

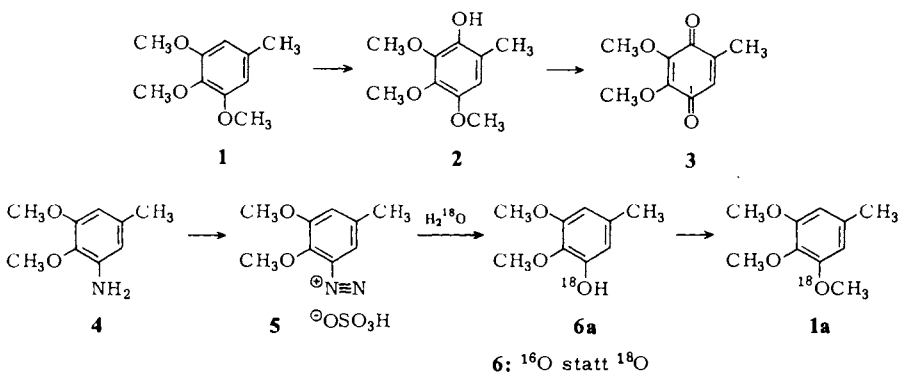
Ubichinone und verwandte Substanzen, XXXV¹⁾**Über Persäure-Oxidation von 1-([¹⁸O]Methoxy)-2,3-dimethoxy-5-methylbenzol***Hiroshi Morimoto*^{*a}, *Nobuyoshi Hayashi*^b und *Takeo Kawakami*^bKobe-Gakuin University, The Graduate School of Food and Medicinal Sciences^a
Tarumi-ku, Kobe, JapanCent. Res. Div., Takeda Chem. Ind., Ltd.^b
Juso, Osaka, Japan

Eingegangen am 18. März 1980

Ubiquinones and Related Compounds, XXXV¹⁾**On Peracid Oxidation of 1-([¹⁸O]Methoxy)-2,3-dimethoxy-5-methylbenzene**

The mechanism of the peracid oxidation of 1,2,3-trimethoxy-5-methylbenzene leading to 2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzoquinones has been investigated using ¹⁸O. The oxygen at the 1-position in the benzoquinone obtained originates from the oxidizing agent.

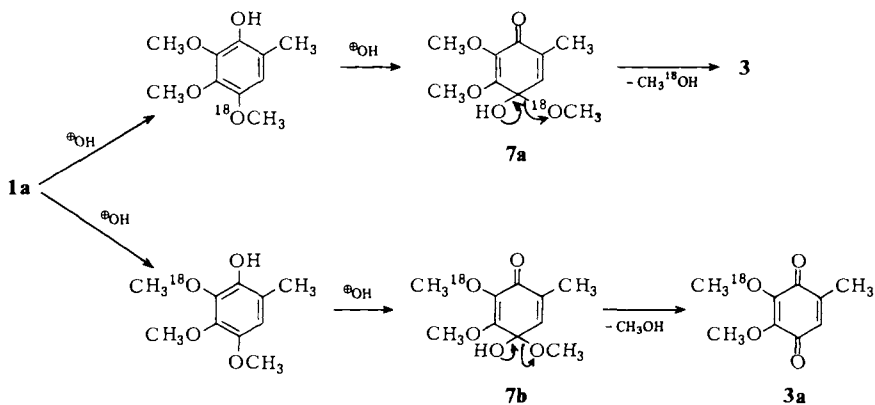
2,3-Dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon (**3**) ist ein wichtiges Ausgangsprodukt zur Synthese der Ubichinone, und Methoden zu seiner Darstellung sind oft beschrieben worden. Wir fanden früher²⁾, daß 1,2,3-Trimethoxy-5-methylbenzol (**1**) durch Oxidation bei Raumtemperatur in Eisessig mit H₂O₂ **3** ergab. Die Ausbeute an **3** bei einem Molverhältnis von 1: H₂O₂ = 1: 2 war nach 8 Tagen am höchsten. Die Reaktionszeit konnte durch Zusatz eines Tropfens H₂SO₄ verkürzt werden. Dabei wurde 2,3,4-Trimethoxy-6-methylphenol (**2**) als vermutliches Zwischenprodukt der Oxidation in kleiner Menge gefaßt. Die Frage, ob der Sauerstoff in 1-Stellung von **3** aus der Methoxy-Gruppe oder aus dem Oxidationsmittel stammt, blieb jedoch ungeklärt.



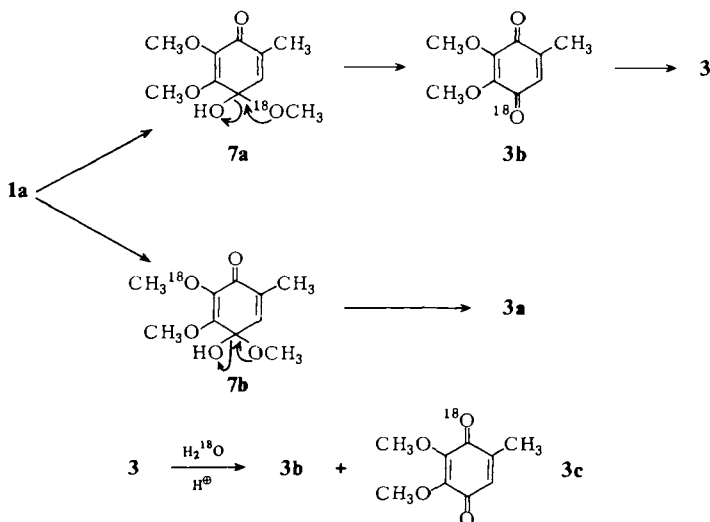
Wir versuchten sie unter Verwendung von 1-([¹⁸O]Methoxy)-2,3-dimethoxy-5-methylbenzol (**1a**) zu beantworten. 2,3-Dimethoxy-5-methylbenzoldiazonium-sulfat (**5**), dargestellt aus 2,3-Dimethoxy-5-methylanilin (**4**) nach Lit.^{3,4)}, wurde in Cyclohexan mit H₂¹⁸O möglichst vollständig

umgesetzt. Das erhaltene 2,3-Dimethoxy-5-methyl-[^{18}O]phenol wurde ohne Reinigung mit Dimethylsulfat methyliert. Das erhaltene Produkt erwies sich beim Vergleich mit authentischem **1** sowohl durch Gas- und Hochdruckflüssigchromatographie wie auch im Massenspektrum als ein Gemisch von **1** und **1a** (Ausb. aus **5** 22%).

Mechanismus 1



Mechanismus 2



Das Gemisch **1/1a** wurde mit Peressigsäure in Gegenwart von H_2SO_4 bei Raumtemperatur zum Gemisch von **3** und 2-Methoxy-3-(^{18}O)methoxy-5-methyl-1,4-benzochinon (**3a**) oxidiert. Der Nachweis erfolgte durch spektrometrischen und chromatographischen Vergleich mit **3**.

Der Gehalt an **1a** im **1/1a**-Gemisch betrug 79.0 mol-%. Die Differenz zwischen **1a**-Menge und verbrauchtem H_2^{18}O (95 mol-% ^{18}O) beruht auf der Einwirkung von H_2O aus dem Lösungsmittel und/oder der Luft. Die Markierungsausbeute von **1a** aus H_2^{18}O betrug 1%. Der Gehalt an **3a** im

Gemisch **3/3a** betrug 39.5 mol-%. Das bedeutet, daß die $^{18}\text{OCH}_3$ -Gruppe von **1a** bei der Peräure-Oxidation zur Hälfte abgespalten wurde.

Der Angriff des OH-Kations⁵⁾ erfolgt in 4- oder 6-Stellung von **1a** mit gleicher Wahrscheinlichkeit. Dabei entstehen zwei unterschiedliche ^{18}O -markierte Zwischenprodukte, welche durch *p*-Oxidation mit weiterem OH-Kation und unter Abspaltung von Methanol in **3** und **3a** übergehen (Mechanismus 1). Diese Ergebnisse bestätigen den von *Friess* et al.⁶⁾ vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus der Oxidation von Phenolethern mit Persäure zu Chinonen.

Es ist bekannt, daß der Sauerstoff des Chinons mit Wasser ausgetauscht wird. Mit der Annahme, daß ein Chinon **3b** aus den oben geschilderten Zwischenprodukten nach Mechanismus 2 entsteht und sein ^{18}O -Atom anschließend mit Wasser vollständig ausgetauscht würde, könnte das experimentelle Resultat ebenfalls widerspruchlos erklärt werden.

Zur Prüfung dieser Möglichkeit setzten wir **3** mit H_2^{18}O (99.7 mol-% ^{18}O) in genau gleicher Zeit und unter denselben pH-Bedingungen um, die bei der H_2O_2 -Oxidation von **1a** herrschten. Im so erhaltenen Chinongemisch war ^{18}O -Chinon (**3b** + **3c**) nach massenspektrometrischer Bestimmung^{7,8)} nur zu 24.3% enthalten. Das bedeutet, daß **3b** nicht vollständig in **3** umgewandelt wird. Die Reaktion läuft also nicht nach Mechanismus 2 ab.

Wir möchten Herrn *T. Kobayashi* für die Aufnahme der Massenspektren herzlich danken.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler-Heiztischmikroskop (Fa. Janagimoto, Japan), unkorrigiert. – Dünnschichtchromatographie (DC): Kieselgel-DC-Fertigplatten 60F-254 (Fa. Merck), Laufmittel Hexan/Essigester (2:1), Sichtbarmachung mit Ioddampf bzw. UV (270 nm). – Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC): Nucleosil 10-C₁₈-Säule (4 mm × 20 cm, Fa. Macherey & Nagel), Durchfluß 0.7 ml/min, Laufmittel Methanol/Wasser (17:13), mit UV (270 nm) sichtbar gemacht. – GC-Massenspektren: Shimadzu-LKB 9000 B GC-Mass, GC-MSPAC-300 System, Ionisierungsenergie 70 eV, Temp. der Ionenquelle 290°C. – Gaschromatographie (GC): Glassäule (3 mm × 2 m) mit 1% OV-17 auf Gaschrom Q 60–80 mesh, Trägergas He (30 ml/min), Ofentemp. 150°C, Einspritzblocktemp. 290°C.

2,3-Dimethoxy-5-methylbenzoldiazonium-sulfat (**5**): 5.0 g 3,4-Dimethoxy-5-nitrotoluol, 20 ml 9 N HCl und 7.0 g Zinn-Staub in 100 ml Ethanol wurden 1 h unter Rückfluß erhitzt. Der nach Einengen der Lösung erhaltene Rückstand wurde mit 25 ml 6.2 N NaOH versetzt und mit 25 ml Ether extrahiert. Der Etherextrakt wurde nach Trocknen über Na_2SO_4 eingengt. Das erhaltene rohe 2,3-Dimethoxy-5-methylanilin (**4**) (3.8 g) wurde in 50 ml Ethanol gelöst. Unter guter Eiskühlung und Rührung wurden zuerst 2.5 ml konz. Schwefelsäure ($d = 1.84$) und dann bei 0–5°C 3.5 ml Isoamylnitrit portionsweise zugefügt. Unter Rühren wurde das Reaktionsgemisch nach 40 min mit 10 ml Ether und, als Nadeln auskristallisierten, mit weiteren 40 ml Ether versetzt. Nach Stehenlassen bei –20°C über Nacht wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit Ether gewaschen und über CaCl_2 i. Vak. getrocknet: gelbe Nadeln, Ausb. 4.8 g (68%).

Gemisch von 2,3-Dimethoxy-5-methylphenol (**6**) und *2,3-Dimethoxy-5-methyl- ^{18}O phenol* (**6a**): Zu 2.0 g H_2^{18}O (95 mol-% ^{18}O) und 8 ml getrocknetem Cyclohexan wurden im Verlauf von 100 min unter Rückflußerhitzen (140°C Badtemp.) 1.0 g **5** gegeben. Nach weiteren 30 min Rückflußkochen wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und mit 100 ml Ether extrahiert. Der Etherextrakt ergab nach Trocknen und Eindampfen 604 mg rotes Öl, das in 50 ml Ether gelöst wurde. Die Lösung wurde mit 6 ml 0.5 N NaOH extrahiert, die alkalische Phase mit 1 N HCl neutralisiert und mit 50 ml Ether extrahiert. Der Etherextrakt ergab nach üblicher Behandlung 212 mg farblose Kristalle, Schmp. 57°C.

Gemisch von 1,2,3-Trimethoxy-5-methylbenzol (**1**) und 1-([¹⁸O]Methoxy)-2,3-dimethoxy-5-methylbenzol (**1a**): 212 mg **6/6a**-Gemisch, 500 mg Kaliumcarbonat, 0,4 ml Dimethylsulfat und 6 ml getrocknetes Aceton wurden 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 20 ml Ether und 8 ml 1 N NaOH geschüttelt. Das nach üblicher Behandlung der organischen Phase erhaltene gelbe Öl (364 mg) wurde durch Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester (10:1 v/v) an 12 g Kieselgel (Fa. Merck) mit Hilfe der Extinktion bei 254 nm gereinigt. Es ergab 144 mg **1/1a**-Gemisch, dessen Zusammensetzung durch DC und HPLC ermittelt wurde, Ausb. 22% (bezogen auf **5**). – MS: 1: $m/e = 184 (M^+ + 2)$, 182 (M^+), 167 ($M^+ - CH_3$), 139 ($M^+ - CH_3CO$), 124 ($M^+ - CH_3COCH_3$). – **1a**: $m/e = 186 (M^+ + 2)$, 184 (M^+), 169 ($M^+ - CH_3$), 141 ($M^+ - CH_3CO$), 126 ($M^+ - CH_3COCH_3$). – [**1a**/(**1** + **1a**)] × 100 = 79,0%.

Herstellung der Peressigsäure: Ein Gemisch von 25 ml Eisessig, 5 ml 30proz. H₂O₂ und 1 ml 4 N H₂SO₄ wurde bei Raumtemp. über Nacht stehengelassen. Gehalt an Peressigsäure, iodometrisch bestimmt⁹⁾, 1,3 mol/l.

Oxidation von 1-([¹⁸O]Methoxy)-2,3-dimethoxy-5-methylbenzol (**1a**) mit Peressigsäure: 68 mg **1/1a**-Gemisch wurden mit 1 ml der Peressigsäurelösung bei Raumtemp. über Nacht stehengelassen. Dann wurde mit 30 ml Ether ausgeschüttelt, der Etherextrakt nacheinander mit 30 ml 5proz. NaHCO₃-Lösung und 30 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das rote Öl (28 mg) wurde an 12 g Kieselgel (Fa. Merck) mit Hexan/Essigester (10:1 v/v) chromatographiert und ergab ein Gemisch von 2,3-Dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon (**3**) und 2-Methoxy-3-([¹⁸O]methoxy)-5-methyl-1,4-benzochinon (**3a**) als rotbraune Kristalle. Schmp. 59°C, Ausb. 13 mg (19%). – MS des Gemischs: **3**: $m/e = 184 (M^+ + 2)$, 182 (M^+), 167 ($M^+ - CH_3$), 154 ($M^+ - CO$). – **3a**: $m/e = 186 (M^+ + 2)$, 184 (M^+), 169 ($M^+ - CH_3$), 156 ($M^+ - CO$). – [**3a**/(**3** + **3a**)] × 100 = 39,5%.

Behandlung von **3** mit H₂¹⁸O in saurer Lösung: 6,0 mg (0,032 mmol) **3** wurden in einem Gemisch von 86 mg (4,30 mmol) H₂¹⁸O (99,7 mol-% ¹⁸O), 416 mg (6,93 mmol) Eisessig und einem Tropfen konz. Schwefelsäure ($d = 1,84$) 16 h bei Raumtemp. stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 1 ml Essigester gelöst. Die Lösung wurde nach Trocknen über Na₂CO₃ GC-massenspektroskopisch analysiert. [**3b** + **3c**/(**3** + **3b** + **3c**)] × 100 = 24,3%.

¹⁾ XXXIV. Mitteil.: S. Terao, K. Kato, M. Shiraishi und H. Morimoto, J. Org. Chem. **44**, 868 (1979).

²⁾ H. Sugihara, M. Watanabe, Y. Kawamatsu und H. Morimoto, Liebigs Ann. Chem. **763**, 109 (1972).

³⁾ R. B. Woodward, Org. Synth. Coll. **3**, 453 (1955).

⁴⁾ K. H. Saunders, The Aromatic Diazo Compounds and their Technical Applications, S. 19, Edward Arnold & Co., London 1949.

⁵⁾ In dieser Mitteilung wird die Oxidation mit Persäure als Angriff des OH-Kations formuliert.

⁶⁾ S. L. Friess, A. H. Soloway, B. K. Morse und W. C. Ingersoll, J. Am. Chem. Soc. **74**, 1305 (1952).

⁷⁾ H. Morimoto, T. Shima, I. Imada, M. Sasaki und A. Ouchida, Liebigs Ann. Chem. **702**, 137 (1967).

⁸⁾ R. F. Muraca, J. S. Whittick, G. D. Daves jr., P. Friis und K. Folkers, J. Am. Chem. Soc. **89**, 1505 (1967).

⁹⁾ D. Swern, Org. React. **7**, 378 (1953).