

Alkylierung von Polyphenolderivaten, III¹⁾

2,6-Di-n-alkyl-1,4-benzochinone mit langen Alkylketten

Gottfried Schill*, Clemens Zürcher und Enno Logemann

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.,
D-7800 Freiburg i. Br., Albertstraße 21

Eingegangen am 7. November 1974

Es wird die Synthese der 2,6-Dodecyl-1,4-benzochinone **7**, **13** und **23** beschrieben. Die Einführung der Dodecylreste erfolgte durch Acylierung entsprechender Phenoläther mit Dodecansäure/Bortrifluorid und/oder Metallierung der Phenoläther mit anschließender Alkylierung durch 1-Bromdodecan. Die dialkylierten Phenoläther **5**, **11** und **20** wurden mit Bortribromid entmethyliert und mit Salpetersäure bzw. Eisen(III)-sulfat zu den Chinonen dehydriert.

Alkylation of Polyphenol Derivatives, III¹⁾

2,6-Di-n-alkyl-1,4-benzoquinones with Long Alkyl Chains

The syntheses of 1,4-benzoquinones **7**, **13**, and **23**, substituted in the 2,6-positions with dodecyl residues, are described. The corresponding phenol ethers were acylated with dodecanoic acid/boron trifluoride and/or metalated and then alkylated with 1-bromododecane. The dialkylated phenol ethers **5**, **11**, and **20** were demethylated with boron tribromide and dehydrogenated to the corresponding benzoquinones with nitric acid or iron(III) sulfate, respectively.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen zur Ozonolyse eines Catenans mit einem 2-Hydroxy-3,5-pentacosamethylen-1,4-benzochinon als molekularer Untereinheit²⁾ benötigten wir als Modellsubstanzen 2,6-Dialkyl-, 2,6-Dialkyl-3-hydroxy- und 2,6-Dialkyl-3,5-dihydroxy-1,4-benzochinone mit langen Alkylketten. Als Vertreter dieser Substanzklassen ist bisher 2,6-Di-n-octyl-1,4-benzochinon bekannt³⁾. In 2,6-Stellung überbrückte 1,4-Benzochinone sind von *Prelog* et al.^{3a)} beschrieben worden.

Chinone mit Dodecylresten erschienen uns als Modelle besonders geeignet, da ihre Eigenschaften der chinoiden Untereinheit des Catenans²⁾ weitgehend ähneln sollten. Wir beachteten deshalb, die Chinone **7**, **13** und **23** durch Ätherspaltung der Dialkyl-methoxybenzol-Derivate **5**, **11** und **20** und nachfolgende Dehydrierung herzustellen.

Zur Synthese von 2,6-Di-n-dodecyl-1,4-benzochinon (**7**) haben wir in Analogie zu dem Verfahren von *Armstrong* et al.³⁾ Hydrochinon-monomethyläther mit Dodecansäure in

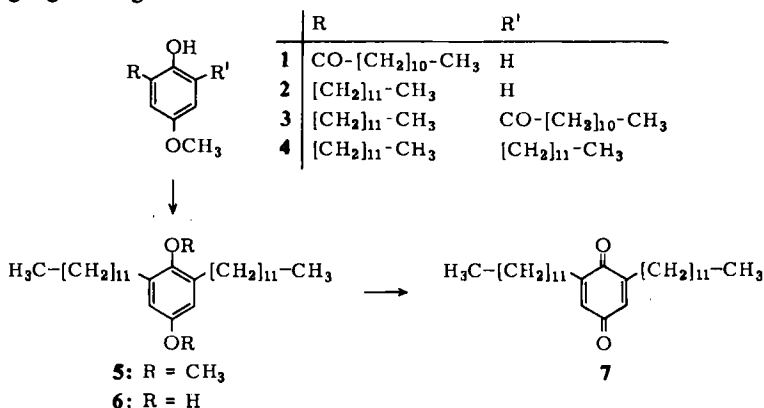
¹⁾ II. Mitteil.: G. Schill und E. Logemann, Chem. Ber. 106, 2910 (1973).

²⁾ G. Schill, E. Logemann und W. Vetter, Angew. Chem. 84, 1144 (1972); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 11, 1089 (1972).

³⁾ E. C. Armstrong, R. L. Bent, A. Loria, J. R. Thirtle und A. Weissberger, J. Amer. Chem. Soc. 82, 1928 (1960).

^{3a)} V. Prelog, M. F. El-Newehy und O. Häfliger, Helv. Chim. Acta 33, 1937 (1950), und dort zitierte frühere Arbeiten.

Gegenwart von Bortrifluorid zu 2-Hydroxy-5-methoxydodecanophenon (1) acyliert und dieses anschließend in Gegenwart von Palladium/Aktivkohle zu 2 reduziert⁴⁾. Durch erneute Acylierung mit Dodecensäure/Bortrifluorid zu 3 und anschließende Reduktion wurde das Dialkyl-Derivat 4 erhalten. Nach Methylierung der phenolischen Hydroxylgruppe von 4 mit Dimethylsulfat ließ sich der Dimethyläther 5 säulenchromatographisch reinigen. Die Ätherspaltung zum Hydrochinon 6 wurde in hoher Ausbeute mit Bortribromid in Methylenchlorid⁵⁾ erreicht. Die Dehydrierung von 6 mit Salpetersäure in Eisessig ergab das gewünschte 7.



Zur Synthese von 3,5-Di-n-dodecyl-2-hydroxy-1,4-benzochinon (13) acylierten wir 1,2,4-Trimethoxybenzol mit Dodecensäure in Gegenwart von Bortrifluorid^{3, 6)}. Der Acylrest tritt in die 5-Stellung ein, jedoch wird bei dieser Reaktion die Methyläthergruppe in 4-Stellung weitgehend abgespalten. Acylierungen von 1,2,4-Trimethoxybenzol wurden bereits früher unter Friedel-Crafts-Bedingungen mit Aluminiumchlorid als Katalysator ausgeführt⁷⁾. Auch hierbei wurde eine Substitution in 5-Stellung und eine Entmethylierung der *o*-ständigen Methoxygruppe beobachtet. Nach Methylierung von 8 mit Dimethylsulfat ließ sich der Trimethyläther 9 in reiner Form erhalten. Dessen katalytische Reduktion in Gegenwart von Palladium/Aktivkohle ergab 1-Dodecyl-2,4,5-trimethoxybenzol (10).

Die Verbindung 10 wurde in Tetrahydrofuran bei -12 bis -15°C mit 1.3 mol Butyllithium metalliert. Der Metallierungsgrad wurde nach Deuterolyse massenspektrometrisch, das Metallierungsmuster NMR-spektrometrisch bestimmt. Wie aus dem Massenspektrum hervorgeht, liegt ein Gemisch der undeuterierten, monodeuterierten und di-deuterierten Verbindungen vor (D_0 : 10%, D_1 : 89%, D_2 : <1%). Nach dem NMR-Spektrum tritt beim Mono-Lithium-Derivat das Metall zu 93% in die 3-Stellung und zu 7% in die 6-Stellung ein. Diese Zuordnung stützt sich auf die Untersuchungen von Gilman⁸⁾, der zeigen konnte, daß 1,2,4-Trimethoxybenzol überwiegend in 3-Position metalliert wird.

⁴⁾ M. Asano und Z. Hase, J. Pharm. Soc. Japan **60**, 650 (1940) [C. A. **36**, 82 (1942)].

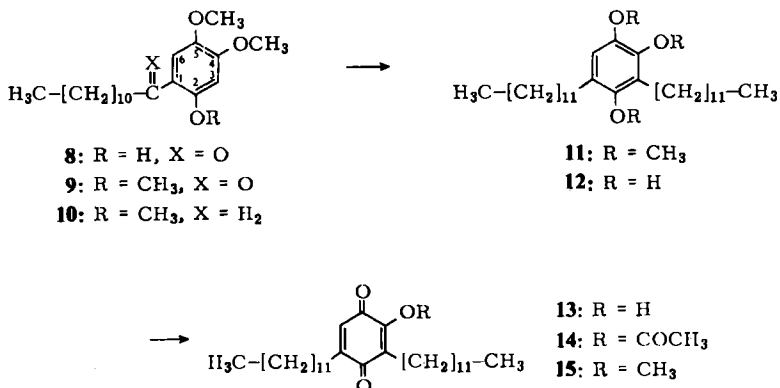
⁵⁾ J. F. W. McOmie, M. L. Watts und D. E. West, Tetrahedron **24**, 2289 (1968).

⁶⁾ H. Meerwein, Ber. Deut. Chem. Ges. **66**, 411 (1933).

⁷⁾ P. H. Gore in G. A. Olah, Friedel-Crafts and Related Reactions, Bd. III/1, S. 212f., Interscience Publishers, New York 1964.

⁸⁾ Vgl. hierzu H. Gilman und J. R. Thirtle, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 858 (1944); A. T. Shulgin, J. Med. Chem. **9**, 445 (1966) [C. A. **64**, 19465 (1966)].

Zur Einführung des zweiten Alkylrestes haben wir das Lithium-Derivat von **10** mit 1-Bromdodecan bei Raumtemp. umgesetzt und in 75proz. Ausbeute das Dialkyl-Derivat **11** erhalten. Die Ätherspaltung mit Bortribromid⁹⁾ ergab die entmethylierte Verbindung **12**, welche ohne Isolierung mit Eisen(III)-sulfat in saurer Lösung zum Hydroxy-benzochinon **13** dehydriert wurde⁹⁾. Das Chinon **13** ließ sich zu **14** acetylieren sowie mit Dimethylsulfat zu **15** methylieren.



Zur Darstellung des 2,6-Didodecyl-3,5-dihydroxy-1,4-benzochinons (**23**) beabsichtigten wir, in 1,2,3,5-Tetramethoxybenzol (**16**) zwei Alkylreste durch Metallierung und nachfolgende Alkylierung einzuführen. Mathison et al.¹⁰⁾ metallierten **16** mit Butyllithium in Tetrahydrofuran. Durch Umsetzung mit Kohlendioxid erhielten sie 2,3,4,6-Tetramethoxybenzoesäure. Eine zweifache Metallierung gelang nicht, jedoch ist auffallend, daß die isolierte Carbonsäure einen um über 30°C niedrigeren Schmelzpunkt besaß als die Vergleichssubstanz¹¹⁾. In anderen Fällen wird über Mehrfachmetallierungen in einem Reaktionsschritt in der Literatur häufig berichtet¹²⁻¹⁶⁾.

Wir haben **16** in Tetrahydrofuran bei -20°C unter verschiedenen Bedingungen mit Butyllithium metalliert und den Metallierungsgrad und das Metallierungsmuster nach Deuterolyse anhand des NMR- und Massenspektrums bestimmt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengefaßt. Bei Verwendung von molaren Mengen Butyllithium wurde nach zwei Stunden bei -20°C bereits eine 100proz. Metallierung erreicht. Das Massenspektrum zeigte jedoch, daß bei der Deuterolyse ein Gemisch der undeuterierten, der mono- und der dideuterierten Verbindungen **16**, **17** und **18** entstanden war. Bei Verwendung von 2 mol Butyllithium stieg der Gesamt-Metallierungsgrad nach einer Stunde Reaktionszeit auf 124% an, um bei längerer Umsetzungsdauer wieder abzunehmen,

⁹⁾ W. Vetter, G. Schill und C. Zürcher, Chem. Ber. **107**, 424 (1974).

¹⁰⁾ I. W. Mathison, R. C. Guedner und D. M. Carroll, J. Pharm. Sci. **57**, 1820 (1968).

¹¹⁾ M. Nierenstein, J. Chem. Soc. **111**, 4 (1917).

¹²⁾ H. Gilman und R. V. Young, J. Amer. Chem. Soc. **57**, 1121 (1935).

¹³⁾ H. Gilman, J. Swiss und L. C. Cheney, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 1963 (1940).

¹⁴⁾ W. E. Parham und E. L. Anderson, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 4187 (1948).

¹⁵⁾ W. Schäfer und R. Leute, Chem. Ber. **99**, 1632 (1966); W. Schäfer, R. Leute und H. Schlude, Tetrahedron Lett. **1967**, 4303.

¹⁶⁾ F. M. Stoyanovich, Y. L. Gol'dfarb, I. A. Abronin und G. M. Zhidomirov, Tetrahedron Lett. **1973**, 1761; F. M. Stoyanovitsch und B. P. Fedorov, Angew. Chem. **78**, 116 (1966); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **5**, 127 (1966).

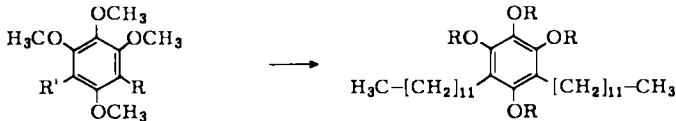
obgleich der *Gilman-Test*¹⁷⁾ erst nach etwa 6 Stunden negativ ausfiel. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, daß bei längerer Reaktionsdauer in verstärktem Ausmaß Reaktionen der Aryllithium-Verbindungen mit dem Lösungsmittel eintreten. Da im Verlaufe der Metallierungsreaktionen die metallierten Produkte zum Teil als Niederschläge ausfallen, läßt sich keine Aussage darüber machen, ob in der Lösung ein Gleichgewicht zwischen den mono-, di- und nicht metallierten Verbindungen vorliegt.

Tab. Metallierung von 1,2,3,5-Tetramethoxybenzol (16) bei -20°C und Deuterolyse

Butyllithium (mol)	Zeit (h)	NMR-spektrometr. bestimmt	Deuterierungsgrad (%)		
			D ₀	D ₁	D ₂
1	2	100	10	88	2
2	1	124 ^{b)}	2	73	25
2	2	110 ^{b)}	6	83	11
2	4	102 ^{b)}	9	79	12
2	8 ^{a)}	99 ^{b)}	10	84	6

^{a)} Nach 6 h *Gilman-Test* negativ.

^{b)} Vollständige Deuterierung: 200%.



16: R = R' = H

17: R = D, R' = H

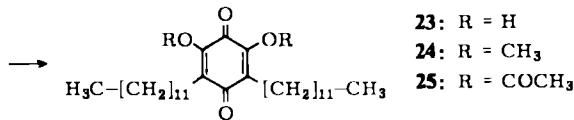
18: R = R' = D

19: R = $[\text{CH}_2]_{11}\text{-CH}_3$, R' = H

20: R = CH₃

21: R = H

22: R = COCH₃



23: R = H

24: R = CH₃

25: R = COCH₃

Zur Darstellung von 1,3-Didodecyl-2,4,5,6-tetramethoxybenzol (**20**) haben wir **16** mit 1 mol Butyllithium metalliert und anschließend mit 1-Bromdodecan alkyliert. In 49- und 5proz. Ausbeute wurden die Monoalkylverbindung **19** und die Dialkylverbindung **20** erhalten. **19** ließ sich erneut mit 1.2 mol Butyllithium in Tetrahydrofuran bei 0°C quantitativ metallieren. Durch anschließende Alkylierung mit 1-Bromdodecan wurde hieraus Verbindung **20** in 55proz. Ausbeute erhalten. In einem vereinfachten Verfahren ließ sich **20** auch ohne Auftrennung des bei der ersten Alkylierung erhaltenen Gemisches von **19** und **20** durch wiederholte Metallierung und Alkylierung gewinnen. Das durch Ätherspaltung mit Bortribromid in Methylchlorid⁵⁾ erhaltene Phenolderivat **21** wurde mit

¹⁷⁾ H. Gilman und J. Swiss, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 1847 (1940).

Eisen(III)-sulfat zum Dihydroxybenzochinon **23** dehydriert. Letzteres ließ sich zum Dimethoxychinon **24** methylieren, zum Diacetoxyderivat **25** acetylieren sowie durch reduktive Acetylierung zur Tetraacetoxyverbindung **22** umsetzen.

Einige Hydroxychinone besitzen antibakterielle Eigenschaften^{18, 19, 20}. In Konzentrationen < 200 µg/ml konnte bei den Chinonen **7**, **13** und **23** an verschiedenen Mikroorganismen *in vitro* jedoch keine Aktivität beobachtet werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Untersuchungen. Herrn Dr. W. Vetter, Physikalische Abteilung der Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel (Schweiz), danken wir für die Aufnahme und Diskussion der Massenspektren.

Experimenteller Teil

NMR-Spektren: Geräte A 60 und A 60 D der Fa. Varian. — IR-Spektren: Perkin-Elmer 457. — UV-Spektren: Gerät DMR 21 der Fa. C. Zeiss. — Säulenchromatographie: Kieselgel der Fa. Macherey, Nagel und Co., Düren, und Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe II-III) der Fa. Woelm, Eschwege. Dünnschichtchromatographie: Kieselgel GF₂₅₄ nach Stahl für Dünnschichtchromatographie der Fa. Merck AG, Darmstadt, und Aluminiumoxid der Fa. Woelm, Eschwege. — Als Petroläther wurde die Fraktion mit dem Sdp. 60–70°C benutzt. — Zur Metallierung wurde *n*-Butyllithium (etwa 20proz. Lösungen in Hexan der Firmen Fluka und Merck) verwendet. Die Gehaltsbestimmung erfolgte nach Gilman et al.²¹.

2-Hydroxy-5-methoxydodecanophenon (**1**): In eine Mischung von 31 g (0.25 mol) Hydrochinonmonomethyläther und 70 g (0.35 mol) Dodecansäure wird bei 60°C unter Rühren während 5 h Bortrifluorid eingeleitet. Man bewahrt die Mischung 15 h bei Raumtemp. auf, versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, nimmt den abgeschiedenen Feststoff in Äther auf, äthert die wäßrige Phase aus, wäscht die organische Phase mehrmals mit 2 N NaOH, dann mit Wasser, 2 N H₂SO₄ und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Benzol chromatographiert. Aus Methanol 38 g (49%) schwach gelbgrüne Kristalle mit Schmp. 43–44.5°C (Lit.⁴) 42–43°C). *R_F* 0.47 (Kieselgel, Benzol).

2-Dodecyl-4-methoxyphenol (**2**): 39 g (0.127 mol) **1** in 150 ml Eisessig werden in der Schüttelbirne unter Zusatz von Palladium/Aktivkohle (10proz.) bei Raumtemp. und Normaldruck bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Gegen Ende erwärmt man auf 70–75°C. Man filtriert, dampft das Filtrat i. Vak. ein, nimmt den Rückstand in Äther auf, wäscht die ätherische Lösung mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand, 38 g gelbes Öl, wird an Kieselgel mit Benzol chromatographiert. Aus Methanol 24 g (64%) farblose bis hellgraue Kristalle mit Schmp. 56–58°C (Lit.⁴) 54–56°C), *R_F* 0.28 (Kieselgel, Benzol).

3-Dodecyl-2-hydroxy-5-methoxydodecanophenon (**3**): In eine Mischung von 20.4 g (0.07 mol) **2** und 16 g (0.08 mol) Dodecansäure wird unter Rühren bei 70–80°C 7 h Bortrifluorid eingeleitet. Man bewahrt die dunkel gefärbte Reaktionsmischung 15 h bei Raumtemp. auf, versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, extrahiert mit Äther, wäscht die ätherische Phase

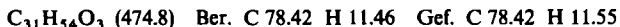
¹⁸) S. Petersen, W. Gauss und E. Urbschat, *Angew. Chem.* **67**, 217 (1955).

¹⁹) T. Wagner-Jauregg, *Therapeutische Chemie*, S. 58 ff., Medizinischer Verlag Hans Huber, Bern 1949.

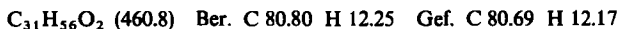
²⁰) T. R. Wittig und W. A. Remers, *J. Med. Chem.* **16**, 1280 (1973).

²¹) H. Gilman und A. H. Haubein, *J. Amer. Chem. Soc.* **66**, 1515 (1944); H. Gilman und F. K. Cartledge, *J. Organomet. Chem.* **2**, 447 (1964).

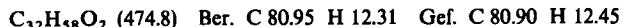
mit Wasser, trocknet sie über Natriumsulfat und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petroläther/Benzol (1 : 1) chromatographiert. Anschließend wird aus Äthanol unter Zusatz von wenig Petroläther umkristallisiert. 17.3 g (52%) gelbe Kristalle, Schmp. 53–54°C, R_F 0.65 (Kieselgel, Petroläther/Benzol 1 : 1).



2,6-Didodecyl-4-methoxyphenol (4): 14.24 g (0.03 mol) **3** in 250 ml Eisessig werden bei Raumtemp. und Normdruck mit Palladium/Aktivkohle (10proz.) in der Schüttelbirne bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Gegen Ende der Reaktion erwärmt man auf 60–70°C. Nach Zugabe von etwas Aceton wird die noch warme Lösung filtriert und i. Vak. eingedampft. Man nimmt den Rückstand in Äther auf, wäscht die ätherische Phase mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft i. Vak. ein. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Petroläther/Benzol (3 : 1) erhält man 11.4 g **4** als schwach gelbgrün gefärbten Feststoff in verunreinigter Form. Er wird direkt weiterverarbeitet. Eine aus Äthanol umkristallisierte Probe bildete farblose Kristalle mit Schmp. 61–62°C. R_F 0.24 (Kieselgel, Petroläther/Benzol, 3 : 1).



1,3-Didodecyl-2,5-dimethoxybenzol (5): Eine Mischung von 11.4 g rohem **4**, 12.6 g (100 mmol) Dimethylsulfat und 41.4 g (0.3 mol) Kaliumcarbonat in 300 ml Aceton wird unter Stickstoff und Rühren 15 h rückfließend erhitzt. Man versetzt mit 250 ml Wasser und 50 ml 2 N NaOH, rührt weitere 6 h rückfließend, gibt nach Erkalten Wasser zu und äthert aus. Die Ätherphase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand an Aluminiumoxid und anschließend an Kieselgel jeweils mit Petroläther/Benzol (5 : 1) chromatographiert. Aus Äthanol 10 g (70%, bezogen auf **3**) farblose Kristalle mit Schmp. 35–36°C. R_F 0.46 (Kieselgel, Petroläther/Benzol 5 : 1).

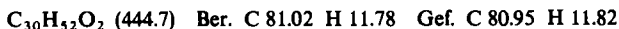


2,6-Didodecyl-1,4-benzochinon (7)

a) Zu 8.64 g (18.2 mmol) **5** in 150 ml absol. Methylenchlorid werden bei –75°C 11.3 g (45 mmol) Bortribromid gegeben. Man läßt innerhalb von 15 h auf Raumtemp. erwärmen, versetzt mit Wasser, trennt die org. Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase mit Chloroform, dampft die vereinigten org. Auszüge ein, nimmt den Rückstand in Äther auf, wäscht die Ätherphase mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft ein. Der Rückstand wird aus Petroläther sowie aus Methanol umkristallisiert und weiter umgesetzt.

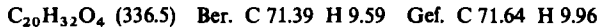
b) Zu 7.24 g (16 mmol) **6** in 130 ml Eisessig werden bei 30°C unter Rühren 60 ml konz. Salpetersäure gegeben. Man rührt 5 min bei 30°C und 10 min bei Raumtemp., verdünnt mit 200 ml Wasser und filtriert. Durch Umkristallisieren aus Äthanol unter Zusatz von einigen Tropfen 2 N H_2SO_4 werden 6.05 g (74%) gelbe Kristalle mit Schmp. 43.5–44.5°C erhalten.

IR (CCl_4): 2930, 2860 (CH), 1655 cm^{-1} (CO). – UV (n-Hexan): λ_{max} (log ϵ) = 255 (4.3), 312 (2.6), 430 nm (1.4). – 1H -NMR (CCl_4): τ = 3.57 (s, 2H, C=CH), 7.35–7.9 (m, 4H, =CCH₂), 8.2–8.94 (m, 40H, CH₂), 9.12 (m, 6H, CH₃).

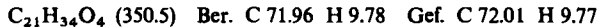


2-Hydroxy-4,5-dimethoxydodecanophenon (8): In eine auf 60–70°C erwärmte Mischung von 5.04 g (0.03 mol) 1,2,4-Trimethoxybenzol und 8 g (0.04 mol) Dodecansäure wird unter Rühren während 3 h Bortrifluorid eingeleitet. Wenn die Mischung eine Temp. von 90–100°C erreicht hat, entfernt man das Heizbad, bis die Temp. auf 60–70°C gesunken ist. Man bewahrt 15 h bei Raumtemp. auf und versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Anschließend wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und

Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Benzol chromatographiert. Aus Methanol 6.0 g (59%) farblose Kristalle, Schmp. 75.5–77°C. R_F 0.28 (Kieselgel, Benzol).

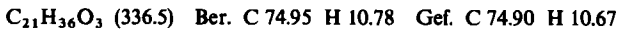


2,4,5-Trimethoxydodecanophenon (9): 20.5 g (0.061 mol) **8** in 300 ml Aceton werden unter Rühren mit 22.7 g (0.18 mol) Dimethylsulfat und 38 g (0.275 mol) Kaliumcarbonat unter Stickstoff 15 h rückfließend gekocht. Man versetzt mit Wasser und erhitzt weitere 4 h unter Rückfluß. Nach Zugabe von weiterem Wasser wird ausgeäthert, die org. Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Äthanol 18.9 g (88%) farblose Kristalle mit Schmp. 55–56°C.



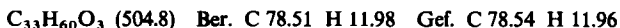
1-Dodecyl-2,4,5-trimethoxybenzol (10): 13.3 g (0.038 mol) **9** in 200 ml Eisessig werden bei Raumtemp. und Normaldruck unter Zusatz von Palladium/Aktivkohle (10proz.) in der Schüttelbirne bis zur Beendigung der Wasserstoff-Aufnahme hydriert. Gegen Ende der Hydrierung erwärmt man auf 50–60°C. Man filtriert, dampft das Filtrat i. Vak. ein, nimmt den Rückstand in Äther auf, wäscht die ätherische Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft i. Vak. ein. Aus Äthanol 12.2 g (95%) farblose Kristalle, Schmp. 48.5–50°C.

1H -NMR (CCl_4): τ = 3.44 (s, 1H, ArH, C-6), 3.64 (s, 1H, ArH, C-3), 6.25, 6.3 (2s, 9H, OCH_3), 7.3–7.75 (m, 2H, Ar CH_2), 8.15–8.95 (m, 20H, CH_2), 9.12 (m, 3H, CH_3).



Metallierung und Deuterierung von 10: Unter Reinstickstoff und Rühren tropft man bei –20 bis –15°C zu 1 g (3 mmol) **10** in 12 ml absol. Tetrahydrofuran 3.9 mmol Butyllithium, rührt weitere 3 h bei der angegebenen Temperatur, tropft 1 ml Deuteriumoxid (98proz.) zu und rührt 1 h bei Raumtemp. Nach Zugabe von Wasser säuert man mit 2 N H_2SO_4 an, extrahiert die wäßrige Schicht mit Äther, wäscht die org. Phase mit Wasser und dampft ein. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen, die org. Schicht zweimal mit 2 N NaOH ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äthanol erhält man 650 mg deuteriertes **10**. Durch Aufarbeiten der Mutterlaugen lassen sich weitere 180 mg gewinnen. Gesamtausb. 830 mg (83%).

1,3-Didodecyl-2,4,5-trimethoxybenzol (11): Unter Reinstickstoff und Rühren werden bei –10 bis –15°C zu 13.46 g (0.04 mol) **10** in 100 ml absol. Tetrahydrofuran 0.044 mol Butyllithium in 30 min getropft. Man rührt weitere 3 h bei der angegebenen Temperatur, erwärmt auf 0°C, tropft in 45 min 9.97 g (0.04 mol) 1-Bromdodecan in 80 ml absol. Tetrahydrofuran zu und rührt 1 h bei 0°C und 15 h bei Raumtemp. Nach Zugabe von Wasser wird ausgeäthert. Die ätherische Lösung wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Petroläther und anschließend mit Benzol chromatographiert: 15.3 g (75%) farbloses Öl, R_F 0.62 (Kieselgel, Benzol).



3,5-Didodecyl-2-hydroxy-1,4-benzochinon (13): Unter Reinstickstoff und Rühren werden bei –75°C zu 5.05 g (0.01 mol) **11** in 100 ml absol. Methylenchlorid 9 g (0.036 mol) Bortribromid in 80 ml absol. Methylenchlorid getropft. Man läßt innerhalb von 15 h auf Raumtemp. kommen und arbeitet weiter, wie bei **7** beschrieben.

Das rohe Trihydroxybenzol-Derivat **12** wird in 300 ml Äthanol gelöst und mit 30 ml 2 N H_2SO_4 und 65 ml Oxidationslösung (10 g $Fe_2(SO_4)_3 \cdot x H_2O$ in 60 ml 10proz. Schwefelsäure) versetzt. Man kühlt nach 5 min auf 0°C, filtriert und wäscht den Rückstand mit Eiswasser. Nach zweimaligem

Umkristallisieren aus Methanol unter Zusatz einiger Tropfen 2 N H_2SO_4 werden 4.25 g (92%) orangegelbe Nadeln mit Schmp. 59–60°C erhalten.

IR (CCl_4): 3420 (OH), 2930, 2860 (CH), 1660, 1640 cm^{-1} (CO). – UV (n-Hexan): λ_{max} (log ϵ) = 264 (4.3), 392 nm (3.0). – 1H -NMR (CCl_4): τ = 3.13 (s, 1H, OH), 3.43–3.54 (s, 1H, C=CH), 7.35–7.8 (m, 4H, =CCH₂), 8.2–8.9 (m, 40H, CH₂), 9.1 (m, 6H, CH₃).

$C_{30}H_{52}O_3$ (460.7) Ber. C 78.20 H 11.38 Gef. C 78.14 H 11.55

2-Acetoxy-3,5-didodecyl-1,4-benzochinon (14): 230.4 mg (0.5 mmol) **13** werden unter leichtem Erwärmen in 6 ml Acetanhydrid und 1 ml absol. Benzol gelöst. Nach Zugabe von 0.25 ml konz. Schwefelsäure läßt man unter Feuchtigkeitsausschluß 15 h bei Raumtemp. stehen, zersetzt mit Eiswasser, extrahiert die wäßrige Schicht mit Äther, wäscht die org. Phase mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft i. Vak. ein. Aus Methanol 220 mg (87%) hellgelbe Kristalle, Schmp. 41.5–42.5°C.

IR (CCl_4): 2930, 2860 (CH), 1780 (COCH₃), 1670, 1660 cm^{-1} (CO). – UV (n-Hexan): λ_{max} (log ϵ) = 257.5 (4.3), 329 nm (2.8).

$C_{32}H_{54}O_4$ (502.8) Ber. C 76.44 H 10.83 Gef. C 76.71 H 10.38

3,5-Didodecyl-2-methoxy-1,4-benzochinon (15): Zu 461 mg (1 mmol) **13** in 100 ml Aceton werden unter Stickstoff und Rühren 3.8 g (30 mmol) Dimethylsulfat und 8.5 g Kaliumcarbonat gegeben. Man rührt 3.5 h bei Raumtemp., filtriert und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand wird in Petroläther aufgenommen, die Petrolätherschicht mit Wasser gewaschen und i. Vak. eingedampft. Nach Chromatographieren des Rückstands an einer kurzen Kieselgelsäule mit Benzol unter Ausschluß von Licht erhält man 390 mg (82%) eines orangefarbenen Öls, das beim Stehenlassen erstarrt. Schmp. 27–28°C; R_F = 0.61 (Kieselgel, Benzol).

IR (CCl_4): 2930, 2850 (CH), 1665, 1650 cm^{-1} (CO). – UV (n-Hexan): λ_{max} (log ϵ) = 265 (4.2), 368 nm (2.9).

$C_{31}H_{54}O_3$ (474.8) Ber. C 78.43 H 11.46 Gef. C 78.56 H 11.38

Metallierung und Deuterierung von 1,2,3,5-Tetramethoxybenzol (16): Unter Reinstickstoff und Rühren tropft man bei –20°C zu 1.98 g (0.01 mol) **16** in 25 bzw. 40 ml absol. Tetrahydrofuran 0.01 bzw. 0.02 mol Butyllithium. Nach 2 h bei –20°C versetzt man mit 2 ml Deuteriumoxid und arbeitet, wie bei der Metallierung von **10** angegeben, auf. Der Rückstand wird an Kieselgel sowie an Aluminiumoxid mit Petroläther/absol. Äthylacetat (5:1) chromatographiert. R_F 0.20 (Kieselgel, Petroläther/absol. Äthylacetat 5:1); 0.32 (Aluminiumoxid, Petroläther/absol. Äthylacetat 5:1). Der Deuterierungsgrad wurde NMR-spektroskopisch, das Deuterierungsmuster massenspektrometrisch bestimmt.

2-Dodecyl-1,3,4,5-tetramethoxybenzol (19): 13.87 g (0.07 mol) **16** in 180 ml absol. Tetrahydrofuran werden mit 0.07 mol Butyllithium, wie voranstehend beschrieben, metalliert. Anschließend tropft man bei 0°C in 30 min unter Rühren eine Lösung von 17.45 g (0.07 mol) 1-Bromdodecan in 150 ml absol. Tetrahydrofuran zu, rührt 1 h bei 0°C und 15 h bei Raumtemp.; versetzt mit Wasser, säuert mit verd. Schwefelsäure an und äthert aus. Die ätherische Lösung wird mit 2 N NaOH und Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel sowie an Aluminiumoxid mit Benzol lassen sich 1.9 g (5%, bezogen auf **16**) **20** und anschließend 12.6 g (49%) **19** isolieren.

19: schwach gelbes Öl, R_F 0.28 (Kieselgel, Benzol); 0.52 (Aluminiumoxid, Benzol).

1H -NMR (CCl_4): τ = 3.83 (s, 1H, ArH), 6.20, 6.23, 6.40 (3s, 12H, OCH₃), 7.3–7.75 (m, 2H, ArCH₂), 8.25–8.95 (m, 20H, CH₂), 9.12 (m, 3H, CH₃).

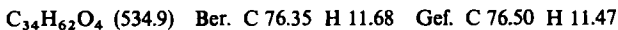
$C_{22}H_{38}O_4$ (366.5) Ber. C 72.09 H 10.45 Gef. C 72.09 H 10.45

20: Farblose Kristalle mit Schmp. 42.5–43°C, R_F 0.62 (Kieselgel, Benzol).

Metallierung von 19 und Deuterierung: Zu 2.93 g (8 mmol) **19** in 50 ml absol. Tetrahydrofuran werden bei 0°C unter Reinstickstoff und Rühren 9.16 mmol Butyllithium getropft. Man rührt 2 h bei 0°C, versetzt mit 2 ml Deuteriumoxid, arbeitet, wie bei der Metallierung von **10** beschrieben, auf und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an Aluminiumoxid mit Benzol. Es werden 2.88 g (98%) schwach gelb gefärbtes Öl erhalten. Deuterierungsgrad: 100% in Position 6 des aromatischen Kerns (NMR-spektroskopisch bestimmt).

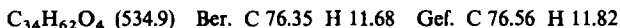
1,3-Didodecyl-2,4,5,6-tetramethoxybenzol (20)

a) Zu 2.2 g (6 mmol) **19** in 40 ml absol. Tetrahydrofuran werden bei 0°C unter Reinstickstoff und Rühren 6.9 mmol Butyllithium getropft. Man rührt 2 h bei 0°C, tropft anschließend bei 15–20°C 1.5 g (6 mmol) 1-Bromdodecan in 30 ml absol. Tetrahydrofuran zu, rührt 15 h bei Raumtemp. sowie 15 min bei 40–50°C und arbeitet, wie bei **10** beschrieben, auf. Durch Chromatographie des Rückstandes, wie unter **19** beschrieben, werden 1.76 g (55%) farblose Kristalle mit Schmp. 42.5–43°C erhalten (aus Aceton/Wasser).



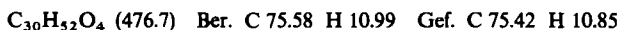
b) Zu einer Lösung von 39.6 g (0.2 mol) **16** in 600 ml absol. Tetrahydrofuran werden während 45 min bei –20°C unter Stickstoff und Rühren 0.24 mol Butyllithium getropft. Man rührt 100 min bei –20°C, tropft anschließend bei 0°C 59.8 g (0.24 mol) 1-Bromdodecan in 200 ml absol. Tetrahydrofuran zu, rührt 15 h bei Raumtemp., kocht 45 min rückfließend, engt i. Vak. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser und äthert aus. Die ätherische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Tetrachlorkohlenstoff und anschließend mit Methylenchlorid/Chloroform (1 : 1) chromatographiert. Man erhält 49.5 g hellrotes Öl, das nach dem Dünnschichtchromatogramm aus einem Gemisch von **19** und **20** und wenig nicht umgesetztem **16** besteht.

Zu 49.5 g (0.135 mol, bezogen auf **19**) des erhaltenen Gemisches von **16**, **19** und **20** in 600 ml absol. Tetrahydrofuran werden unter Stickstoff und Rühren bei 0°C 0.15 mol Butyllithium in 45 min getropft. Man rührt 2 h bei 0°C und 2 h bei Raumtemp., tropft anschließend 37.4 g (0.15 mol) 1-Bromdodecan in 250 ml absol. Tetrahydrofuran zu, rührt 15 h bei Raumtemp., kocht 30 min rückfließend, engt i. Vak. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser und äthert aus. Die ätherische Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Chloroform chromatographiert. Man erhält 25.2 g (35%, bezogen auf **16**) farblose Kristalle mit Schmp. 42.5–43°C (aus Aceton/Wasser).



2,6-Didodecyl-3,5-dihydroxy-1,4-benzochinon (23): Zu 535 mg (1 mmol) **20** in 20 ml absol. Methylenchlorid werden unter Stickstoff und Rühren bei 0°C 2.0 g (8 mmol) Bortribromid gegeben. Man rührt 15 h bei Raumtemp., versetzt vorsichtig mit Wasser und arbeitet, wie bei **7** beschrieben, auf. Das so erhaltene rohe **21** wird in 60 ml Äthanol und 5 ml 2 N H₂SO₄ gelöst und mit 60 ml Oxidationslösung (siehe bei **13**) versetzt. Man rührt 15 min bei Raumtemp. und 5 min bei 40–45°C, versetzt mit Wasser und äthert aus. Die ätherische Phase wird mit 0.5 N H₂SO₄ und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Methanol unter Zusatz von einigen Tropfen 2 N H₂SO₄ bzw. aus wenig Petroläther (30–50°C) 397 mg (83%) ziegelrote Kristalle, Schmp. 60–61°C.

IR (CCl₄): 3470 (OH), 2930, 2860 (CH), 1645 cm⁻¹ (CO). – UV (n-Hexan): λ_{max} (log ε) = 297 (4.3), 440 nm (2.6). – ¹H-NMR (CCl₄): τ = 3.54 (s, 2H, OH breit), 7.35–7.9 (m, 4H, C=CCH₂), 8.2–8.95 (m, 40H, CH₂), 9.12 (m, 6H, CH₃).



1,2,3,5-Tetraacetoxy-4,6-didodecylbenzol (22): 143 mg (0.3 mmol) **23** in 30 ml Acetanhydrid und 50 ml absol. Benzol werden mit 2 g wasserfreiem Natriumacetat und 2 g Zinkstaub unter Feuchtig-

keitsausschluß und Rühren rückfließend erhitzt. Nach Abfiltrieren der anorganischen Bestandteile hydrolysiert man das Acetanhydrid innerhalb 15 h bei Raumtemp., trennt die org. Schicht ab, extrahiert die wäßrige Phase mit Benzol, wäscht die vereinigten org. Phasen mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand, 210 mg schwach gelbes Öl, wird zweimal an Kieselgel mit Benzol/Äther (4 : 1) chromatographiert, wobei beim zweiten Mal das noch auf der Säule befindliche, teilweise deacetylierte Material mit Äther eluiert wird. Nach nochmaliger reduktiver Acetylierung, wie oben beschrieben, reinigt man **22** durch zügige Chromatographie an Kieselgel mit Benzol/Äther (1 : 1) unter Verwendung einer kurzen Säule. Es werden 170 mg (87 %) nahezu farbloses, erstarrendes Öl mit Schmp. 52.5–55 °C erhalten. Aus Methanol Schmp. 55–56.5 °C, farblose Nadeln. R_F 0.58 (Kieselgel, Benzol/Äther 4 : 1); 0.72 (Kieselgel, Benzol/Äther 1 : 1). — IR (KBr): 1775 cm^{-1} (COCH₃).

$\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{O}_8$ (646.9) Ber. C 70.55 H 9.66 Gef. C 70.73 H 9.84

2,6-Didodecyl-3,5-dimethoxy-1,4-benzochinon (24): Zu 4.77 g (0.01 mol) **23** in 400 ml Aceton werden unter Stickstoff und Rühren 15 ml (0.16 mol) Dimethylsulfat und 35 g Kaliumcarbonat gegeben. Man rührt 3 h bei Raumtemp., filtriert und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand wird mit Benzol über eine kurze Kieselgelsäule unter Ausschluß von Licht filtriert. Aus Methanol 2.48 g (49 %) leuchtendgelbe Kristalle mit Schmp. 37–37.5 °C.

IR (CCl₄): 2930, 2860 (CH), 1670 cm^{-1} (CO). — UV (n-Hexan): λ_{max} (log ϵ) = 287 (4.1), 393 nm (2.5).

$\text{C}_{32}\text{H}_{56}\text{O}_4$ (504.8) Ber. C 76.14 H 11.18 Gef. C 76.22 H 11.18

2,6-Diacetoxy-3,5-didodecyl-1,4-benzochinon (25): 953 mg (2 mmol) **23** werden in 25 ml Acetanhydrid und 25 ml Pyridin 40 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Man dampft i. Vak. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser und äthert aus. Die ätherische Lösung wird mit verd. Schwefelsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Methanol 920 mg (82 %) hellgelbe Kristalle, Schmp. 49.5–50.5 °C.

IR (CCl₄): 2930, 2860 (CH), 1785, 1680, 1665, 1655, 1630 cm^{-1} (CO). — UV (n-Hexan): λ_{max} (log ϵ) = 269 (4.3), 338 nm (2.7).

$\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_6$ (560.8) Ber. C 72.82 H 10.07 Gef. C 72.80 H 10.29

[454/74]