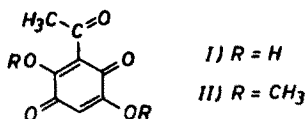


ÜBER DIE CHEMIE SUBSTITUIERTER p-BENZOCHINONE III <sup>1)</sup>  
SYNTHESE SUBSTITUIERTER BENZOCHINONE

W.Schäfer, R.Leute und Hj.Schlude  
Max Planck Institut für Biochemie, München

(Received in Germany 25 July 1967)

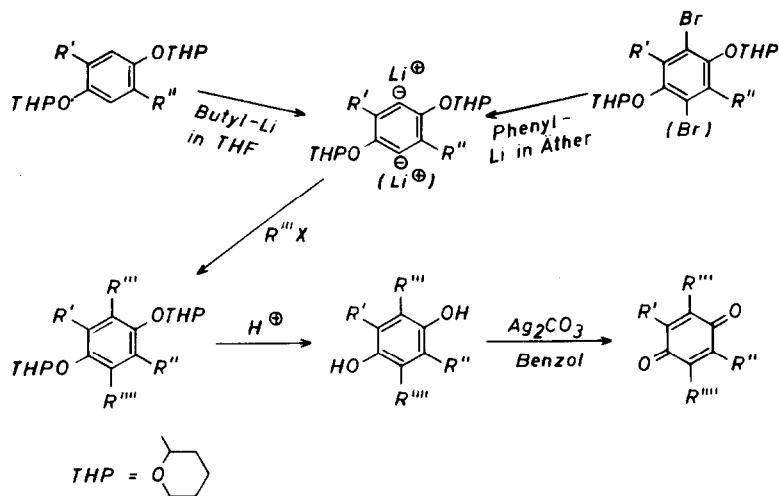
Kürzlich berichteten wir über eine Synthese von 2.5-Dihydroxy- und 2.5-Dimethoxy-3-acetyl-p-benzochinon <sup>2)</sup>: Aus 1.2.4.5-Tetramethoxy-benzol und 2.5-Dimethoxy-hydrochinon-di-tetrahydropyranyläther entstanden durch Metallieren und Carboxylieren die substituierten Benzoesäuren, die nach bekannten Methoden <sup>3,4,5)</sup> in die Acetophenone übergeführt wurden. Ätherspaltung der Acetophenone und Oxydation lieferten die Chinone I und II.



Diese Synthese kann vereinfacht und verallgemeinert werden. Setzt man die geschützten Polyhydroxybenzole oder Polyhydroxybrombenzole nach der Metallierung direkt mit Acetanhydrid <sup>6,7)</sup>, Dimethylformamid oder N-Methylformanilid <sup>8)</sup>, Trifluoracetanhydrid oder mit Chlorameisensäuremethylester <sup>9)</sup> um, so sind nach der im Reaktionsschema skizzierten Aufarbeitung substituierte p-Benzochinone zugänglich. Tabelle 1 enthält Beispiele der von uns dargestellten Chinone.

TABELLE 1

## Synthese substituierter p-Benzochinone



Nr.	R'	R''	R'''	R''''	Chinon Fp.
1	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	131°
2	Cl	OCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	132°
3	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>	H	123°
4	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	COCF <sub>3</sub>	H	94°
5	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sup>H</sup> =C <sup>H</sup> -COCH <sub>3</sub>	H	145°
6	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> OH	H	174°
7	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HC $\begin{array}{l} \diagup \text{OCH}_3 \\ \diagdown \text{OCH}_3 \end{array}$	H	135°
8	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	HC $\begin{array}{l} \diagup \text{OCH}_2 \\   \text{OCH}_2 \\ \diagdown \text{OCH}_2 \end{array}$	H	117°
9	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	141°
10	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	132°
11	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COOCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	195°
12	Cl	OCH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	H	106°
13	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	164°

Die Metallierung der geschützten Polyhydroxybenzole erfolgt in absol. Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur mit Butyllithium, der Halogen-Metall-Austausch in siedendem absol. Äther mit Phenyllithium. Die Lösungen der metallierten Verbindungen werden anschließend bei Raumtemperatur unter Rühren in die Lösungen der Acyl-Komponenten eingetropft.

Bei der Umsetzung des 2.3.5.6-Tetramethoxy-phenyllithiums mit Acetanhydrid beobachtet man stets eine Konkurrenzreaktion zwischen dem nucleophilen Angriff an der Carbonylgruppe des Anhydrids, der zum Acetophenon führt, und der H-Abstraktion von der Methylgruppe des Acetanhydrids, die Ausgangsmaterial liefert. 2.3.5.6-Tetramethoxy-acetophenon (65-70%) läßt sich vom 1.2.4.5-Tetramethoxybenzol durch Kristallisation nicht vollständig trennen. Die Reinigung gelingt jedoch einfach, wenn man im Polymethoxy-acetophenon mit Bortrifluorid-Ätherat/Eisessig selektiv eine zur Carbonylgruppe ortho-ständige Methoxylgruppe spaltet <sup>10,11)</sup> und dann das 2-Hydroxy-3.5.6-trimethoxy-acetophenon durch Alkalifraktionierung isoliert. Dieses liefert nach vollständiger Ätherspaltung und Oxydation das Chinon I.

Das 2.5-Dihydroxy-3.6-dimethoxy-acetophenon kann von dem aus dem unvollständigem Umsatz herrührenden Dimethoxy-hydrochinon durch Kristallisation aus Methanol/Wasser getrennt werden. Nach Oxydation mit Silbercarbonat in absol. Benzol entsteht das Chinon II. Die Einführung der Acetylgruppe gelingt nicht durch Umsetzung der Aryllithium-Verbindungen mit Dimethylacetamid oder dessen Komplex mit Dimethylsulfat <sup>12)</sup>, mit Acetylchlorid oder Essigester.

Bei der Einführung der Aldehydgruppe durch Reaktion der Aryllithium-Verbindungen mit Dimethylformamid (Nr.5-8) isolierten wir durch Aufarbeiten des Reaktionsansatzes bei  $p_H$  7 den 2.5-Dimethoxy-(bzw. diphenoxy)-3.6-ditetrahydropyranloxy-benzaldehyd. Dieser ist Zwischenstufe bei der Synthese weiterer C-2-substituierter p-Benzochinone, da die Aldehydgruppe einer Wittigreaktion zugänglich ist (Nr.5). Bei der Darstellung der Chinone Nr.7 und Nr.8 wurde die Aldehydgruppe während der Abspaltung der Tetrahydropyranreste acetalisiert und anschließend wie üblich mit Silbercarbonat

in absol. Benzol oxydiert.

Die Umsetzung der Aryllithium-Verbindungen mit Chlorameisensäuremethylester (Nr.9 - 12) lieferte die Benzoessäuremethylester nur in mäßiger Ausbeute; die Carboxylierung mit CO<sub>2</sub> und anschließende Veresterung mit Diazomethan ist hier vorzuziehen. Zur Einführung von Substituenten in das 2.4.5-Trimethoxychlorbenzol ( Nr.2) und das 3-Methoxy-2.5-di-tetrahydropyranloxychlorbenzol (Nr.12) metallierten wir in Tetrahydrofuran bei -70°<sup>13)</sup>; dabei wird vorwiegend zwischen Chlor und der Alkoxygruppe metalliert und substituiert<sup>1)</sup>.

Die beschriebenen Benzochinone erhielten wir, bezogen auf die geschützten Polymethoxybenzole in Ausbeuten um 50%. Alle beschriebenen Verbindungen sind nach Analyse, IR-, NMR- und Massenspektren in ihrer Konstitution gesichert. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Chinone sind Vorstufen der in den folgenden Mitteilungen beschriebenen Aminochinone und Phenoxazone.

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

- 1) II.Mitteil. W.Schäfer, I.Geyer und R.Leute, Chem.Ber. 100, 930 (1967).
- 2) W.Schäfer und R.Leute, Chem.Ber. 99, 1632 (1966).
- 3) R.C.Fuson und J.Corse, J.Amer.Chem.Soc. 60, 2063 (1938).
- 4) D.A.Shirly, Organic Reactions Vol.VIII, 28, J.Wiley & Sons, New York, 1954.
- 5) H.J.Bestmann, H.Buckschewski und H.Leube, Chem.Ber. 92, 1345 (1958).
- 6) H.F.Miller und G.B.Bachmann, J.Amer.Chem.Soc. 57, 766 (1935).
- 7) M.S.Newman und A.S.Smith, J.Org.Chem. 13, 592 (1948).
- 8) H.Gilman, Organic Reaktionen Vol. VIII, 258, J.Wiley & Sons, New York, 1954
- 9) O.Blum-Bergmann, Liebigs Ann.Chem. 434, 26 (1930).
- 10) W.Schäfer und B.Franck, Chem.Ber. 99, 160 (1966).
- 11) F.N.Dean, J.Goodchild, L.E.Houghton, J.A.Martin, R.B.Morton, B.Parton, A.W.Price und N.Somvichien, Tetrahedron Letters 1966, 4153
- 12) H.Bredereck, P.Effenberger und G.Simchen, Angew.Chem. 73, 493 (1961).