

Über die katalytische Hydrierung von o-Chinondiacetaten

Die Herstellung von Monoacetaten unsymmetrisch methylsubstituierter Brenzcatechine

Von

F. Wessely* und **F. Takacs**

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 16. Dezember 1963)

Durch Hydrierung von methylsubstituierten o-Chinondiacetaten gelingt es, reine Brenzcatechinmonoacetate zu erhalten. In mehreren Fällen tritt im Laufe der Hydrierung Umesterung ein; d. h. es liegt der ursprüngliche Oxosauerstoff in Form einer Acetatgruppierung vor. Es wird aber auch ein Fall beschrieben, bei dem diese Umesterung nicht eintritt.

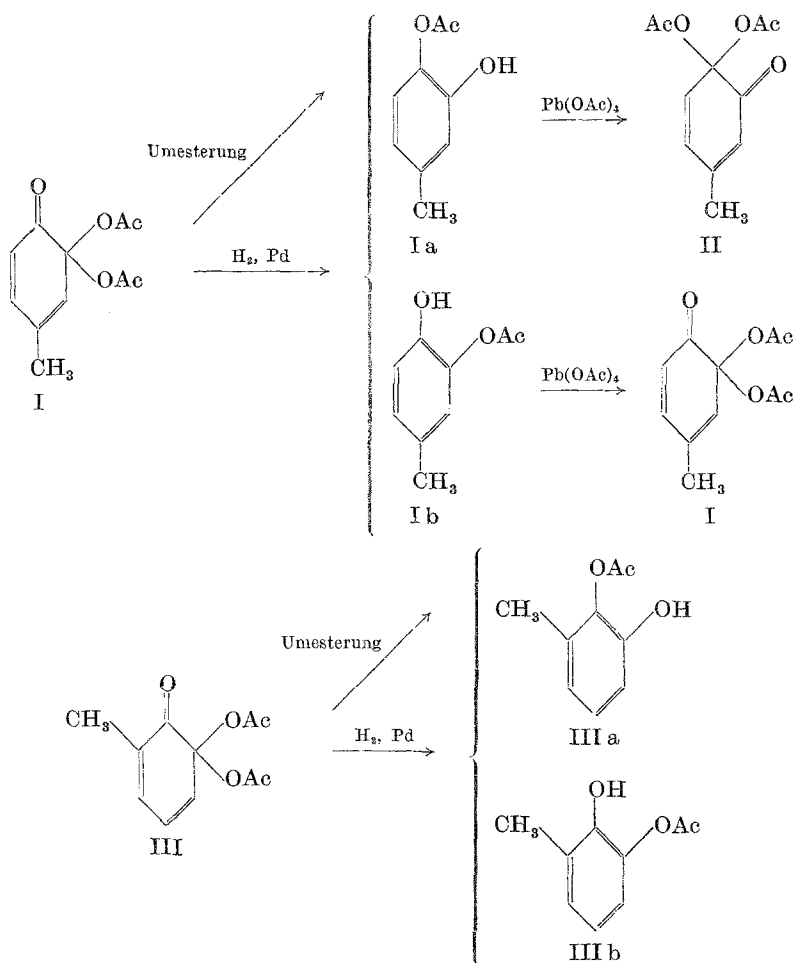
In einer vor längerer Zeit erschienenen Arbeit¹ wurde bei der katalytischen Hydrierung des 4-Methyl-o-chinondiacetats (I) in Äthanol mit Pd-Mohr neben Essigsäure die Bildung eines Gemisches der beiden isomeren Monoacetate I a und I b des Homobrenzcatechins beobachtet. Die Isomeren wurden zwar nicht getrennt, das relative Mengenverhältnis nicht bestimmt; daß es sich aber um die isomeren Monoacetate I a und I b handelt, konnte durch deren Überführung (durch Oxydation mit Bleitetraacetat) in die verschiedenen o-Chinon-diacetate I und II bewiesen werden.

Zunächst erschien es wahrscheinlich, daß bei der Hydrierung von I primär I b entsteht, aus dem durch intramolekulare Umesterung sich I a bildet.

Da die auf diesem Weg aufgezeigte Möglichkeit, Monoacetate von substituierten Brenzcatechinen herzustellen, wegen weiterer Umwandlungen dieser Stoffe präparatives Interesse hat, versuchten wir, durch Änderung der Hydrierbedingungen die Gewinnung einheitlicher, reiner Monoacetate zu erreichen. Daher haben wir die Hydrierung des 4- und des 6-Methyl-o-chinondiacetats I und III bei Gegenwart von Kaliumacetat durchgeführt. Da bei der Hydrierung Essigsäure entsteht, sollte

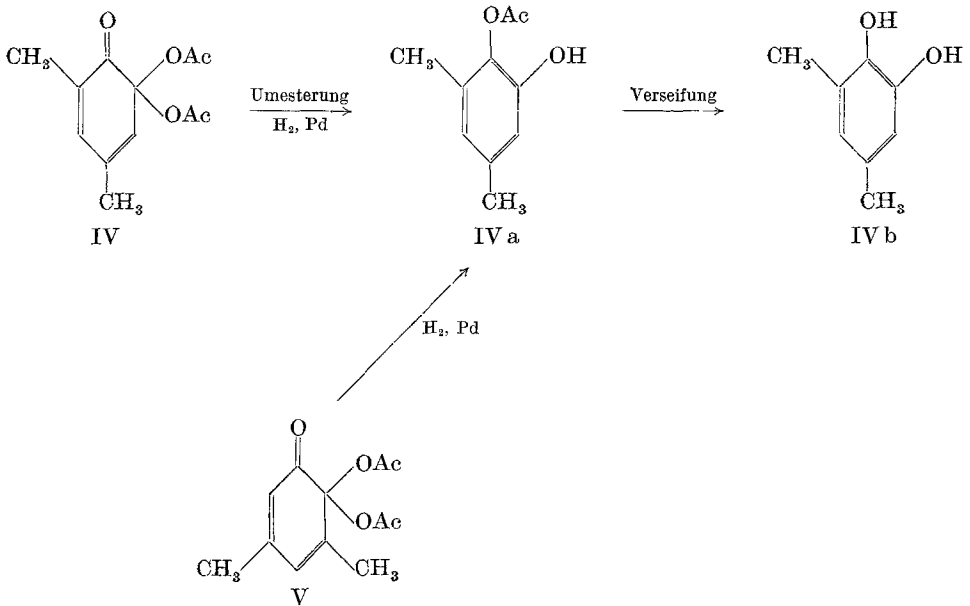
* Herrn Prof. Dr. tech. A. Brukl zum 70. Geburtstag gewidmet (F. W.).

¹ F. Wessely, J. Kotlan und F. Sinwel, Mh. Chem. **83**, 902 (1952).



dadurch die H^+ -Konzentration, die sehr wahrscheinlich die Umesterung katalysiert, verkleinert werden. Tatsächlich konnte unter diesen Bedingungen aus I und III ein Monoacetat bestimmter Konstitution (I a bzw. III a) in hoher Ausbeute isoliert werden. Es bildet sich also *nicht das erwartete Monoacetat*, sondern es ist mit der *Hydrierung Umesterung* verbunden. Läßt man unter sonst vollkommen analogen Bedingungen das Kaliumacetat fort, so erhält man aus I und III wieder ein Produkt mit einem großen Schmelzintervall; aus dem Gemisch läßt sich kein reines Monoacetat in brauchbarer Menge gewinnen. Zu einem Produkt gleichen Schmelzverhaltens gelangt man, wenn man die reinen Monoacetate I a und III a, gelöst in Äthanol, mit einer Spur Essigsäure behandelt. Das Schmelzintervall der ursprünglich reinen Acetate wird

sogleich größer: Es tritt teilweise Umesterung ein. Die Hydrierung des 4,6-Dimethyl-o-chinondiäcetat IV führt hingegen sowohl bei An- wie bei Abwesenheit von Kaliumacetat unter Umesterung zu einem Monoacetat IV a in hoher Ausbeute.

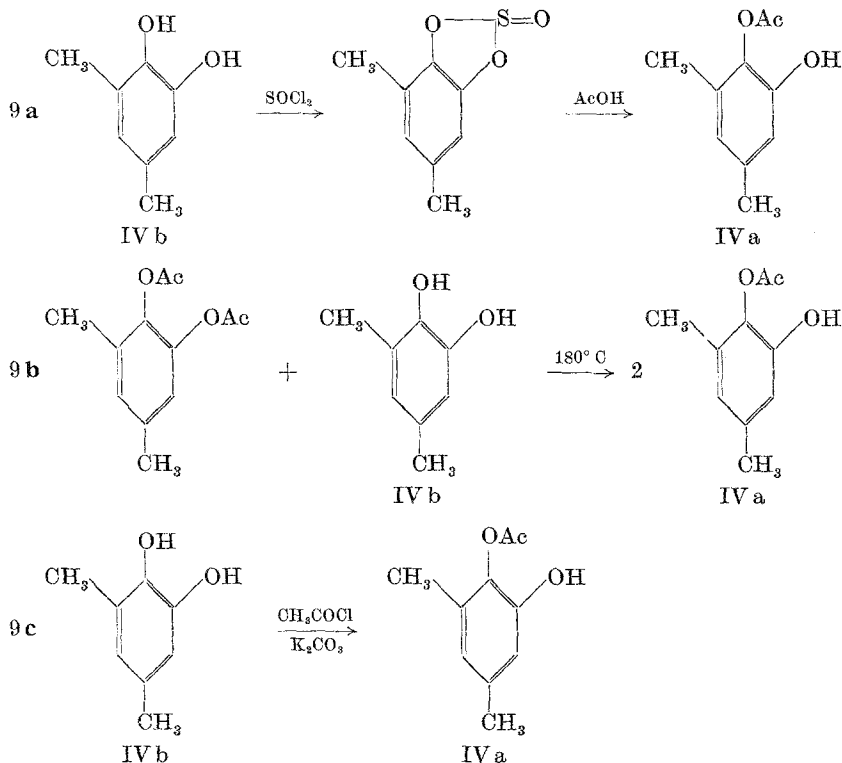


Mit diesem Befund stimmt die Tatsache überein, daß durch Zugabe von Eisessig zu einer Lösung von IV a in Äthanol keine nennenswerte Umesterung eintritt (vgl. Exper. Teil).

Dies alles deutet darauf hin, daß die Methylgruppen *in 4 und 6* die Rückwanderung des bei der Hydrierung in die Stellung 1 gewanderten Acetylrestes erschweren. Das wohl überzeugendste Argument für diese Annahme ist die Tatsache, daß das 3,5-Dimethyl-o-chinondiäcetat (V) bei der katalytischen Hydrierung den Stoff mit der Konstitution IV a gibt; es tritt also bei dieser Verbindung keine Umesterung ein.

Die Möglichkeit, daß die Umlagerung von IV in IV a nicht während der katalytischen Hydrierung, sondern während der destillativen Isolierung der Monoacetate eintritt, wird dadurch ausgeschlossen, daß das IR-Spektrum (in CCl_4) der unter schonendsten Bedingungen isolierten Verbindung IV a mit dem identisch ist, das nach der Destillation der gleichen Verbindung aufgenommen wurde. Die Wanderung der Acetoxygruppe muß also bei der Hydrierung selbst erfolgt sein. Die auf verschiedene Weise durchgeführten partiellen Acetylierungen 9 a—9 c des Brenzcatechins IV b (vgl. Exper. Teil) liefern in guter Ausbeute nur ein scharfschmelzendes Monoacetat der Konstitution IV a. Das isomere

Monoacetat konnten wir nicht finden. Wir glauben also, daß die bei der Hydrierung von I, III und IV beobachtete Umesterung ihre Ursache in Unterschieden des Energieinhaltes der isomeren Monoacetate hat



und nicht mit dem Mechanismus der Hydrierung ursächlich verbunden ist. Wäre letzteres der Fall, könnte man erwarten, daß auch bei der Hydrierung von V Umesterung eintritt.

Experimenteller Teil*

1. 4,6-Dimethyl-o-chinondiäcetat (IV) wurde mit 6% Ausb. nach ² hergestellt.

2. *Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Hydrierung der o-Chinondiäcete*

Etwa 2 mmol des o-Chinondiäcets wurden jeweils in 20 ml Äthanol unter Zugabe von 1 g wasserfreiem Kaliumacetat in homogener Lösung

* Sämtliche Schmp.-Bestimmungen wurden im Kofler-Apparat (Thermometerablesung), die Destillationen im Kugelrohr ausgeführt. Die angegebenen Temperaturen sind Luftbadtemp. Nähere experimentelle Daten siehe Dissertation *F. Takacs*, Univ. Wien (1964).

² *F. Wessely* und *F. Sinwel*, Mh. Chem. **81**, 1055 (1950).

hydriert. Nach Filtration vom Katalysator wurde die alkohol. Lösung in Wasser gegossen und hierauf das Reaktionsgemisch mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknung der Lösung und schonendem Abdampfen des Äther-Alkohol-Gemisches (Badtemp. höchstens 10° C) wird neuer Äther zugegeben und zur Entfernung des restlichen Wassers nochmals mit gut ge-
glühtem Na₂SO₄ behandelt. Dann wird das Reaktionsprodukt im Kugelrohr destilliert. Die Ausbeuten betragen durchschnittlich 80—90% an spontan kristallisiertem Material mit einem Schmelzintervall, das bei Verwendung von Kaliumacetat bei ungefähr 5° C, ohne diesen Stoff bei 15° C liegt. In erstem Falle kann durch Umlösen eine scharfschmelzende Verbindung, im letzteren nur ein Gemisch mit einem Schmelzintervall von etwa 10° C erhalten werden. Als Verunreinigung des aus der Hydrierung mit Kaliumacetat stammenden Monoacetates konnte im Dünnschichtchromatogramm das freie Brenzcatechin nachgewiesen werden, das durch Umlösen leicht entfernbar ist. Als Lösungsmittelkombination zum Umkristallisieren empfiehlt sich eine Petroläther (Sdp. 40° C)—Äther-Mischung.

3. Hydrierung des 4,6-Dimethyl-o-chinondiäcetates (IV) zum Acetat IV a

a) Unter Verwendung von Kaliumacetat

4,43 g IV (Schmp. 134—136° C), gelöst in 150 ml Äthanol und mit 10 g wasserfreiem Kaliumacetat versetzt, nahmen mit Pd-Mohr als Katalysator innerhalb von 60 Min. etwas mehr als die ber. Menge H₂ auf. Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (s. dort) wird das Kristallisat mit sehr wenig eiskaltem Äther gewaschen. Nach weiterem Umkristallisieren erhält man ein Produkt vom Schmp. 94—96° C. Von diesem wurde ein IR-Spektrum (in CCl₄) aufgenommen. Die vereinigten Mutterlaugen wurden bei 60—70° C/0,001 Torr destilliert und ergaben beim Umlösen ein Produkt von Schmp. 94—96° C. Von diesem wurde ebenfalls ein IR-Spektrum (CCl₄-Lösung) aufgenommen; es war vollkommen identisch mit dem obigen Spektrum. Zusammen wurden 2,89 g (86%) der Verbindung IV a erhalten.

b) Ohne Kaliumacetat

238 mg IV, gelöst in 3 ml Äthanol, nahmen unter der Katalyse von Pd-Mohr innerhalb von 30 Min. die ber. Menge H₂ auf. Das nach 2. aufgearbeitete Hydrierungsgemisch ergab 167 mg (93%) IV a, das nach Umlösen einen Schmp. von 95—97° C zeigte.

4. Hydrierung des 3,5-Dimethyl-o-chinondiäcetates (V) zum Acetat IV a

21,0 mg V (Schmp. 162—164° C), gelöst in 3 ml Äthanol und mit 500 mg wasserfr. Kaliumacetat versetzt, nahmen bei der Hydrierung mit Pd-Mohr innerhalb 30 Min. etwas mehr als die ber. Menge H₂ auf. Nach üblicher Aufarbeitung (vgl. 2) konnten 14,0 mg (87%) weißer Kristalle erhalten werden, die nach Umlösen einen Schmp. von 93—96° C zeigten und mit obiger Verbindung IV a keine Depression des Schmp. ergaben; auch das IR-Spektrum war mit dem der Vergleichssubstanz IV a vollständig zur Deckung zu bringen.

5. Hydrierung des 4-Methyl-o-chinondiäcetates (I) zum Acetat I a

a) Mit Kaliumacetat

224 mg I (Schmp. 140° C), gelöst in 5 ml Äthanol und mit 500 mg wasserfr. Kaliumacetat versetzt, nahmen innerhalb einer Stunde das ber. Volumen H₂ auf. Nach der üblichen Aufarbeitung (vgl. 2) erhielt man 160 mg (96%) eines

farblosen Öls vom Siedep. 60—70° C/0,001 Torr, das spontan kristallisierte. Zweimaliges Umlösen aus Petroläther—Äther ergab eine völlig reine Verbindung vom Schmp. 61—62° C.

b) *Ohne Kaliumacetat*

Eine genau gleiche Menge des obigen Stoffes I ergab unter sonst vollkommen analogen Bedingungen 165 mg eines farblosen Öls, das nach spontaner Kristallisation einen Schmp. von 52—62° C zeigte. Auch nach zweimaligem Umlösen lag der Schmp. noch immer bei 54—62° C und konnte nicht weiter verbessert werden. Wie schon früher¹ bewiesen wurde, handelt es sich hier um ein Gemisch der Verbindungen I a und I b.

6. *Hydrierung des 6-Methyl-o-chinondiäcetes (III) zum Acetat III a*

a) *Mit Kaliumacetat*

III (Schmp. 146—148° C) ergab nach vollkommen analoger Behandlung, wie bei 5 a) beschrieben, in 95% Ausb. weiße Kristalle vom Schmp. 81—83° C (III a).

b) *Ohne Kaliumacetat*

Hierbei erhielt man in gleicher Ausbeute ein Produkt vom Schmp. 71—82° C; es ist ein Gemisch aus III a und III b.

7. *Oxydation des 1-Hydroxy-2-acetoxy-3,5-dimethylbenzols (IV a) zum 3,5-Dimethyl-o-chinondiäcetat (V)*

Nach der Pastenmethode³ werden 3,47 g des reinen Monoacetats IV a (Schmp. 93—95° C) direkt in 17,5 g (ber. 10 g) Bleitetraacetat⁴ und 25 ml Eisessig eingetragen. Ist nach 2 Stdn. noch ein Überschuß an Oxydationsmittel vorhanden, so wird das Lösungsmittel vorsichtig abgedampft, in Wasser eingegossen und mit Essigester extrahiert.

Die noch vorhandene Essigsäure neutralisiert man mit NaHCO₃-Lösung. Nach guter Trocknung wird das Lösungsmittel im Vak. verdampft.

Das so erhaltene rohe rote Öl wird in wenig Benzol gelöst und auf eine Säule (50 × 5 cm) aufgebracht, die mit 250 g Kieselgel (0,2—0,5 mm), eingeschlämmt mit Benzol, beschickt war. Es wurde mit Benzol, das mit steigenden Mengen an Isopropylalkohol versetzt war, entwickelt und eluiert. Zu diesem Zweck verwendete man 1000 ml Benzol, 1000 ml Benzol—Isopropylalkohol (95/5) sowie 700 ml Benzol—Isopropylalkohol (90/10). Das Eluat wurde so lange verworfen, als es farblos aus der Säule kam. Mit eintretender Gelbfärbung (Chinon?) sammelte man Fraktionen zu je 20 ml, von denen die ersten 15 ein Gemisch der o-Chinondiäcete IV und V enthielten; dies zeigte die Dünnschichtchromatographie:

Je eine kleine Menge des Inhalts der Gefäße 1—15 wurden auf Platten des Formats 20 × 20 cm aufgetragen, die mit Kieselgel SiHF₂₅₄ (Merck) von der Stärke 0,3 mm beschichtet sind; im aufsteigenden Verfahren trennt sich das Gemisch mit dem Laufmittel Benzol—Isopropylalkohol (95/5) in die Stoffe IV und V vom *R_F*-Wert 0,55 und 0,45. Ihr Nachweis erfolgt zunächst direkt auf der Platte, am besten einerseits durch Löschung der Fluoreszenz

³ W. Metlesics, E. Schinzel, H. Vilček und F. Wessely, *Mh. Chem.* **88**, 1069 (1957).

⁴ Das bei den Oxydationsversuchen dieser Arbeit verwendete Bleitetraacetat enthielt noch 14% Eisessig.

des Kieselgels bei der kurzwelligen, andererseits durch ihre charakteristische Absorption langwelliger UV-Strahlung. Als spezifisches Sprühmittel dient eine 5proz. Lösung von p-Dimethylaminobenzaldehyd in konz. Schwefelsäure, das nach kurzer Zeit auf der Platte mit o-Chinondiäcetat charakteristische dunkle Flecken gibt.

Nach Eindampfen der Fraktionen 1—15 und Kugelrohrdestillation des Rückstandes bis 140°C bei 0,001 Torr sind 1,22 g weiße Kristalle zu erhalten, die stark mit Öl verunreinigt sind; von diesem können sie durch Waschen mit eiskaltem Äther befreit werden. So erhält man 460 mg eines Gemisches von IV und V. Die schlechte Trennwirkung der Kieselgelsäure veranlaßte uns, die präparative Dünnschichtchromatographie zu versuchen. Pro Platte des Formats 20 × 20 cm, beschichtet mit Material SiH der Fa. Merck in einer Stärke von 1 mm, können 100 mg obiger Mischung aufgetrennt werden. Die Arbeitstechnik entspricht dem qualitativen Verfahren, der Nachweis über die gelungene Trennung durch Absorption der Stoffe im langwelligeren UV; sie erscheinen auf der Platte als dunkle Flecken. Ist die entsprechende Zone abgeschabt, kann sie leicht mittels Äther direkt auf der Glassinternutsche eluiert werden.

Auf diese Weise erhielt man 42 mg (1%) eines Stoffes vom Schmp. 135 bis 136°C, der mit dem authentischen Material IV keine Depression ergab.

Die Hauptmenge — 390 mg (8,5%) — ist ein weißer, kristalliner Stoff vom Schmp. 162—164°C. Er ist identisch mit V (vgl. 8.).

$C_{12}H_{14}O_5$ (238,23). Ber. C 60,50, H 5,92. Gef. C 60,63, H 6,23.

Die angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf das eingesetzte Monoacetat IV a. Die Hauptmenge dieses Stoffes wird durch die Oxydation in höhermolekulare Produkte unbekannter Natur übergeführt. Daß bei der Bleitetraacetatoxydation von IV a das o-Chinondiäcetat IV neben V im Verhältnis 1:9 entsteht, deutet darauf hin, daß unter den Oxydationsbedingungen eine Umesterung eintritt.

8. Oxydation des 3,5-Dimethylphenols zum 3,5-Dimethyl-o-chinondiäcetat (V)

Obiges Phenol verbraucht nach ⁵ 4,6 Äquivalente Bleitetraacetat in Eisessig. Wir oxydierten 2,44 g (0,02 Mol) dieses Phenols mit 24,6 g Bleitetraacetat⁴ in Eisessig auf die unter 7. beschriebene Weise und arbeiteten auch nach 7. auf. So erhält man schließlich 214 mg (4,15%) weißer Kristalle vom Schmp. 162—164°C, die mit dem nach 7. erhaltenen Produkt keine Depression im Mischschmp. ergaben. Die Gewinnung des Stoffes V aus dem Phenol ist wesentlich einfacher als die früher beschriebene aus IV a.

9. Partielle Acetylierung des Brenzcatechins IV b

Die Versuche hatten das Ziel, das 1-Acetoxy-2-hydroxy-3,5-dimethylbenzol im Gemisch oder rein herzustellen. Es entstand das Monoacetat IV a neben dem Diäcetat und unverändertem IV b.

a) Acetylierung durch Spaltung des cyclischen Brenzcatechin-schwefeligsäureesters

Dieser wurde nach A. Green⁶ hergestellt. 700 mg des 3,5-Dimethylbrenzcatechins IV b reagieren in 10 ml absolutem CS₂ mit 0,82 ml Pyridin

⁵ F. Wessely, G. Lauterbach-Keil und F. Sinwel, Mh. Chem. **81**, 811 (1950).

⁶ A. Green, J. Chem. Soc. [London] **1927**, 500.

und 0,36 ml frisch gereinigtem SOCl_2 bei Eiskühlung praktisch momentan; zur Vervollständigung der Reaktion wird noch vorsichtig 30 Min. lang das Lösungsmittel unter Rückfluß gehalten. Dann saugt man vom ausgefallenen Pyridinhydrochlorid ab und wäscht mit CS_2 . Nach Abblasen des Lösungsmittels mit Warmluft wird der Ester im Kugelrohr bei 80—100°C/10 mm destilliert; Ausb. 700 mg (75%) eines farblosen, charakteristisch riechenden Öles.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ (184,2). Ber. S 17,41. Gef. 21,0.

Sofort nach der Destillation kocht man den Ester mit 2 ml eines wasser- und anhydridfreien Eisessigs, der mit 2 Tropfen absol. Pyridin versetzt wurde, 6 Stdn. unter Rückfluß. Es entweicht SO_2 . Beim Abziehen des Eisessigs hinterbleibt ein farbloses Öl, das bei 0,001 Torr zwischen 60 und 70°C übergeht und spontan kristallisiert; Ausb. 660 mg. Zweimaliges Umlösen aus Petroläther—Äther ergibt 450 mg (68%) weißer Kristalle vom Schmp. 95—97°C, die im Mischschmp. mit IV a keine Depression zeigten.

b) *Umsetzung von IV b mit dessen Diäcetat*⁷

Eine elegante Synthese eines Brenzcatechinmonoacetats ist die Umsetzung freien Brenzcatechins mit seinem Diäcetat. Man erhitzt dazu 278 mg 1,2-Diacetoxy-3,4-dimethylbenzol (Schmp. 59—60°C) und 173 mg des freien Brenzcatechins IV b, gelöst in 10 ml absol. Toluol, in einem Bombenrohr 48 Stdn. bei 180°C. Nach Öffnen des Rohres und Entfernen des Lösungsmittels durch vorsichtige Destillation im Vak. hinterbleibt ein Öl, das im Kugelrohr bei 60—70°C/0,001 Torr übergeht und spontan kristallisiert; Ausb. 390 mg (86%). Zweimaliges Umlösen aus Petroläther—Äther liefert 270 mg vom Schmp. 96—97°C; die Verbindung gibt mit authentischem IV a keine Depression im Mischschmp. Die Mutterlauge dieses Stoffes zeigt bei der Dünnschichtchromatographie neben IV a noch das Brenzcatechin IV b und dessen Diäcetat. Es finden sich keine Anzeichen für das Vorliegen des isomeren Monoacetates.

c) *Umsetzung des Brenzcatechins IV b mit einer stöchiometrischen Menge von Acetylchlorid*⁷

Man hält 276 mg des Brenzcatechins IV b mit der ber. Menge Acetylchlorid und Kaliumcarbonat in 10 ml absol. Essigester 6 Stdn. unter Rückfluß. In Eiswasser eingegossen und mit NaHCO_3 -Lösung sofort auf pH 7 eingestellt, wird anschließend rasch mit Äther extrahiert und, wie bei 2. beschrieben, weiter aufgearbeitet. Destillation im Kugelrohr bei 60—70°C/0,001 Torr liefert 280 mg (80%) eines farblosen Öls, das beim Animpfen langsam kristallisiert.

Zweimaliges Umlösen aus Petroläther—Äther ergab 220 mg (62%) weißer Kristalle, die im Mischschmp. mit IV a keine Depression zeigten.

10. *Direkte Darstellung substituierter Brenzcatechine*

Will man aus o-Chinondiäcetat die freien Brenzcatechine erhalten, so nützt man die leichte Verseifbarkeit der Monoacetate aus. Man destilliert vom Hydriergemisch langsam bei Normaldruck den Alkohol ab, löst den Rückstand in Wasser und extrahiert erschöpfend mit Äther. Nach Trock-

⁷ *Lassar-Cohn*, Arbeitsmeth. f. Organisch-Chemische Laboratorien, II. Teil, S. 9 und 12, 5. Aufl., Leipzig 1923.

nung, Abdampfen des Lösungsmittels und Destillation können die freien Brenzcatechine in hoher Ausbeute isoliert werden.

11. *Konstitutionsermittlung der Monoacetate III a und IV a*

Die Monoacetate III a und IV a geben mit analogen Substanzen, deren Konstitution nach ⁸ bestimmt worden war, keine Depression im Mischschmp. Ihre Konstitution ist somit gesichert.

Die Mikroanalysen wurden von Hr. *Bieler* im Organ.-Chem. Institut durchgeführt.

⁸ *E. Zbiral, F. Wessely und E. Lahrmann, Mh. Chem. 91, 331 (1960).*