methylester (**5**), 16.4% 3-Chlor-2.5.6-trimethoxy-benzoesäure-methylester (**6**) und 5.5% einer Verbindung noch unbekannter Konstitution vom Schmp.  $79^\circ$ .

Tab. NMR-Signale substit. Benzole (für  $R^1 = H$  bzw.  $R'' = H$ ) in Deutero-Chloroform ( $\delta$ , TMS = 0)



	R	R <sup>1</sup>	R <sup>''</sup>	ppm	
<b>2</b>	OCH <sub>3</sub>	H	H	6.60	6.60
<b>3</b>	Cl	H	H	6.92	6.60
<b>4</b>	OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	-	6.60
<b>5</b>	Cl	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	-	6.66
<b>6</b>	Cl	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	7.01	-

Die NMR-Spektren der Verbindungen **2**–**5** zeigen das dem Proton an C-4 zuzuordnende Signal bei 6.60–6.66 ppm. Bei **2** liegt das dem Proton an C-1 zukommende Signal bei 6.60 ppm, während es bei **3** und **6** nach niederem Feld verschoben ist.

Die Kettenverlängerung der 2-Chlor-3.5.6-trimethoxy-benzoesäure erfolgte wieder über das Säurechlorid und die Umsetzung mit Dimethylcadmium. Die Ätherspaltung des 2-Chlor-3.5.6-trimethoxy-acetophenons gelang jedoch unter den verschiedensten Bedingungen nicht:

Mit Aluminiumbromid in Benzol oder Schwefelkohlenstoff erhält man nach Solvolyse mit Wasser, Äthanol, Salzsäure oder Ameisensäure stets ein nicht kristallisierendes aus mehreren Komponenten bestehendes dunkles Öl. Mit Bortribromid in Methylenchlorid<sup>17</sup>) entsteht ein unlöslicher Komplex, der sich bei Hydrolyse unter Farbwechsel von Orange nach Schwarzgrün zersetzt. Mit Acetanhydrid/Bortrifluorid-Ätherat<sup>18</sup>) mit und ohne Zusatz von

<sup>14</sup>) A. Oliviero und G. Castelfranchi, Gazz. chim. ital. **80**, 276 (1950).

<sup>15</sup>) H. Gilman und R. D. Gorsich, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2217 (1956).

<sup>16</sup>) H. Gilman und T. S. Soddy, J. org. Chemistry **22**, 1715 (1957).

<sup>17</sup>) W. Gerard und M. F. Lappert, Chem. Reviews **58**, 1081 (1958).

<sup>18</sup>) R. D. Youssefjeh und Y. Mazur, Tetrahedron Letters [London] **1962**, 2929.

Lithiumbromid<sup>19)</sup> beobachteten wir bei Raumtemperatur (50 Stdn.) und bei 100° (2 Stdn.) keine Reaktion. Mit Bromwasserstoffsäure/Eisessig<sup>20)</sup> ist die Ätherspaltung noch nach einer Woche unvollständig.

### 2.5-Dimethoxy-3-acetyl-*p*-benzochinon

Zur Synthese des 2.5-Dimethoxy-3-acetyl-*p*-benzochinons war es notwendig, im 2.5-Dimethoxy-hydrochinon die phenolischen Hydroxylgruppen mit einer Schutzgruppe zu versehen, die einerseits die Metallierung erlaubt, andererseits danach unter milden, nicht alkalischen Bedingungen abgespalten wird. Als geeignete Schutzgruppe erwies sich Dihydropyran; es addiert sich an 2.5-Dimethoxy-hydrochinon zum 2.5-Dimethoxy-hydrochinon-di-tetrahydropyranyläther. Metallierung, Carboxylierung und saure Hydrolyse führen zur 2.5-Dihydroxy-3.6-dimethoxy-benzoesäure. Mit einem Überschuß an Butyllithium entsteht die Dicarbonsäure. Vor der Überführung der Carbonsäure in das Säurechlorid nach *Brown*<sup>21)</sup> wird diese benzyliert und der 2.5-Dimethoxy-3.6-dibenzyloxy-benzoesäure-benzylester wieder verseift. Das Säurechlorid wird wieder über das Diazoketon → Phosphazin → Hydrazon in das 2.5-Dimethoxy-3.6-dibenzyloxy-acetophenon übergeführt. Aus diesem werden die Benzylgruppen abhydriert und das Hydrochinon zum 2.5-Dimethoxy-3-acetyl-*p*-benzochinon oxidiert.

Alle beschriebenen Verbindungen sind neben den Analysen durch IR-, UV- und NMR-Spektren in ihrer Konstitution gesichert.

In weiteren Versuchen gelang uns die direkte Einführung der Acetylgruppe in die metallierten Aromaten. Darüber berichten wir in einer folgenden Mitteilung.

Herrn Professor Dr. *A. Butenandt* danken wir für die großzügige Förderung der Arbeit.

### Beschreibung der Versuche<sup>22)</sup>

*2.5-Dihydroxy-3-acetyl-*p*-benzochinon*: Zur Suspension von 2.00 g *2.5-Dianilino-3-acetyl-*p*-benzochinon* in 200 ccm *Methanol* gibt man 50 ccm *konz. Salzsäure* und erhitzt 20 Min. auf dem siedenden Wasserbad. Nach Eingießen in Wasser extrahiert man mit 5 mal 200 ccm Äther. Der Rückstand wird nochmals in Wasser gelöst und extrahiert; er liefert nach Entfernen des Lösungsmittels 300 mg (27%) gelbbrauner Kristalle vom Schmp. 140–143°. Nach Sublimation bei 125° i. Vak. steigt der Schmp. auf 151–153°. Zur Analyse wird aus Cyclohexan, dann aus Tetrachlormethan umkristallisiert.

$C_8H_6O_5$  (182.1) Ber. C 52.76 H 3.32 Gef. C 52.90 H 3.24

*2.3-Dihydroxy-1-acetyl-phenazin*: 150 mg *2.5-Dihydroxy-3-acetyl-*p*-benzochinon* werden in 6 ccm 90-proz. Essigsäure und 330 mg *o-Phenylendiamin* in 5 ccm 90-proz. Essigsäure auf dem Wasserbad erwärmt und dann zusammengeworfen. Man hält 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad, wobei ein gelber Niederschlag ausfällt. Man kühlt, saugt ab und kristallisiert aus Eisessig um: gelbbraune Plättchen vom Zers.-P. 305°.

$C_{14}H_{10}N_2O_3$  (254.2) Ber. C 66.13 H 3.96 N 11.02

Gef. C 65.86 H 4.31 N 10.90 Mol.-Gew. 254 (massenspektroskop.)

<sup>19)</sup> *C. R. Narayanan* und *K. N. Iyer*, *Tetrahedron Letters* [London] **1964**, 759.

<sup>20)</sup> *P. D. Gardner*, *W. J. Horton* und *R. E. Pincock*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 2541 (1956).

<sup>21)</sup> *W. R. Brown*, *J. chem. Soc.* [London] **1945**, 601.

<sup>22)</sup> Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

**2.3.5.6-Tetraacetoxy-acetophenon:** Das rohe Chinon einer Hydrolyse von 1.0 g 2.5-Dianilino-3-acetyl-p-benzochinon wird in 10 ccm Acetanhydrid gelöst und nach Zusatz von 1.5 g Zinkstaub und 5 ccm Eisessig 90 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Absaugen vom Zinkstaub wäscht man mit Eisessig und gießt die Lösung langsam in eine heftig gerührte Eis/Wasser-Mischung. Nach 2 Stdn. wird der Niederschlag abgesaugt, das Filtrat mit Äther extrahiert und die Ätherphase nach Waschen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Trocknen mit Magnesiumsulfat i. Vak. zur Trockne gebracht. Rückstand und Niederschlag werden vereinigt und liefern, aus Äthanol umkristallisiert, 240 mg (23%) 2.3.5.6-Tetraacetoxy-acetophenon als farblose Kristalle vom Schmp. 182°.

$C_{16}H_{16}O_9$  (352.4) Ber. C 54.51 H 4.60 Gef. C 54.72 H 4.87

**2.3.5.6-Tetrahydroxy-acetophenon:** 100 mg des Tetraacetats werden in 5 ccm Methanol mit 0.25 ccm konz. Salzsäure versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. trocknet man den Rückstand über Phosphorpentoxyd/Kaliumhydroxyd und sublimiert dann i. Vak. bei 120–130° oder kristallisiert aus Benzol um: 40 mg (77%) gelbe Kristalle vom Schmp. 134°. Bei längerem Sublimieren steigt der Schmp. des 2.3.5.6-Tetrahydroxy-acetophenons auf 150–170° an, die UV-Extinktion bleibt konstant.

$C_8H_8O_5$  (184.2) Ber. C 52.18 H 4.38 Gef. C 52.38 H 4.66

**2.3.5.6-Tetramethoxy-benzol-dicarbonsäure-(1.4) (in Äther):** In einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter mit Gaszuführung und Rückflußkühler werden 500 mg (2.5 mMol) 1.2.4.5-Tetramethoxy-benzol (2) in 50 ccm absol. Äther gelöst und unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß 7.8 ccm (12.5 mMol) ätherische Butyllithium-Lösung unter Rühren bei Raumtemp. zugetroppt. Man kocht dann 38 Stdn. unter Rückfluß und gießt anschließend auf Trockeneis in Äther. Nachdem die Mischung Raumtemp. erreicht hat, setzt man 100 ccm Wasser zu, trennt die Phasen und schüttelt den wäbr. Anteil mit Chloroform aus. Nach Ansäuern der wäbr. Phase, wobei die Farbe von Orange nach Gelb umschlägt, wird zuerst zweimal mit 100 ccm Chloroform und dann zweimal mit 100 ccm Äther extrahiert. Aus dem Äther erhält man 200 mg (35%) 2.3.5.6-Tetramethoxy-benzol-dicarbonsäure-(1.4) in farblosen Nadeln vom Zers.-P. 241–242° (aus Wasser).

$C_{12}H_{14}O_8$  (286.2) Ber. C 50.35 H 4.93 Gef. C 50.57 H 4.74

Aus dem Neutralteil isoliert man 100 mg Ausgangsmaterial zurück, aus dem Chloroform-Extrakt 70 mg 2.3.5.6-Tetramethoxy-benzoesäure.

**2.3.5.6-Tetramethoxy-benzoesäure (in Tetrahydrofuran):** Wie oben beschrieben, werden 6.53 g (33 mMol) 1.2.4.5-Tetramethoxy-benzol in 150 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 35 ccm (36.5 mMol) ätherischer Butyllithium-Lösung bei Raumtemp. metalliert, 10 Min. nachgerührt und dann in dünnem Strahl auf zerstoßenes Trockeneis in Tetrahydrofuran gegossen. Nachdem die Mischung Raumtemp. erreicht hat, hydrolysiert man mit 150 ccm Wasser/10 ccm 2n NaOH und trennt die Phasen. Die wäbr. Phase wird mit 30 ccm Chloroform gewaschen und das Tetrahydrofuran mit 30 ccm Wasser ausgeschüttelt. Nach Vereinigen der wäbr. Phasen säuert man mit 150 ccm Salzsäure an, extrahiert mit Chloroform, trocknet und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Aus dem Rückstand erhält man nach Umkristallisieren aus Benzol 6.0 g (78%) 2.3.5.6-Tetramethoxy-benzoesäure als farblose Kristalle vom Schmp. 144°.

$C_{11}H_{14}O_6$  (242.2) Ber. C 54.54 H 5.83 Gef. C 54.53 H 5.72

In analogen Ansätzen mit 12 und 30 g Tetramethoxybenzol erhielten wir 75 bzw. 74% Tetramethoxy-benzoesäure. Hydrolysiert man dabei mit wenig 2n NaOH, so kristallisiert die Säure nach Ansäuern mit konz. Salzsäure zum größten Teil rein aus.

*2.3.5.6-Tetramethoxy-acetophenon*: 1.00 g (4.1 mMol) *2.3.5.6-Tetramethoxy-benzoessäure* werden in 5 ccm frisch über Leinöl und Chinolin dest. *Thionylchlorid* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des überschüss. Thionylchlorids i. Vak. wird der Rückstand zweimal i. Vak. bei 120–130° Ölbadtemp. destilliert: 880 mg *2.3.5.6-Tetramethoxy-benzoylchlorid* vom Schmp. 42–44°.

470 mg (19.3 mg-Atom) *Magnesium* in 20 ccm absol. Äther werden bis zur vollständigen Lösung des Metalls mit *Methylbromid* umgesetzt und dann 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen setzt man 1.77 g (9.65 mMol) *Cadmiumchlorid* unter Rühren zu, kocht 25 Min. unter Rückfluß, destilliert den Äther ab, ersetzt ihn durch absol. thiophenfreies Benzol, destilliert erneut  $\frac{1}{3}$  des Benzols ab und tropft dann in der Kälte unter Rühren 800 mg (3.06 mMol) *Säurechlorid* in 10 ccm Benzol innerhalb von 5 Min. zu. Nach 1 stdg. Kochen wird der gelbe Niederschlag mit 20 ccm *n* HCl hydrolysiert, die organische Phase abgetrennt und das Wasser mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 20 ccm *n* NaOH und dann mit Wasser neutral gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels bleibt ein blaßgelber Rückstand, aus dem man nach Umkristallisieren aus Petroläther (40–60°) 475 mg (64%) *2.3.5.6-Tetramethoxy-acetophenon* als blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 66–68° erhält. Zur Analyse wird i. Vak. bei 120–130° Ölbadtemp. destilliert.

$C_{12}H_{16}O_5$  (240.3) Ber. C 59.99 H 6.71 Gef. C 60.11 H 6.68

*1-Methyl-1-[2.3.5.6-tetramethoxy-phenyl]-äthylen*: 500 mg (2.1 mMol) *2.3.5.6-Tetramethoxy-benzoessäure* werden mit *Thionylchlorid* wie oben zum *Säurechlorid* umgesetzt. Aus 110 mg (4.5 mg-Atom) *Magnesium* gewinnt man *Methylmagnesiumbromid* und tropft dieses unter Rühren bei 0° zum *Säurechlorid* in 10 ccm absol. Äther. Dabei klumpt ein gelber Niederschlag zusammen, der nach 15 Min. mit 20 ccm Salzsäure hydrolysiert wird. Nachdem der Äther abgetrennt ist, extrahiert man mit Chloroform und wäscht die vereinigten organischen Phasen mehrmals mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Im neutralen Anteil befinden sich nach dem Dünnschichtchromatogramm im System Benzol/Essigester (3:1) drei Komponenten. Nach Entfernen des Lösungsmittels nimmt man in 10 ccm Methanol auf, setzt 1 ccm konz. Salzsäure zu, kocht eine Stde. unter Rückfluß, entfernt das Lösungsmittel und chromatographiert den über KOH getrockneten Rückstand mit Benzol/Essigester (3:1) über eine Kieselgelsäule (120 × 2.2 cm; Merck, deaktiviert mit 14% Wasser). Als 1. Bande wird das *1-Methyl-1-[2.3.5.6-tetramethoxy-phenyl]-äthylen* (200 mg, 40%), dann wenig gelbes Öl und schließlich *2.3.5.6-Tetramethoxy-acetophenon* eluiert. Das Äthylen-Derivat wird zur Analyse bei 120–130° Ölbadtemp. i. Vak. destilliert, farblose Kristalle vom Schmp. 76°.

$C_{13}H_{18}O_4$  (238.3) Ber. C 65.53 H 7.62 Gef. C 65.55 H 7.61

*Dimethyl-[2.3.5.6-tetramethoxy-phenyl]-carbinol*: Arbeitet man wie beim obigen Ansatz, jedoch mit 9 Moläquivv. *Methylmagnesiumbromid* und kocht 5 Min. unter Rückfluß, so erhält man nach Ansäuern und Extrahieren 300 mg *Dimethyl-[2.3.5.6-tetramethoxy-phenyl]-carbinol*, aus Petroläther (40–60°) farblose Nadeln vom Schmp. 55°.

$C_{13}H_{20}O_5$  (256.3) Ber. C 60.92 H 7.87 Gef. C 61.06 H 7.80

*2.3.5.6-Tetramethoxy-diazoacetophenon*: 10.0 g *2.3.5.6-Tetramethoxy-benzoessäure* werden in 50 ccm *Thionylchlorid* 1 Stde. bei 40° gerührt, dann das Thionylchlorid i. Vak. am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand i. Vak. bei 130° Ölbadtemp. destilliert: 10.6 g (95%) *Säurechlorid*. In die Lösung des *Säurechlorids* in 100 ccm absol. Benzol tropft man unter Rühren und Eiskühlung in 1 Stde. 2.5 g *Diazomethan* in Äther ein und bringt am anderen Morgen zur Trockne. Zur Analyse: aus Benzol/Petroläther (60–70°) gelbe Quader vom Zers.-P. 97°.

$C_{12}H_{14}N_2O_5$  (266.2) Ber. C 54.13 H 5.30 N 10.53 Gef. C 54.48 H 5.35 N 10.47

*2.3.5.6-Tetramethoxy-phenylglyoxal-1-triphenylphosphazin*: Die Lösung des rohen *Diazo-ketons* in 190 ccm absol. Benzol/absol. Äther (1:1) wird mit der Lösung von 12.5 g *Triphenylphosphin* in 300 ccm absol. Äther versetzt. Nach 15–30 Min. beginnt das *Phosphazin* in gelben Nadeln auszukristallisieren. Man kühlt 4 Stdn., saugt ab und kristallisiert einen Teil zur Analyse aus Äthanol um: 17.5 g gelbe Quader vom Zers.-P. 162°.

$C_{30}H_{29}N_2O_5P$  (528.5) Ber. C 68.17 H 5.53 N 5.30 Gef. C 67.91 H 5.51 N 5.04

*2.3.5.6-Tetramethoxy-acetophenon*: Die Suspension von 50 g rohem *Phosphazin* wird in 400 ccm Methanol + 150 ccm Wasser + 1 ccm Eisessig 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, wobei das Material gelb in Lösung geht. Nach Zusatz von 150 ccm 2 *n* NaOH kocht man zur Reduktion des Hydrazons 2 Stdn. weiter. Nach Ansäuern mit *n* HCl entfernt man das Methanol i. Vak., nimmt das Öl in Chloroform auf, wäscht neutral, trocknet und zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird zur Abtrennung des Triphenylphosphinoxyds mit Benzol/Essigester (1:1) über 1 kg Kieselgel (Merck, deaktiviert mit 14% Wasser) chromatographiert. Als 1. Hauptfrakt. wird das *2.3.5.6-Tetramethoxy-acetophenon* eluiert, 19.8 g (87%) vom Schmp. 66°.

*2.3.5.6-Tetrahydroxy-acetophenon*: Zur Lösung von 6.7 g (25 mMol) *Aluminiumbromid* in 80 ccm absol. thiophenfreiem Benzol tropft man 1.2 g (5 mMol) *2.3.5.6-Tetramethoxy-acetophenon* in 20 ccm Benzol. Der ausfallende rotbraune Niederschlag wird 2.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Bei Hydrolyse mit 5 ccm *n* HCl/50 g Eis schlägt die Farbe der Fällung nach Gelbbraun um. Man saugt ab und extrahiert die Mutterlauge mit 4 mal 50 ccm Äther. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels werden die vereinigten Rückstände aus 30 ccm SO<sub>2</sub>-haltigem Wasser umkristallisiert: 780 mg (84%) gelbbraune Nadeln vom Zers.-P. 192°. Die IR- und UV-Spektren stimmen mit den Spektren des Hydrolyseproduktes von *2.3.5.6-Tetraacetoxy-acetophenon* überein.

*2.5-Dihydroxy-3-acetyl-p-benzochinon*: Zur Lösung von 690 mg (3.75 mMol) *2.3.5.6-Tetrahydroxy-acetophenon* in 20 ccm Methanol/10 ccm *n* HCl tropft man in 10 Min. die Lösung von 2.39 g (8.9 mMol) *Eisen(III)-chlorid*, wobei die Lösung unter Erwärmen tiefbraun wird. Nach 10 Min. kühlt man, nach 30 Min. verdünnt man mit Wasser auf 120 ccm und extrahiert mit 7 mal 30 ccm Chloroform. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in Anteilen von 100 mg sublimiert (90–100° Ölbadtemp.); man erhält insgesamt 575 mg (83%) *2.5-Dihydroxy-3-acetyl-p-benzochinon*. Das Rohprodukt liefert das Chinon, aus Benzol/Petroläther (60–70°) umkristallisiert, in geringerer Ausbeute. Der Misch-Schmp. mit der durch Hydrolyse des *2.5-Dianilino-3-acetyl-p-benzochinons* hergestellten Substanz gibt keine Depression, die UV- und IR-Spektren stimmen überein.

#### *2-Chlor-3.5.6-trimethoxy-benzoesäure*

a) *in Äther*: Zur Lösung von 1.00 g (4.95 mMol) *2.4.5-Trimethoxy-chlorbenzol* (3) in 100 ccm absol. Äther tropft man bei –70° unter Rühren und Luftausschluß in 5 Min. 5 ccm (5.1 mMol) ätherische *Butyllithium*-Lösung. Es entsteht ein weißer Niederschlag, der 6 Stdn. bei tiefer Temperatur nachgerührt wird. Durch Einwerfen von pulverisiertem *Trockeneis* in die Lösung wird carboxyliert und, nachdem die Lösung Raumtemp. erreicht hat, mit 150 ccm Wasser/10 ccm *n* NaOH hydrolysiert. Nach Trennen der Phasen säuert man die wäbr. Lösung mit 100 ccm *n* HCl an und extrahiert mit 3 mal 150 ccm Chloroform. Der ölige Rückstand aus dem Chloroform wird aus Petroläther (60–70°) umkristallisiert und liefert 95 mg *2-Chlor-3.5.6-trimethoxy-benzoesäure* als farblose Kristalle vom Schmp. 153°. Aus dem Neutralteil gewinnt man 450 mg Ausgangsmaterial zurück.

$C_{10}H_{11}ClO_5$  (246.6) Ber. C 48.7 H 4.49 Cl 14.38 Gef. C 48.74 H 4.50 Cl 14.18

b) In *Tetrahydrofuran*: Die Lösung von 5.00 g (24.6 mMol) *2.4.5-Trimethoxy-chlorbenzol* (3) in 200 ccm absol. *Tetrahydrofuran* wird bei  $-70^{\circ}$  unter Stickstoff und Rühren mit einer auf  $-70^{\circ}$  gekühlten Lösung von 26 mMol (20.4 ccm) *Butyllithium* in Äther in 3 Min. metalliert. Man rührt noch 20 Min. bei tiefer Temperatur und carboxyliert dann durch Eintragen von festem *Kohlendioxyd*. Nach Erwärmen auf Raumtemp. versetzt man unter Rühren mit 150 ccm Wasser und 50 ccm *2n NaOH* und trennt die Phasen. Die wäßr. Phase wird mit 50 ccm Benzol extrahiert (204 mg Ausgangsmaterial), dann mit *2n HCl* angesäuert und das sich abscheidende Öl in Chloroform aufgenommen. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand liefert aus Benzol/Petroläther ( $60-70^{\circ}$ ) 4.75 g (79%) *2-Chlor-3.5.6-trimethoxy-benzoessäure* vom Schmp.  $153^{\circ}$ .

*2-Chlor-3.5.6-trimethoxy-* (5) und *3-Chlor-2.5.6-trimethoxy-benzoessäure-methylester* (6): 4.00 g *2.4.5-Trimethoxy-chlorbenzol* (3) werden wie oben metalliert und carboxyliert und liefern so 3.9 g Carbonsäuregemisch vom Schmp.  $150^{\circ}$ . Zur Suspension von 2.0 g Carbonsäuregemisch in 50 ccm absol. Äther werden unter Eiskühlung und Rühren 2 Moläquiv. *Diazomethan* in Äther in 30 Min. zugetropft. Nach 3 Stdn. wird mit Eisessig überschüss. *Diazomethan* zerstört, mit Natriumhydrogencarbonat gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand, 1.8 g (85%), wird in Benzol/Essigester (4:1) über 250 g Kieselgel (Merck, deaktiviert mit 14% Wasser) chromatographiert und dabei Fraktionen zu 15 ccm dünnenschichtchromatographisch geprüft. Man erhält aus der 1. Bande 248 mg (16.4%) *3-Chlor-2.5.6-trimethoxy-benzoessäure-methylester* (6) als farbloses Öl. Aus der 2. Bande isoliert man 1.2 g (78%) *2-Chlor-3.5.6-trimethoxy-benzoessäure-methylester* (5), aus Petroläther ( $60-70^{\circ}$ ) farblose Nadeln vom Schmp.  $71^{\circ}$ .

$C_{11}H_{13}ClO_5$  (260.7) Ber. C 50.68 H 5.03 Cl 13.60

Gef. C 50.90 H 4.88 Cl 13.43 Mol.-Gew. 260 (massenspektroskop.)

*2-Chlor-3.5.6-trimethoxy-acetophenon*: 500 mg *2-Chlor-3.5.6-trimethoxy-benzoessäure* werden mit 5 ccm frisch über Leinöl und Chinolin dest. *Thionylchlorid* 1 Stde. bei  $40^{\circ}$  gerührt. Man entfernt das überschüss. *Thionylchlorid* i. Vak. und destilliert den Rückstand i. Vak. bei  $120-130^{\circ}$  Ölbadtemp.: 527 mg (97%) *Säurechlorid* vom Schmp.  $94-95^{\circ}$ .

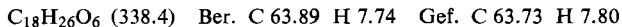
560 mg (24 mg-Atom) *Magnesium* werden in 20 ccm absol. Äther bis zur vollständigen Lösung des Metalls mit *Methylbromid* umgesetzt. Nachdem man 20 Min. unter Rückfluß gekocht hat, kühlt man, setzt 2.12 g (11.6 mMol) *Cadmiumchlorid* zu und kocht erneut 30 Min. unter Rückfluß. Man destilliert den Äther ab, ersetzt ihn durch 30 ccm absol. thiophenfreies Benzol, tropft unter Rühren 560 mg (2.1 mMol) *Säurechlorid* in 10 ccm Benzol zu und kocht 1 Stde. unter Rückfluß. Nach Hydrolyse mit 20 ccm *n HCl*/Eis werden die Phasen getrennt und die wäßr. mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit *n NaOH* und dann mit Wasser gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 750 mg (74%) farbloses *2-Chlor-3.5.6-trimethoxy-acetophenon*, aus Petroläther ( $40-60^{\circ}$ ) Schmp.  $73^{\circ}$ .

$C_{11}H_{13}ClO_4$  (244.7) Ber. C 54.00 H 5.36 Cl 14.49 Gef. C 54.19 H 5.39 Cl 14.24

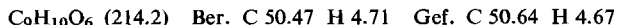
*2.5-Dimethoxy-hydrochinon-di-tetrahydropyranyl-(2)-äther*: In einem 500-ccm-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Gaszuführung löst man unter Rühren 300 mg *wasserfreie p-Toluolsulfonsäure* in 15 ccm absol. *Tetrahydrofuran*. Bei  $0^{\circ}$  und unter Stickstoff setzt man 50 ccm *Dihydropyran* zu, trägt in 90 Min. unter starkem Rühren 60 g *2.5-Dimethoxy-hydrochinon* in kleinen Portionen ein und tropft gleichzeitig 200 ccm *Dihydropyran* zu. Man rührt noch 10 Min. nach, kühlt dann auf  $-5^{\circ}$ , setzt 150 ccm Äther zu und tropft dann 50 ccm *n NaOH* so langsam zu, daß die Temperatur  $0^{\circ}$  nicht übersteigt. Nach Zusatz von 200 ccm Essigester werden die Phasen getrennt und die organische Phase zweimal mit 100 ccm *n NaOH*



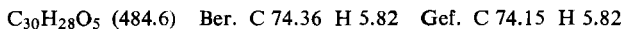
und dann mit Wasser gewaschen. Durch Ansäuern der vereinigten alkalischen Phasen erhält man 7.2 g Ausgangsmaterial zurück. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet; nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. bleibt ein hellbraunes Öl, das mit 100 ccm Petroläther (60–70°) aufgekocht wird. Beim Kühlen kristallisieren 54 g *2.5-Dimethoxy-hydrochinon-di-tetrahydropyranyl-(2)-äther*, der noch mehrmals aus Petroläther umkristallisiert wird: farblose Nadeln vom Schmp. 108°.



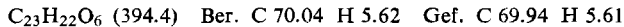
*2.5-Dihydroxy-3.6-dimethoxy-benzoessäure*: In einem 500-ccm-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter mit Gaszuführung werden unter Stickstoff 10.7 g (31.7 mMol) *2.5-Dimethoxy-hydrochinon-di-tetrahydropyranyl-(2)-äther* in 200 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst und in 20 Min. bei Raumtemperatur unter Rühren 25 ccm (35 mMol) *Butyllithium* in Äther zugetropft. Nach 15 Min. gießt man in dünnem Strahl auf pulverisiertes *Trockeneis* in Tetrahydrofuran, läßt auftauen, setzt 200 ccm Wasser und 10 ccm *n* NaOH zu und trennt die Phasen. Die wäßr. Phase wird unter Rühren mit konz. Salzsäure angesäuert, mit Ammoniumchlorid gesättigt und mit 5mal 200 ccm Äther extrahiert. Nachdem der Äther verdampft ist, digeriert man mit 15 ccm Chloroform, saugt ab und kristallisiert den Rückstand aus Nitromethan um: 5.0 g (74%) *2.5-Dihydroxy-3.6-dimethoxy-benzoessäure* als blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 185–186°.



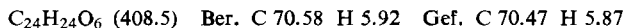
*2.5-Dimethoxy-3.6-dibenzyloxy-benzoessäure-benzylester*: Zu 160 ccm mit Stickstoff gesättigtem, wasserfreiem Dimethylformamid gibt man unter Rühren 10 g (71.5 mMol) *wasserfreies Kaliumcarbonat*, 5.0 g (23 mMol) *2.5-Dihydroxy-3.6-dimethoxy-benzoessäure* und 9 ccm *Benzylchlorid* und hält 2 Stdn. bei 100°. Nach Eingießen in 300 ccm Wasser wird mit 2mal 150 ccm Chloroform extrahiert und dann das Lösungsmittel abdestilliert, zuletzt i. Vak. bei 80°. Aus der zurückbleibenden Flüssigkeit kristallisiert nach Zusatz von 20 ccm Äthanol in 12 Stdn. der Ester (7 g) aus; aus der Mutterlauge gewinnt man weitere 2.7 g (Gesamtausb. 86%). Der *2.5-Dimethoxy-3.6-dibenzyloxy-benzoessäure-benzylester* bildet aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 74–75°.



*2.5-Dimethoxy-3.6-dibenzyloxy-benzoessäure*: 7.00 g *Benzylester* werden in 150 ccm *Methanol*/50 g *Kaliummethylat*/2 ccm *Wasser* 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei der geschmolzene Ester langsam in Lösung geht. Man gießt in 400 ccm Wasser, extrahiert mit 100 ccm Chloroform nicht umgesetzten Ester und wäscht die organische Phase mit 100 ccm Wasser. Die vereinigten wäßr. Lösungen werden angesäuert, der Niederschlag abzentrifugiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Benzol/Petroläther (80–100°) umkristallisiert: 4.64 g (92%) *2.5-Dimethoxy-3.6-dibenzyloxy-benzoessäure* als farblose Kristalle vom Schmp. 138°.



Aus dem Chloroformextrakt gewinnt man 0.7 g *2.5-Dimethoxy-3.6-dibenzyloxy-benzoessäure-methylester*, aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 102°.



Verseift man 2.7 g *Benzylester*, wie oben beschrieben, jedoch nur 1 Stde., so erhält man 1.7 g (75%) *Methylester* und 0.3 g (14%) *Carbonsäure*; daraus geht hervor, daß der *Benzylester* vor der Verseifung zum *Methylester* umgeestert wird.

*2.5-Dimethoxy-3.6-dibenzyloxy-diazoacetophenon*: Zur Lösung von 1.00 g (2.54 mMol) *2.5-Dimethoxy-3.6-dibenzyloxy-benzoessäure* in 10 ccm absol. Tetrahydrofuran gibt man 0.23 ccm

(2.56 mMol) *absol. Pyridin* und tropft dann bei  $-10^{\circ}$  unter Rühren 0.18 ccm (2.55 mMol) *Thionylchlorid* zu. Nach 1 Stde. saugt man vom Pyridin-hydrochlorid ab, entfernt das Lösungsmittel, nimmt den Rückstand in Chloroform auf und wäscht mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit Wasser. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels bleiben 900 mg (90%) *Säurechlorid*. Aus der Hydrogencarbonat-Lösung gewinnt man nach Ansäuern 60 mg Carbonsäure zurück.

Zur Lösung von 900 mg (2.18 mMol) *Säurechlorid* in 10 ccm Benzol tropft man bei  $0^{\circ}$  unter Rühren 13.5 mMol *Diazomethan* in Äther. Nach 13 Stdn. wird filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Benzol/Cyclohexan umkristallisiert: 840 mg (91%) *2.5-Dimethoxy-3.6-dibenzyloxy-diazoacetophenon* als gelbe Kristalle vom Schmp.  $122-123^{\circ}$ .

$C_{24}H_{22}N_2O_5$  (419.5) Ber. C 68.89 H 5.30 N 6.69 Gef. C 68.98 H 5.32 N 6.85

*2.5-Dimethoxy-3.6-dibenzyloxy-phenylglyoxal-1-triphenylphosphazin*: Die Lösung von 500 mg (1.2 mMol) *Diazoketon* in 10 ccm Benzol/10 ccm *absol. Äther* wird mit 410 mg (1.53 mMol) *Triphenylphosphin* in 10 ccm Äther versetzt. Nach wenigen Min. beginnt das *Phosphazin* auszukristallisieren. Nach 4 Stdn. bei  $0^{\circ}$  wird vom gelben Niederschlag abgesaugt. Aus Äthanol 620 mg (79%) *Phosphazin* vom Zers.-P.  $140^{\circ}$ .

$C_{40}H_{37}N_2O_5P$  (656.6) Ber. C 73.15 H 5.67 N 4.27 P 4.72  
Gef. C 74.21 H 5.48 N 4.40 P 4.49

*2.5-Dimethoxy-3.6-dibenzyloxy-acetophenon*: Die Suspension von 580 mg *Phosphazin* in 10 ccm Methanol/3 ccm Wasser wird 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei das Material gelb in Lösung geht. Man setzt 4 ccm *n* NaOH zu und kocht weitere 2 Stdn. zur Reduktion des Hydrazons. Nach Ansäuern mit 10 ccm *n* HCl nimmt man das braune Öl in Chloroform auf, wäscht mit Wasser, trocknet und zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab. Man chromatographiert das Gemisch aus Acetophenon und Triphenylphosphinoxid mit Benzol über eine Kieselgelsäule ( $10 \times 2$  cm) und isoliert aus der 1. Frakt. 273 mg (80%) *2.5-Dimethoxy-3.6-dibenzyloxy-acetophenon*, aus Petroläther ( $60-70^{\circ}$ ) farblose Kristalle vom Schmp.  $96^{\circ}$ .

$C_{24}H_{24}O_5$  (392.5) Ber. C 73.45 H 6.16 Gef. C 73.51 H 6.22

*2.5-Dihydroxy-3.6-dimethoxy-acetophenon*: 100 mg *2.5-Dimethoxy-3.6-dibenzyloxy-acetophenon* werden in 15 ccm Äthanol mit 10 mg Palladiumoxyd hydriert. Nach 20 Min. ist die Hydrierung beendet. Man erhält nach Abtrennen des Katalysators 52 mg *2.5-Dihydroxy-3.6-dimethoxy-acetophenon*, aus Benzol/Petroläther ( $60-70^{\circ}$ ) gelbe Kristalle vom Schmp.  $94^{\circ}$ .

$C_{10}H_{12}O_5$  (212.2) Ber. C 56.60 H 5.70 Gef. C 56.70 H 5.45

*2.5-Dimethoxy-3-acetyl-p-benzochinon*: 100 mg *2.5-Dihydroxy-3.6-dimethoxy-acetophenon* werden in 20 ccm *absol. Benzol* mit 600 mg *Silberoxyd*/400 mg *Magnesiumsulfat* 20 Min. geschüttelt. Man filtriert ab, wäscht mit Benzol und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Aus Petroläther ( $60-70^{\circ}$ )/Tetrachlormethan erhält man 90 mg (90%) *2.5-Dimethoxy-3-acetyl-p-benzochinon* als gelbe Plättchen vom Schmp.  $131^{\circ}$  (rote Schmelze).

$C_{10}H_{10}O_5$  (210.2) Ber. C 57.14 H 4.79 Gef. C 56.93 H 4.99

[548/65]