

9. Schluß

Die geschilderten Untersuchungen zeigen, daß man einfache Tetrahydroisochinolin-Vorstufen nur zu quaternarisieren braucht, um lange gesuchte biogeneseähnliche Kondensationen zu Alkaloiden mit ihnen durchzuführen. Der überraschend glatte Verlauf dieser Kondensation hat bisher in der Familie der Isochinolin-Alkaloide einfache Synthesen von sechs Grundgerüst-Typen ermöglicht, durch die mehr als 60 Alkalioide besser zugänglich werden. Auf diese Möglichkeit hatte Sir Robert Robinson, dem die moderne Naturstoffchemie viele anregende Voraussagen verdankt, schon vor 30 Jahren hingewiesen [10]. Stehen die phenolischen Hydroxygruppen an der richtigen Stelle und sind sie durch o-ständige Hydroxy- oder Methoxygruppen aktiviert, so werden die gewünschten Alkalioide in guter Ausbeute und mit nur wenig Nebenprodukten gebildet.

Je komplizierter die Naturstoffe werden, deren Isolierung und Konstitutionsermittlung uns die modernen Arbeitsmethoden ermöglichen, um so wichtiger wird es, daß man lernt, sie möglichst ebenso einfach und schnell wie in der Zelle zu synthetisieren. Die Photosyntheseverecke von Calvin [56] haben gezeigt, daß Algen innerhalb von 10 Sekunden die Totalsynthese höhermolekularer Naturstoffe aus CO₂ möglich ist. Nur durch Nachahmung solcher Methoden werden die in zunehmendem Umfang benötigten biologischen Wirkstoffe besser zugänglich als durch die zeitraubende Gewinnung aus biologischem Material.

Dem Fonds der Chemischen Industrie, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und den Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld, danken wir herzlich für großzügige Förderung dieser Untersuchung.

Eingegangen am 21. August 1963 [A 330]

[56] M. Calvin, Angew. Chem. 68, 253 (1956).

Über Phenol-Oxydationen

VON PROF. DR. H. MUSSO

CHEMISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT MARBURG

Herrn Professor Dr. Hans Brockmann zum 60. Geburtstag gewidmet

Erst in jüngster Zeit mehren sich die Beispiele, in denen die altbekannte Methode der Phenol-Oxydation zum Knüpfen von C-C- und C-O-Bindungen präparativ verwendet wird. Eine Auswahl der Oxydationsprodukte ein- und mehrwertiger Phenole und die Diskussion der Reaktionsmechanismen zeigen den Anwendungsbereich. Die Bildung von Hydroxyphenylchinonen und Orcein-Farbstoffen aus Resorcin-Derivaten wird erklärt. Die Synthese von Naturstoffen durch Phenol-Oxydation wird kurz besprochen.

Einleitung

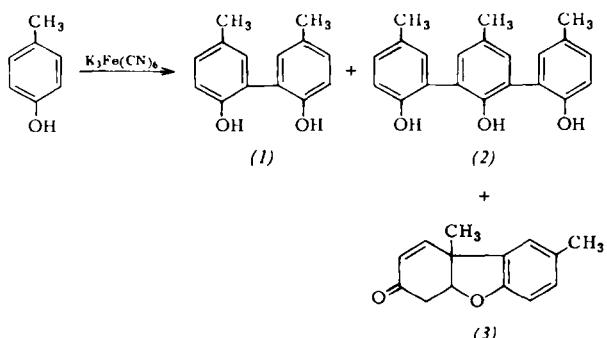
Bei der Oxydation von Phenolen entstehen oft viele, zum Teil polymere und chinoide Produkte. Trotzdem gelingt es, diese Reaktion für die Synthese komplizierter Verbindungen auszunutzen. Erstens kann man jetzt Gemische aus zahlreichen ähnlichen Komponenten chromatographisch nahezu quantitativ trennen. Zweitens haben mehrere Arbeitskreise aus biogenetischen Überlegungen heraus [1, 2] erneut damit begonnen, die Synthese von Naturstoffen durch Oxydation phenolischer Vorstufen zu erreichen. Dabei wurden Bedingungen ausgearbeitet, unter denen das gewünschte Produkt manchmal in guter Ausbeute entsteht. Im folgenden wird versucht, die Gesetzmäßigkeiten und den Anwendungsbereich der Oxydation von Phenolen und Naphtholen, Hydrochinon-, Brenzkatechin- und Resorcin-Derivaten zu zeigen.

[1] D. H. R. Barton u. T. Cohen in der Festschrift für Arthur Stoll. Birkhäuser, Basel 1957, S. 117.

[2] H. Erdtman u. C. A. Wachtmeister in der Festschrift für Arthur Stoll. Birkhäuser, Basel 1957, S. 144.

I. Oxydation einwertiger Phenole und Naphthole

Die Vielfalt der Oxydationsprodukte erkennt man bereits an wenigen Beispielen aus den klassischen Arbeiten von H. Dianin, R. Pummerer und H. Erdtman, sowie aus sehr vielen in der Literatur verstreuten Angaben [3]. Allgemein entstehen bei der Oxydation, unter Fort-



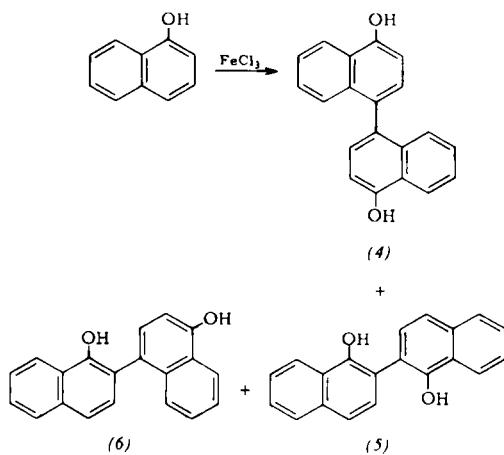
[3] Die Literatur bis 1957 ist in den unter [1] und [2] zitierten Aufsätzen sowie bei B. S. Thyagarajan, Chem. Reviews 58, 439 (1958) zusammengefaßt. Vgl. auch W. A. Waters, Progr. org. Chem. 5, 35 (1961); J. D. Loudon, ibid. 5, 46 (1961).

nahme je eines Wasserstoffatoms pro Phenolmolek ℓ , ausschlie β lich o- und p-verknüpfe dimere und höhermolekulare Produkte, in denen vorwiegend C-C-, seltener C-O-Bindungen gebildet worden sind.

p-Kresol gibt in wässriger alkalischer Lösung mit Kalium-eisen(III)-cyanid neben Polymeren das o-Dimere (1) und das o-Trimere (2) sowie das Pummerersche Keton (3) [4–8], dessen Bildung durch eine primäre o,p'-Verknüpfung und anschließende Addition der Hydroxygruppe an das Dienon erklärt wird [7].

Die gleichen Produkte entstehen bei der Oxydation von p-Kresol mit Eisen(III)-chlorid [9], Fentons Reagens ($\text{FeSO}_4 + \text{H}_2\text{O}_2$) [10] sowie Peroxydase und H_2O_2 bei pH = 6,5 [11], während Enzyme aus *Pseudomonas* bevorzugt die Methylgruppe angreifen [12].

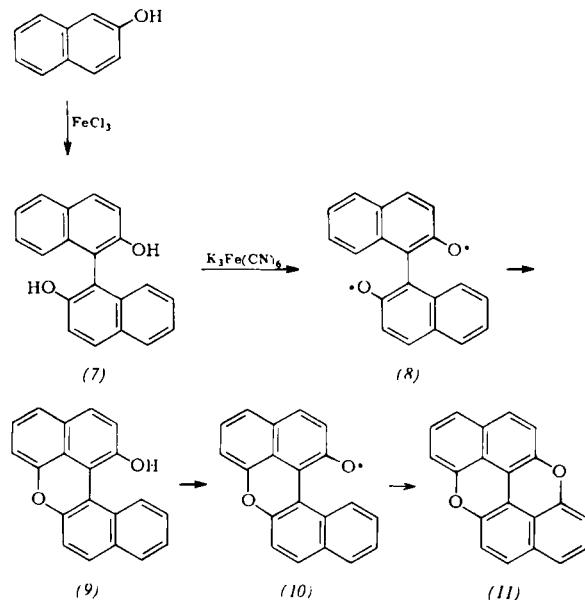
Aus α -Naphthol erhält man mit Eisen(III)-chlorid alle drei möglichen o- und p-C-C-verknüpften Produkte [(4) bis (6)] [13], aus β -Naphthol in saurer oder neutraler Lösung in guter Ausbeute das 1,1'-Binaphthol (7). Nach der Oxydation mit Kalium-eisen(III)-cyanid in



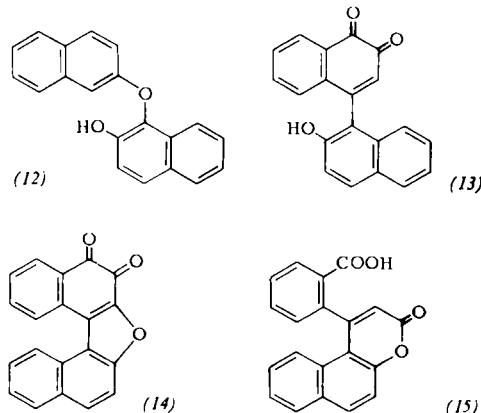
Alkali konnte dagegen nur wenig Hydroxy-dinaphthyläther (12) isoliert werden [14, 15]. Das Dimere (7) lässt sich mit Silberoxyd [16] oder Kalium-eisen(III)-cyanid [17] zu (9) und (11) weiteroxydieren, wobei die schon 1914 postulierten violetten Radikale (8) und (10) kürz-

- [4] R. Pummerer, H. Puttfarcken u. P. Schopflocher, Ber. dtsc. chem. Ges. 58, 1808 (1925).
- [5] C. G. Haynes, A. H. Turner u. W. A. Waters, J. chem. Soc. (London) 1956, 2823.
- [6] W. W. Kaeding, J. org. Chemistry 28, 1063 (1963).
- [7] D. H. R. Barton, A. M. Deflorin u. O. E. Edwards, J. chem. Soc. (London) 1956, 530.
- [8] V. Arkley, F. M. Dean, A. Robertson u. P. Sidisunthorn, J. chem. Soc. (London) 1956, 2322.
- [9] K. Bowden u. C. H. Reece, J. chem. Soc. (London) 1950, 2249.
- [10] S. L. Cosgrove u. W. A. Waters, J. chem. Soc. (London) 1951, 1726.
- [11] W. W. Westerfield u. Ch. Lowe, J. biol. Chemistry 145, 463 (1942).
- [12] S. Dagley u. M. D. Patel, Biochem. J. 66, 227 (1957).
- [13] J. D. Edwards u. J. L. Cashaw, J. Amer. chem. Soc. 76, 6141 (1954).
- [14] R. Pummerer, Ber. dtsc. chem. Ges. 52, 1403 (1919).
- [15] R. Pummerer u. E. Cherbuliez, Ber. dtsc. chem. Ges. 52, 1414 (1919).
- [16] R. Pummerer u. F. Frankfurter, Ber. dtsc. chem. Ges. 47, 1472 (1914).
- [17] R. Pummerer u. A. Rieche, Ber. dtsc. chem. Ges. 59, 2161 (1926).

lich in Lösung durch Elektronenspinresonanz nachgewiesen werden konnten [18].



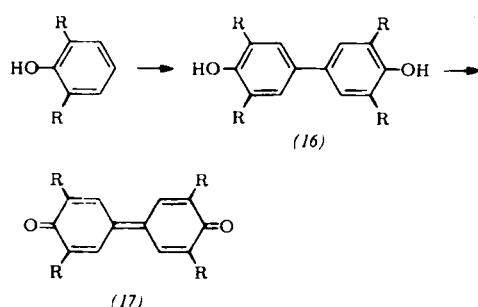
Mit Wasserstoffperoxyd und Ammoniummolybdat entsteht ein Hydroxynaphthyl-o-naphthochinon (13), dessen Bildung die Oxydation des β -Naphthols zum o-Chinon und die Addition einer zweiten Molek ℓ Naphthol an das Chinon vorausgegangen sein müssen [19, 20]. Mit festem Natriumhydroxyd und Luft bei 70 °C findet man 20 % (7), 20 % (14), ferner (15) und andere Produkte [21], in denen – wie bei der Permanganatoxydation des β -Naphthols [22] – der Abbau beginnt.



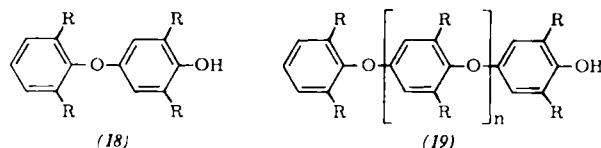
Sind zwei der drei o- und p-Stellungen durch Substituenten besetzt, so entstehen die o,o'- oder p,p'-verknüpften Dimeren (16) in recht guten Ausbeuten. Ist das Potential des Oxydationsmittels hoch genug, so isoliert man bei p,p'-Verknüpfung die entsprechenden Diphenochinone (17), wofür es viele Beispiele gibt [3]. Es ist für das Verständnis der Biogenese von Diphenyl-Derivaten interessant, daß es in *Polyporus versicolor* ein Enzym gibt, das diese Reaktion katalysiert [23].

- [18] A. Rieche, B. Elschner u. M. Landbeck, Angew. Chem. 72, 385 (1960).
- [19] J. D. Raacke-Fels, C. H. Wang, R. K. Robins u. B. E. Christensen, J. org. Chemistry 15, 627 (1950).
- [20] A. Bader, J. Amer. chem. Soc. 73, 3731 (1951).
- [21] G. Brunnstrom, J. Amer. chem. Soc. 77, 2463 (1955).
- [22] O. Dischendorfer u. W. Danziger, Mh. Chem. 48, 315 (1927).
- [23] S. M. Bocks, B. R. Brown u. A. H. Todd, Proc. chem. Soc. (London) 1962, 117.

Bei der Oxydation von 2-Methoxy- oder 2,6-Dimethylphenol mit Silberoxyd in Benzol werden neben (16), (17) und (18) polymere Phenoläther (19) [Molekulargewicht bis 1900] erhalten [24], deren Ausbeute bis zu

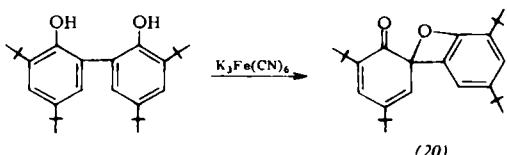


40 % beträgt, bei der Oxydation mit Luft und Kupfer(I)-chlorid in Nitrobenzol/Pyridin aber mit steigender Raumerfüllung von R [CH_3 , $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$] zugunsten der Diphenochinon-Bildung auf Null zurückgeht [25].



Es ist bemerkenswert, daß hier, obwohl eine Verknüpfung nur in p-Stellung eintritt, der Wasserstoff in der m-Stellung teilweise ausgetauscht wird [26], und daß die Oxydation mit Sauerstoff und Laccase oder Peroxydase nur C-C-Verknüpfungen und keine Äther bilden kann [24]. Auf die Oxydation von p-Halogenphenolen mit Kalium-eisen(III)-cyanid oder Bleidioxyd, die über eine Radikalkettenreaktion ebenfalls polymere Phenoläther liefert (Molekulargewicht 2000 bis 10000), sei hingewiesen [27].

Dimere Chinoläther entstehen bevorzugt intramolekular, wenn die zu verknüpfenden Phenolreste bereits über eine C-C-Brücke verbunden sind, z.B. (20) [28], vgl. auch [29, 30]; intermolekular nur dann, wenn eine C-C-Verknüpfung sterisch behindert erscheint (vgl. [143]).



[24] B. O. Lindgren, Acta chem. scand. 14, 1203, 2089 (1960).

[25] A. S. Hay, H. S. Blanchard, G. F. Endres u. J. W. Eustance, J. Amer. chem. Soc. 81, 6335 (1959).

[26] W. A. Butte u. C. C. Price, J. Amer. chem. Soc. 84, 3567 (1962).

[27] G. D. Staffin u. C. C. Price, J. Amer. chem. Soc. 82, 3633 (1960); J. Bourdon u. M. Calvin, J. org. Chemistry 22, 101 (1957); M. Hedayatullah u. U. L. Denivelle, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 254, 2369 (1962); E. Müller, A. Rieker u. W. Beckert, Z. Naturforsch. 17b, 567 (1962).

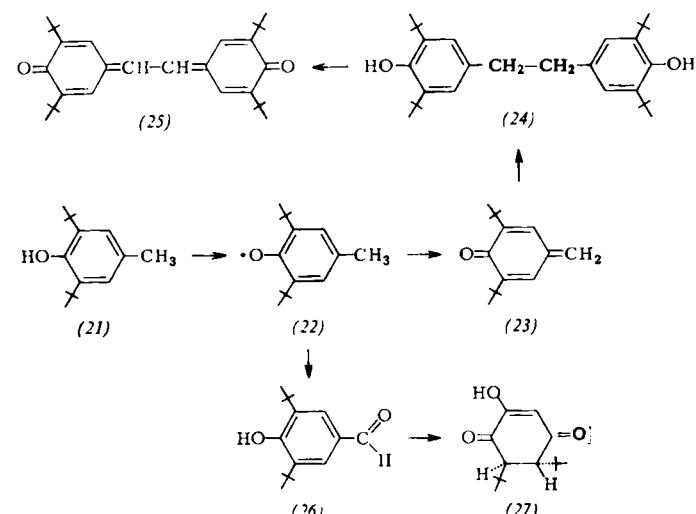
[28] E. Müller, R. Mayer, B. Narr, A. Rieker u. K. Scheffler, Liebigs Ann. Chem. 645, 25 (1961).

[29] R. Pummerer u. E. Cherbuliez, Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 2957 (1914); J. N. Chatterjea, J. Indian chem. Soc. 35, 37 (1958); Ref. C 1960, 1499.

[30] D. R. Nelan u. C. D. Robeson, J. Amer. chem. Soc. 84, 2963 (1962); P. Schudel, H. Mayer, J. Metzger, R. Rüegg u. O. Isler, Helv. chim. Acta 46, 636 (1963); D. McHall u. I. Green, Chem. and Ind. 1963, 982.

Bei der Oxydation von 2,6-Di-tert.butyl-4-methylphenol (21) erkennt man besonders deutlich die Verknüpfung über Methylgruppen. Bei der Oxydation mit Bleidioxyd und Silberoxyd oder Kalium-eisen(III)-cyanid entsteht über das Radikal (22) ein sehr instabiles Chinon-methid (23), dessen Dimerisierung über Radikale zu (24) und (25) führt [31, 32].

Mit Luftsauerstoff in alkalischer Lösung erhält man neben (24) und (25) den Aldehyd (26) [33], der unter energischeren Bedingungen in unübersichtlicher Reaktion, wohl über die Carbonsäure, zu (27) [34] abgebaut werden kann.



Schützen Substituenten wie Methyl- oder Phenylreste die Methylengruppe, so lassen sich die Chinon-methide (23) zum Teil isolieren [32, 35].

II. Stabile Phenoxyde

Sind alle o- und p-Stellungen durch große Substituenten wie tert.Butylgruppen oder Phenylreste besetzt, so werden die ersten Produkte der Oxydation, die freien Phenoxy-Radikale, stabil. Einige kristallisieren als tieffarbige freie Radikale, z.B. (28) [36] und (28a) [38]; vgl. auch [35–40]. Andere assoziieren im Kristall zu farblosen Chinoläther-Dimeren, die in Lösung verschieden

[31] S. L. Cosgrove u. W. A. Waters, J. chem. Soc. (London) 1951, 388; G. R. Yohe, D. R. Hill, J. E. Dunbar u. F. M. Scheidt, J. Amer. chem. Soc. 75, 2688 (1953); C. D. Cook, N. G. Nash u. H. R. Flanagan, ibid. 77, 1783 (1955); 75, 6242 (1953).

[32] C. D. Cook u. B. Norcross, J. Amer. chem. Soc. 78, 3797 (1956); L. J. Filar u. S. Winstein, Tetrahedron Letters Nr. 25, 9 (1960); A. Hubele, H. Suhr u. U. Heilmann, Chem. Ber. 95, 639 (1962); R. H. Bauer u. G. M. Coppinger, Tetrahedron 19, 1201 (1963).

[33] G. R. Yohe, J. E. Dunbar, R. L. Pedrotti, F. M. Scheidt, F. G. H. Lee u. E. C. Smith, J. org. Chemistry 21, 1289 (1956).

[34] G. R. Yohe, J. E. Dunbar, M. W. Lansford, R. L. Pedrotti, F. M. Scheidt, F. G. H. Lee u. E. C. Smith, J. org. Chemistry 24, 1251 (1959); vgl. auch J. K. Becconsall, S. Clough u. F. Scott, Trans. Faraday Soc. 56, 459 (1960).

[35] C. D. Cook u. N. D. Gilmour, J. org. Chemistry 25, 1429 (1960).

[36] E. Müller u. K. Ley, Chem. Ber. 87, 922 (1954); C. D. Cook u. R. C. Woodworth, J. Amer. chem. Soc. 75, 6242 (1953); C. D. Cook, J. org. Chemistry 18, 261 (1953).

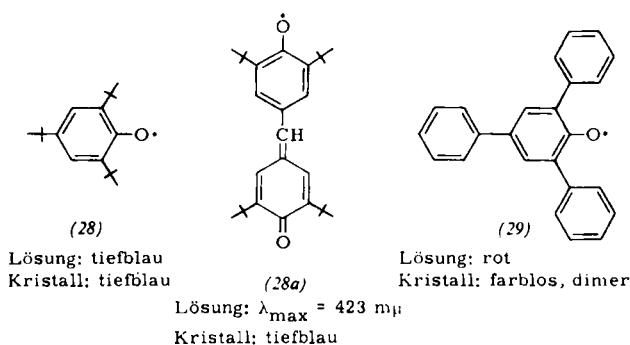
[37] E. Müller, R. Mayer u. K. Ley, Angew. Chem. 70, 73 (1958).

[38] G. M. Coppinger, J. Amer. chem. Soc. 79, 501 (1957); P. D. Bartlett u. T. Funahashi, ibid. 84, 2596 (1962); M. S. Kharasch u. B. S. Yoshi, J. org. Chemistry 22, 1435 (1957).

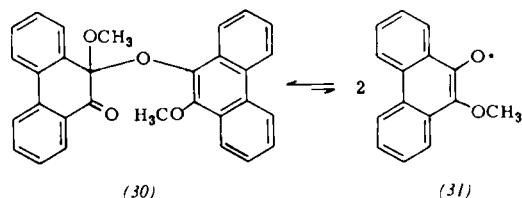
[39] K. Ley, E. Müller u. K. Scheffler, Angew. Chem. 70, 74 (1958).

[40] E. Müller, A. Schick u. K. Scheffler, Chem. Ber. 92, 474 (1959); W. R. Hatchard, R. D. Lipscomb u. F. W. Stacey, J. Amer. chem. Soc. 80, 3636 (1958).

stark in die Radikale dissoziieren, z. B. (29) [46, 47]. vgl. auch [41–45].



Die als Goldschmidtsches Sauerstoffradikal [48] bekannte Verbindung liegt im Kristall ebenfalls als farbloser Chinoläther vor (30), der in Lösung nach Elektronenresonanz-Messungen nur zu 0,1 % in das gelbgrüne Radikal (31) zerfällt [49].



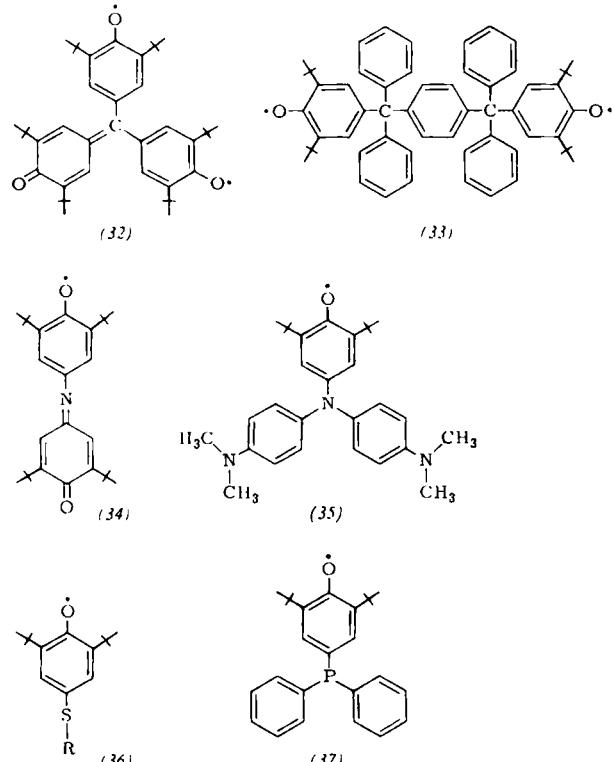
Die Reaktionsfähigkeit dieser Radikale gegenüber Sauerstoff nimmt mit steigender Phenyl-Substitution ab. Das 2,4,6-Triphenylphenoxy-Radikal (29) ist gegenüber Sauerstoff auffallend beständig [45–47].

Auch Diradikale wie (32) [50] und (33) [51] und stickstoff-haltige, gegenüber Sauerstoff sehr stabile Radikale wie (34) [52] und (35) [53] lassen sich darstellen. Die recht unbeständigen roten schwefel- und phosphorhaltigen Radikale (36) [54] und (37) [55] wurden in Lösung nachgewiesen.

Die Radikale wurden durch ihre magnetische Suszeptibilität und die Elektronenspinresonanz nachgewiesen. Sie sind alle durch tiefe Farbe und eine 1R-Absorption um 1560 cm^{-1}

- [41] E. Müller u. K. Ley, Chem. Ber. 88, 601 (1955).
- [42] K. Ley, K. Scheffler, A. Rieker u. E. Müller, Z. Naturforsch. 13b, 460 (1956); E. Müller, A. Rieker, K. Ley, R. Mayer u. K. Scheffler, Chem. Ber. 92, 2278 (1959).
- [43] K. Ley, E. Müller u. G. Schlechte, Chem. Ber. 90, 1530 (1957).
- [44] E. Müller, K. Ley u. W. Schmidhuber, Chem. Ber. 89, 1738 (1956); C. D. Cook, P. A. Kuhn u. P. Fianu, J. Amer. chem. Soc. 78, 2002 (1956).
- [45] E. Müller, A. Schick, R. Mayer u. K. Scheffler, Chem. Ber. 93, 2649 (1960).
- [46] K. Dimroth, F. Kalk u. G. Neubauer, Chem. Ber. 90, 2058 (1957); K. Dimroth, F. Kalk, R. Sell u. K. Schlömer, Liebigs Ann. Chem. 624, 51 (1959); K. Dimroth, Angew. Chem. 72, 714 (1960).
- [47] E. Müller, K. Ley u. G. Schlechte, Chem. Ber. 90, 2660 (1957).
- [48] St. Goldschmidt, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 3194 (1922); St. Goldschmidt u. W. Schmidt, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 3197 (1922).
- [49] E. Müller, K. Schurr u. K. Scheffler, Liebigs Ann. Chem. 627, 132 (1959).
- [50] N. C. Yang u. A. J. Castro, J. Amer. chem. Soc. 82, 6208 (1960).
- [51] E. Müller, R. Mayer u. K. Scheffler, Z. Naturforsch. 13b, 825 (1958).
- [52] G. M. Copperger, Tetrahedron 18, 61 (1962).
- [53] O. Neunhoeffer u. P. Heitmann, Chem. Ber. 96, 1027 (1963).
- [54] E. Müller, H. B. Stegmann u. K. Scheffler, Liebigs Ann. Chem. 645, 79 (1961).
- [55] E. Müller, H. Eggensperger u. K. Scheffler, Liebigs Ann. Chem. 658, 103 (1962).

ausgezeichnet und unterscheiden sich deutlich von den farblosen dimeren Chinoläthern, die im IR-Spektrum bei 1660 und 1640 cm^{-1} eine Doppelbande zeigen [45, 47]. Auch unsubstituierte Phenoxy-Radikale sind wegen der Mesomeriestabilisierung (38) viel langlebiger als Alkyl- oder Arylradikele und neigen nicht so leicht dazu, das Lösungsmittel anzugreifen oder Olefin-Polymerisationen auszulösen.



Die Analyse der Feinstruktur der ESR-Spektren zeigt, daß die Aufenthaltswahrscheinlichkeit des freien Elektrons am p-C-Atom größer ist als in o-Stellung, daß sie überraschend in m-Stellung kleiner aber nicht Null ist, und daß sich das freie Elektron auch auf Alkylgruppen und Heteroatome in o- und p-Stellung ausbreiten kann [54–57]. Ein Phenylrest in p-Stellung bietet dem Radikalelektron offenbar eine bessere Mesomeriemöglichkeit als in o - Stellung, wo der Phenylrest durch den Sauerstoff stärker aus der Molekelebene herausgedreht wird [40, 45].

Ob und wieweit die Aufenthaltswahrscheinlichkeit des Radikalelektrons am Sauerstoff durch mesomeriefähige Substituenten verringert oder erhöht wird, ist zur Zeit noch nicht geklärt. Es ist zu erwarten, daß die Feinstruktur in den ESR-Spektren ^{13}C -markierter Phenoxyde eine Antwort auf diese interessante Frage geben wird [58].

III. Oxydationsmittel und Verknüpfungsmechanismen

Silberoxyd, Bleidioxyd und Mangandioxyd in wenig polaren Lösungsmitteln, elektrochemische Oxydation [59] oder Kalium-eisen(III)-cyanid in alkalischer Lösung führen in allen bisher besprochenen Fällen im ersten

[56] E. Müller, K. Ley, K. Scheffler u. R. Mayer, Chem. Ber. 91, 2682 (1958); E. Müller, R. Mayer, H.-D. Spanagel u. K. Scheffler, Liebigs Ann. Chem. 645, 53 (1961); E. Müller, R. Mayer, U. Heilmann u. K. Scheffler, ibid. 645, 66 (1961); E. Müller, A. Rieker u. K. Scheffler, ibid. 645, 92 (1961).

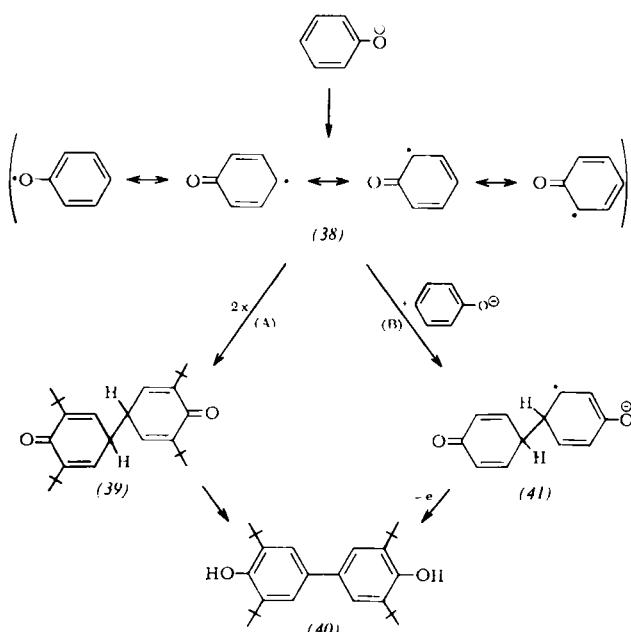
[57] K. Schäfer, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 65, 439 (1961).

[58] Derartige Untersuchungen werden gemacht; E. Müller, persönliche Mitteilung.

[59] F. Fichter u. F. Ackermann, Helv. chim. Acta 2, 583 (1919).

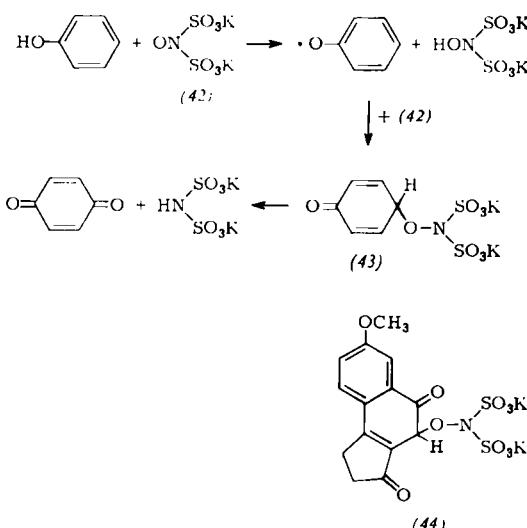
Reaktionsschritt zu Phenoxy-Radikalen (38), die meistens sehr schnell weiterreagieren.

Die C-C- oder C-O-Verknüpfung kann dabei prinzipiell auf zwei Wegen erfolgen. Einmal können zwei Radikale zum Cyclohexadienon (39) dimerisieren (A), das sich im Falle der



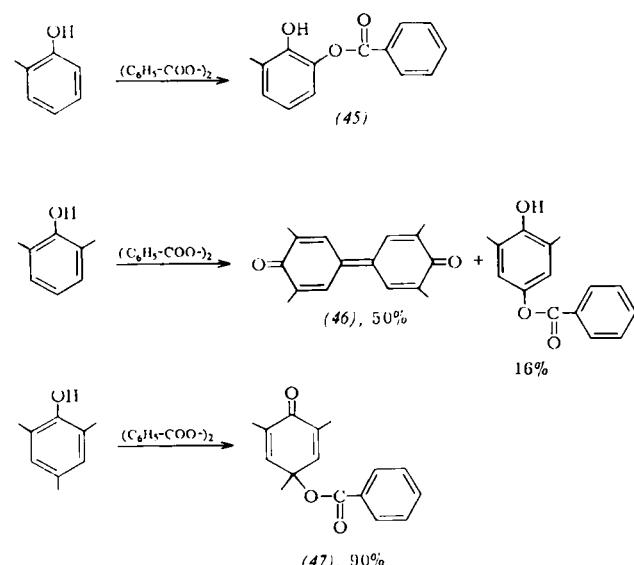
2,6-Di-tert.butyl-Verbindung isolieren läßt und sich in Methanol in das dimere Phenol (40) umlagert [60]. Erfolgt die Oxydation langsam, so wird die Dimerisierung wegen der geringen Radikal-Konzentration unwahrscheinlich. Besonders unter diesen Bedingungen ist es möglich, daß die in hoher Konzentration vorhandenen Phenolat-Ionen oder Phenolmoleküle vom Radikal elektrophil substituiert werden (B), wobei das Radikal (41) zum Dienon oder Diphenol weiter dehydriert werden muß. Eine Entscheidung zugunsten der zweiten Möglichkeit konnte bisher in keinem Falle getroffen werden. Hierzu sei erwähnt, daß die gemeinsame Oxydation von 2,6-Dimethyl- und 2,6-Dimethoxyphenol mit Kalium-eisen(III)-cyanid nur die symmetrischen und keine unsymmetrisch verknüpften Diphenochinone liefert [5].

Oxydationsmittel, die leicht Sauerstoff abgeben, wie Wasserstoffperoxyd oder OH-Radikale (Fentons Reagens), organische Peroxyde, Perjodsäure, Persulfat, Bleitetraacetat oder Kalium-nitrosodisulfat (42) [Freymisches Salz] liefern oft neben Polymeren auch monomere p- und o-Chinone, deren Umwandlungsprodukte, oder Chinol-Derivate. Präparativ ist für die Synthese von Chinonen die Persulfat-Oxydation nach Elbs [61] und ganz besonders die Teuber-Oxydation mit Freymisches Salz geeignet [62]. Dazu werden 2 Mol Freymisches Salz benötigt und Imido-disulfonsäure und Hydroxylamin-disulfonsäure in molaren Mengen gebildet. Das erste Mol (42) liefert das freie Phenoxy-Radikal, das sich mit dem zweiten Mol zu einem Chinol (43) vereinigt. Solche Chinole lassen sich bei einigen Naphthol-Derivaten [z. B. (44)] fassen und zerfallen in das Chinon und Imido-disulfonsäure [63]. Hierbei entste-



hen bevorzugt p-Chinone. Ist die p-Stellung durch Alkylgruppen besetzt, so isoliert man o-Chinone.

Auch empfindliche o-Chinone [64] und Hydroxychinone [65, 66] lassen sich so in guten bis sehr guten Ausbeuten darstellen, sofern das Redoxpotential des zu bildenden Chinons nicht zu hoch ist.



Die Oxydation mit OH-Radikalen führt zu dimeren oder hydroxylierten Produkten [10, 67]; mit tert.Butylhydroperoxyd entsteht aus 2,6-Di-tert.butyl-4-methylphenol das p-Chinol-tert.butylperoxyd [68]. Dibenzoylperoxyd liefert je nach Substitution des Phenols Brenzkatechin-monobenzoate (45), Diphenochinone (46) oder p-Chinol-benzoate (47) [69]. Die Oxydation mit Bleitetraacetat führt zu Chinon-diacetaten (48) und (49),

[64] H. J. Teuber u. G. Staiger, Chem. Ber. 88, 802 (1955).

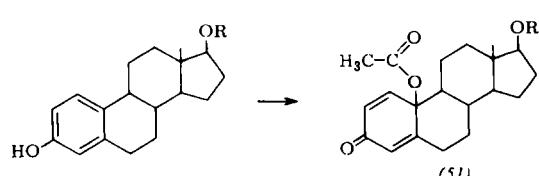
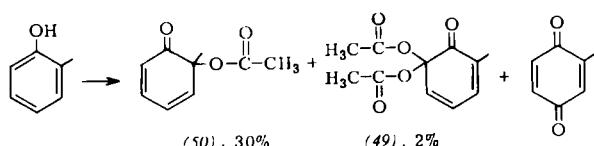
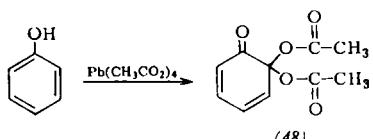
[65] H. Musso, Chem. Ber. 91, 349 (1958).

[66] H. Musso u. H. Beecken, Chem. Ber. 92, 1416 (1959); H. Musso u. H.-G. Matthies, ibid. 94, 356 (1961).

[67] D. G. H. Daniels u. B. C. Saunders, J. chem. Soc. (London) 1951, 2112, 3433.

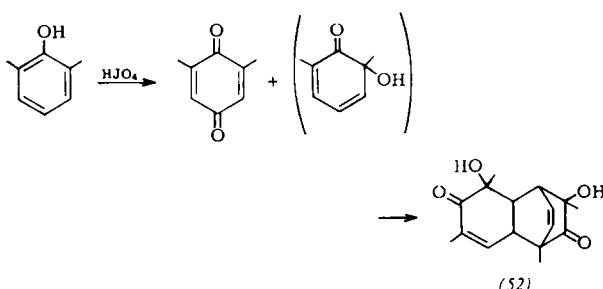
[68] T. W. Campbell u. G. M. Copinger, J. Amer. chem. Soc. 74, 1469 (1952).

[69] C. Walling u. R. B. Hodgdon, J. Amer. chem. Soc. 80, 228 (1958); S. L. Cosgrove u. W. A. Waters, J. chem. Soc. (London) 1949, 3189; 1951, 388.



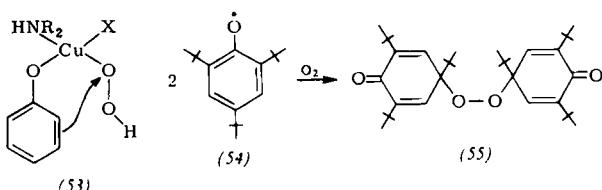
Chinol-acetaten (50) und (51) [67] und Chinonen [70–72].

Der Mechanismus ist nicht endgültig geklärt, denn die Reaktionslösung zeigt erst ein ESR-Signal, nachdem die Chinol-Bildung beendet ist [72]. Perjodsäure liefert ähnliche Oxydationsprodukte wie Bleitetraacetat; die freien Chinole dimerisieren leicht, z. B. zu (52); Hydrochinon-monoäther werden leicht gespalten [73].



Oxydationen mit Persulfat und Silberionen [74], Fluorperchlorat [75] oder Trifluor-peressigsäure [76] bieten keine präparativen Vorteile.

Mit Sauerstoff und Kupfer(II)-Ionen lassen sich Phenole in Gegenwart sekundärer Amine, wie Morphin, in o-Stellung hydroxylieren [77]. Die gebildeten Brenzkatechine werden jedoch zu o-Chinonen weiteroxydiert, die schnell die Base addieren. Der ausschließliche Angriff auf die o-Position lässt sich mit der Bildung eines Kupferkomplexes (53) erklären. Analoge Produkte erhält man enzymatisch mit Tyrosinase [78], für deren Wirkungsweise man die Bildung des Kupferkomplexes als Modell betrachten kann.



[70] W. Metlesics, E. Schinzel, H. Vilesek u. F. Wessely, Mh. Chem. 88, 1069 (1957); G. Billek, J. Swoboda u. F. Wessely, Tetrahedron 18, 909 (1962) und frühere Arbeiten.

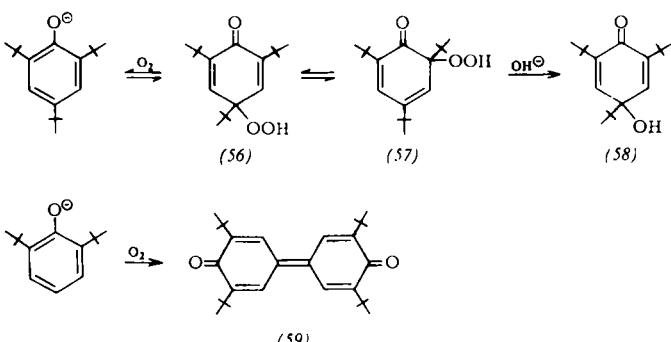
[71] E. Hecker, Chem. Ber. 92, 1386, 3198 (1959).

[72] E. Hecker u. R. Lattrell, Liebigs Ann. Chem. 662, 48 (1963).

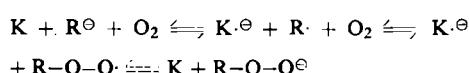
[73] E. Adler, J. Dahlén u. G. Westin, Acta chem. scand. 14, 1580 (1960); E. Adler, I. Falkehag u. B. Smith, ibid. 16, 529 (1962) und ältere Arbeiten.

Sterisch behinderte freie Phenoxyde, z. B. das tiefblaue Tri-tert.butyl-phenoxyl (54), reagieren rasch mit Sauerstoff zu Chinol-peroxyden, z. B. (55) [36]. Oxydiert man die Phenolat-Ionen direkt mit Sauerstoff, so entstehen o- und p-Chinol-hydroperoxyde, (56) und (57), die sich in alkalischer Lösung zu den Chinolen (58) zersetzen. Ist aber die p-Stellung frei, so wird kein Sauerstoff aufgenommen, sondern das Diphenochinon (59) gebildet. Ein sterisch nicht geschütztes Phenoxy reagiert also schneller mit seinesgleichen als mit Sauerstoff [60, 79, 80].

Jedes der reinen Chinol-hydroperoxyde (56) und (57) isomerisiert in Gegenwart von Alkali und Sauerstoff zum gleichen Gemisch aus (56) und (57). Bläst man Stickstoff durch die Lösung, so wird der Sauerstoff entfernt und das eingesetzte Phenol zu 70 % zurückgewonnen. Die Reaktion ist in bezug auf Phenolat und Sauerstoff von 1. Ordnung und lässt sich mit 2,6-Di-tert.butyl-benzochinon sowie mit m-Dinitrobenzol katalysieren [81]. Die



Reversibilität wird durch die größere Mesomeriestabilisierung des Phenolat-Ions gegenüber dem Chinol-hydroperoxyd-Anion erklärt und lässt sich durch folgende Gleichgewichte wiedergeben [81] (K = Katalysator):



IV. Redoxpotential und Oxydationsgeschwindigkeit

Bei reversiblen Redoxsystemen lässt sich das Potential leicht durch eine Redoxtitration bestimmen. Bei irreversiblen Oxydationen ist das nicht möglich. Mit Ausnahme der stabilen Phenoxyde reagieren die meisten hier besprochenen Radikale zu schnell weiter, als daß man

[74] R. G. R. Bacon u. D. J. Munro, J. chem. Soc. (London) 1960, 1339.

[75] A. S. Kende u. P. McGregor, J. Amer. chem. Soc. 83, 4197 (1961).

[76] J. D. McClure, J. org. Chemistry 28, 69 (1963).

[77] W. Brackman u. E. Havinga, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 74, 937, 1021, 1070, 1100, 1107 (1955); E. Talman, Dissertation, Universität Leiden 1961.

[78] C. E. M. Pugh u. H. S. Raper, Biochem. J. 21, 1370 (1927); J. Neumann, G. Legrand, G. Lehonge u. J. Lavollay, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 252, 309 (1963).

[79] K. Ley, Angew. Chem. 70, 74 (1958).

[80] H. S. Blanchard, J. org. Chemistry 25, 264 (1960).

[81] H. R. Gersmann u. A. F. Bickel, J. chem. Soc. (London) 1959, 2711; 1962, 2356.

ihre Potential durch eine Titration des Phenols mit dem Oxydationsmittel erfassen könnte. Hier kann man sich halbquantitativ mit der Fieserschen Methode [82] helfen, indem man mit verschiedenen Oxydationsmitteln bekannten Redoxpotentials probiert, welches gerade nicht mehr ausreicht, um das Phenol unter festgesetzten Bedingungen zu oxydieren. Diese „kritischen Potentiale“ sind nicht genau, gestatten aber eine gute Orientierung in der „Spannungsreihe“ der Phenole [5, 83]. Da zwischen den empirisch bestimmten kritischen Potentialen und den theoretisch nach der LCAO-MO-Methode berechneten Energien der obersten besetzten Orbitale der Phenole eine lineare Beziehung besteht, dürfte in allen Fällen im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ein Elektron aus dem obersten besetzten Zustand abgegeben werden [84]. Je höher das Redoxpotential des Oxydationsmittels [96] über dem des Phenols liegt, desto schneller sollte die Oxydation erfolgen (vgl. [84a]).

Andererseits werden bei der Polarographie vieler irreversibel oxydierbarer Phenole Stufen erhalten [85, 86], denen „relative Oxydationspotentiale“ entsprechen. Da sich die an reversiblen Systemen, z. B. Chinone/Hydrochinone, gewonnenen Halbstufenpotentiale mindestens in der Reihenfolge mit den exakten Redoxpotentialen vergleichen lassen [87], sollten auch bei irreversiblen Phenol-Oxydationen die relativen Oxydationspotentiale als Maß für die Oxydierbarkeit eines Phenols dienen können (Abb. 1).

Qualitative und quantitative Daten für die Oxydationsgeschwindigkeit einiger Phenole mit Diphenyl-pikrylhydrazyl [97] und Perjodsäure [88] zeigen, daß einwer-

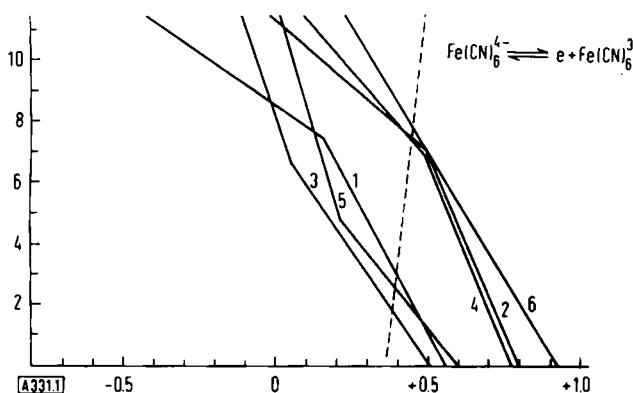


Abb. 1. Abhängigkeit der relativen Oxydationspotentiale einiger Phenole vom pH-Wert [85, 86].
 1: Hydrochinon 4: Phloroglucin
 2: Resorcin 5: Brenzkatechin
 3: Pyrogallol 6: Phenol
 Ordinate: pH-Wert
 Abszisse: relatives Oxydationspotential [V].

- [82] L. F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. 52, 4915, 5204 (1930).
- [83] N. S. Hush, J. chem. Soc. (London) 1953, 2375.
- [84] T. Fuono, T. Lee u. H. Eyring, J. physik. Chem. 63, 1940 (1959).
- [84a] O. Dimroth, Angew. Chem. 46, 571 (1933).
- [85] G. E. Penketh, J. appl. Chem. 7, 512 (1957).
- [86] Herrn Dr. H. Berg, Jena, sei für die polarographische Bestimmung weiterer Verbindungen gedankt. Über die Polarographie stabiler Phenoxyle vgl. F. W. Steuber, Dissertation, Universität Marburg, 1963.
- [87] H. Musso, K. Figge u. D. Becker, Chem. Ber. 94, 1107 (1961).
- [88] J. P. Feiser, M. A. Smith u. B. R. Willeford, J. org. Chemistry 24, 90 (1959).

tige Phenole und Resorcin viel langsamer reagieren als Hydrochinon und Brenzkatechin [89], und daß die Reaktionsgeschwindigkeit beim Phenol mit steigender Alkyl-Substitution zunimmt [90]. Auch bei der Oxydation mit Luftsauerstoff in wäßriger alkoholischer Lauge ergibt

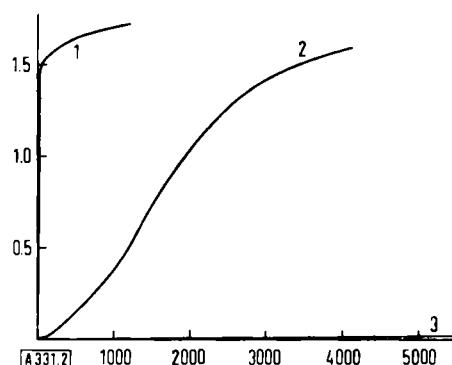


Abb. 2. Geschwindigkeit der Autoxidation von Phenolen in Methanol/Wasser (1:1) bei pH = 13.
 Die Kurve für Hydroxyhydrochinon fällt mit der Ordinate zusammen.
 Kurve 1: Hydrochinon und Brenzkatechin
 Kurve 2: Resorcin
 Kurve 3: 2,3,5-Trimethylphenol.
 Die Kurve für Phenol fällt mit der Abszisse zusammen.
 Ordinate: Sauerstoffaufnahme [Mol O2].
 Abszisse: Zeit [min].

sich das gleiche Bild (Abb. 2) [91]. Bei der Autoxidation alkylsubstituierter Hydrochinone in wäßrigen alkoholischen Puffern gleicher Phenolat-Konzentration besteht ein linearer Zusammenhang zwischen Redoxpotential und dem Logarithmus der Halbwertszeit der Sauerstoffaufnahme [91] (Abb. 3).

Redoxpotential und Stabilität eines Phenoxyls sind entscheidend für seine Wirksamkeit als Inhibitor bei Autoxidationen [85, 86, 92]. 2,6-Di-tert.butyl-4-methylphenol ist daher besonders geeignet [93].

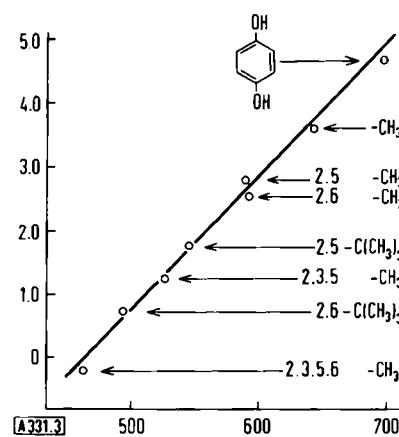
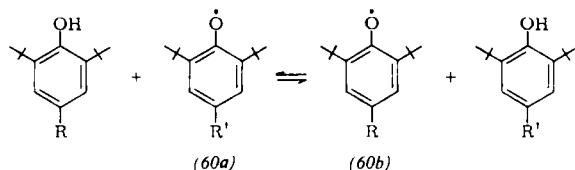


Abb. 3. Abhängigkeit der Halbwertszeit der Autoxidation alkylsubstituierter Hydrochinone vom Redoxpotential bei pH = pK2 - 3,8.
 Ordinate: $\log t_{1/2}$ ($t_{1/2}$ in min)
 Abszisse: Redoxpotential E_0 [mV].

- [89] P. Venker u. H. Herzmüller, Naturwissenschaften 47, 133 (1960).
- [90] J. C. McGowan u. T. Powell, J. chem. Soc. (London) 1961, 2160.
- [91] H. Musso u. H. Franke, unveröffentlicht.
- [92] J. L. Bolland u. P. ten Have, Discuss. Faraday Soc. 2, 252 (1947); vgl. auch K. U. Ingold u. J. A. Howard, Nature (London) 195, 280 (1962).
- [93] W. A. Waters, Progr. org. Chem. 5, 21 (1961).

Ein Blick auf Abbildung 1 zeigt, daß die Oxydation z.B. von Brenzkatechin mit Kalium-eisen(III)-cyanid in alkalischer Lösung ohne weiteres möglich ist. Selbst wenn das Potential des Oxydationsmittels um 0,1 Volt niedriger liegt als das Potential des Phenols, findet eine Oxydation statt, sofern das gebildete Phenoxyl rasch aus dem Gleichgewicht entfernt wird (z.B. durch Dimerisierung).

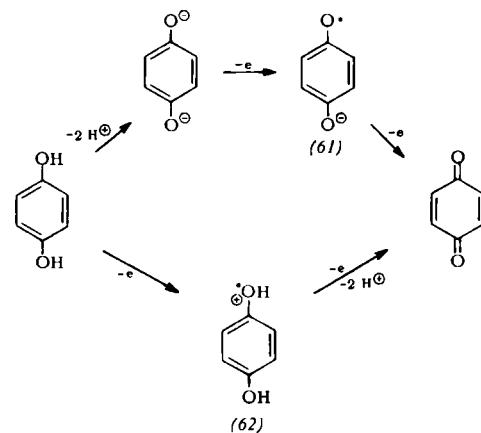
Es sei erwähnt, daß versucht worden ist, die Lage des Gleichgewichts zwischen verschiedenen stabilen Phenoxylen, z. B. (60a) und (60b), und daraus ihre Redoxpotentiale zu bestimmen [94], und daß die Geschwindigkeitskonstante des



Wasserstoffaustausches für $R = R' = \text{tert.Butyl}$ aus der Linienbreite im NMR-Spektrum in Tetrachlorkohlenstoff zu $k = 300 \text{ (Mol}\cdot\text{sec})^{-1}$ bestimmt worden ist. Aus der Temperaturabhängigkeit ergibt sich eine Aktivierungsenergie von nur 1 kcal/Mol [95].

V. Oxydation von Hydrochinon-, Brenzkatechin- und Pyrogallol-Derivaten

Bei der Oxydation von Hydrochinon- und Brenzkatechin-Derivaten entstehen mit allen Oxydationsmitteln zuerst die p- bzw. o-Chinone, die dann je nach den Reaktionsbedingungen isoliert werden können oder schnell



mit nucleophilen Partnern weiterreagieren; huminsäureartige Polymere sind meist die Endprodukte. Auch hier ist der erste Schritt ein Elektronenübergang unter Bil-

[94] C. D. Cook, C. B. Depatie u. E. S. English, J. org. Chemistry 24, 1356 (1959); vgl. auch [85] u. K. I. Kraft, Dissertation, Universität Marburg, 1963.

[95] R. W. Kreilick u. S. J. Weissman, J. Amer. chem. Soc. 84, 306 (1962).

[96] Eine Übersicht über die Redoxpotentiale einiger Oxydationsmittel findet man in F. Seel: Grundlagen der analytischen Chemie in wäßrigen Systemen. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1955.

[97] E. A. Braude, A. G. Brook u. R. P. Linstead, J. chem. Soc. (London) 1954, 3574, schätzen das Redoxpotential des Diphenyl-pikrylhydrazyls auf 1,20 V bei pH = 0.

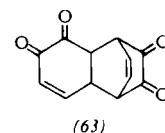
dung des Semichinons, das in stark alkalischer Lösung als symmetrisches, mesomeriestabilisiertes Anion (61), in stark saurer Lösung als Kation (62) so langlebig ist, daß man es durch Titration [98], spektroskopisch [99, 100] oder durch Messung der Elektronenspinresonanz [101] nachweisen kann.

Die Einstellung des Gleichgewichts

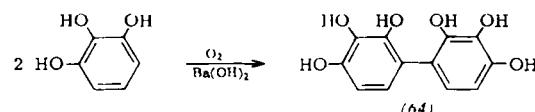


erfolgt mit $k = 2,6 \cdot 10^8 \text{ (Mol}\cdot\text{sec})^{-1}$ sehr schnell, die Weiterreaktion zum Hydroxy-hydrochinon mit $k = 2,3$ wesentlich langsamer [99]. Im Fall des 2,4-Di-tert.butyl-brenzkatechins konnten das Li-, Na- und K-Salz des Semichinonradikal-Anions als Ätherat kristallisiert erhalten werden [102].

Für die préparative Darstellung empfindlicher o-Chinone aus Brenzkatechinen eignet sich neben der Silberoxyd-Methode von Willstätter und der Teuber-Oxydation auch die Oxydation mit Tetrachlor-o-chinon [103], weil hierbei kein Wasser entsteht.



Die dimeren o-Chinone wurden als Dienaddukte (63) erkannt [104]. Über den Mechanismus der Oxydation von Brenzkatechin zu cis-cis-Muconsäure vgl. [105]. Auch o-Diphenochinone lassen sich darstellen [106].



Aus Pyrogallol [107] oder Gallussäureester [108] kann man eine Biphenyl-Verknüpfung, z.B. zu (64), bekommen, wobei es sich um die Addition eines Pyrogallol-Anions an eine Hydroxy-o-chinon-Molekel handeln dürfte.

[98] L. Michaelis, M. P. Schubert u. S. Granick, J. Amer. chem. Soc. 61, 1981 (1939).

[99] H. Diebler, M. Eigen u. P. Matthies, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 65, 634 (1961); M. Eigen u. P. Matthies, Chem. Ber. 94, 3309 (1960).

[100] W. Flraig u. J. Ch. Salfeld, Naturwissenschaften 47, 516 (1960).

[101] Zusammenfassung bei A. Carrington, Quart. Rev. 17, 67 (1963).

[102] K. Ley u. E. Müller, Angew. Chem. 70, 469 (1958).

[103] L. Horner u. W. Dürkheimer, Z. Naturforsch. 14b, 741 (1959).

[104] L. Horner u. K. Sturm, Liebigs Ann. Chem. 597, 1 (1955); B. Witkop, J. org. Chemistry 22, 1477 (1957); J. Harley-Mason u. A. H. Laird, J. chem. Soc. (London) 1958, 1718.

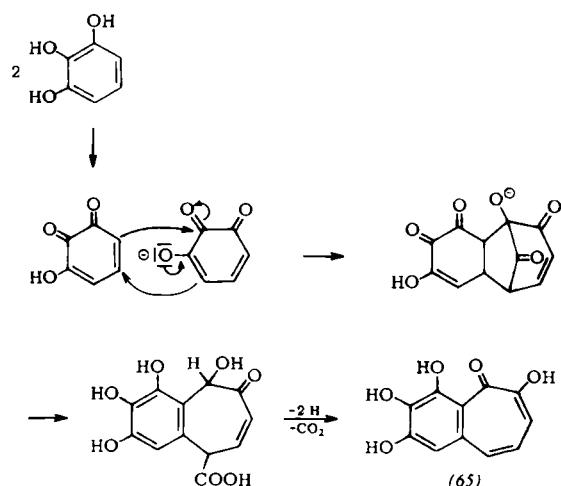
[105] A. A. Patchett u. B. Witkop, J. org. Chemistry 22, 1477 (1957); O. Hayaishi, A. A. Patchett u. B. Witkop, Liebigs Ann. Chem. 608, 158 (1957).

[106] D. Schulte-Frohlinde u. F. Erhardt, Angew. Chem. 74, 116 (1962).

[107] C. Harries, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 2954 (1902); H. Erdtman, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. A 143, 196 (1933).

[108] J. Herzig, J. Pollak u. M. v. Bronnek, Mh. Chem. 29, 277 (1908); H. Erdtman, Svensk. kem. Tidskr. 47, 230 (1935); G. Pastuska, Naturwissenschaften 48, 457 (1961); O. Th. Schmidt u. W. Mayer, Angew. Chem. 68, 103 (1956).

Die Bildung des Purpurogallins (65) aus Pyrogallol mit Kaliumjodat konnte im Sinne des Schemas 1 erklärt werden [109, 110].



Schema 1. Bildung von Purpurogallin aus Pyrogallol.

VI. Oxydation von Resorcin-Derivaten

Die Oxydation von Resorcin-Derivaten ist im Zusammenhang mit den aus Orcin entstehenden Orcein- und Lackmusfarbstoffen schon früher studiert worden. Die Konstitution der Produkte und der Bildungsmechanismus konnten jedoch erst kürzlich geklärt werden [111].

Da Resorcin bei Entzug von zwei Elektronen zunächst keine o- oder p-chinoiden Produkte bilden kann, verhält es sich beim ersten Oxydationsschritt wie ein Mono-phenol, dessen Potential durch die zweite Hydroxygruppe erniedrigt ist.

Bei der Oxydation von Orcin (66) mit Kalium-eisen(III)-cyanid in alkalischer Lösung, mit Bleidioxyd in Benzol oder bei der Dehydrierung mit Benzophenon im Licht, entsteht ein Gemisch von Polymeren, z. B. (69), in dem das Dimere (68) nur zu wenigen Prozent vorhanden ist. Die Bildung von (68) kann als Beweis für das Auftreten des Radikals (67) angesehen werden. Beim Kochen mit Natrium in Pyridin werden die Polymeren teilweise in (66) und (68) gespalten, was anzeigt, daß im Polymeren (69) auch Ätherbindungen vorhanden sind. Produkte, in denen die Verknüpfungsstelle der Ringe zwischen den OH-Gruppen liegt, konnten nicht nachgewiesen werden [112].

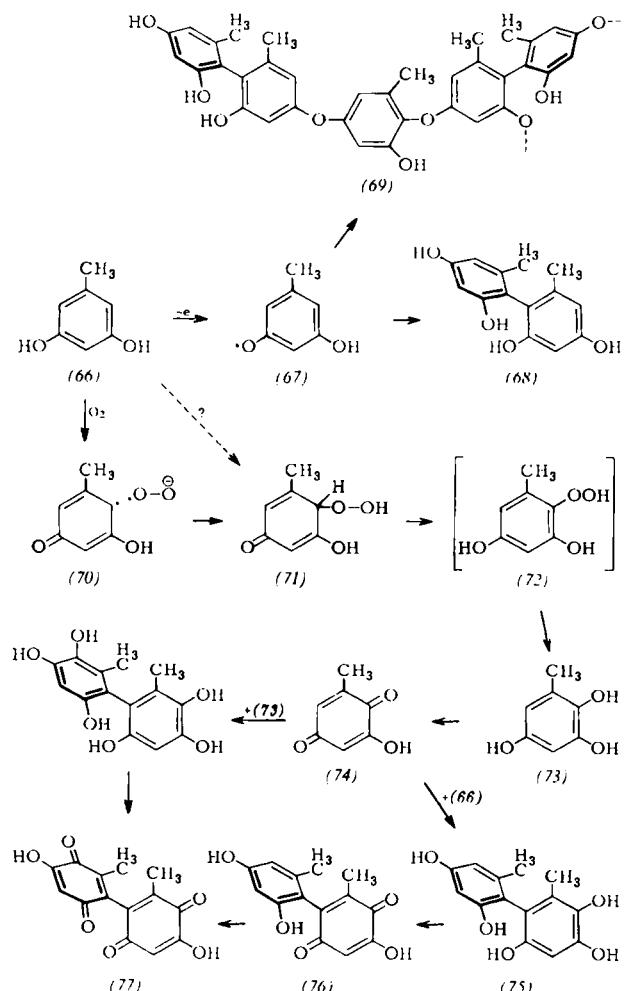
Die Oxydation von Orcin (66) mit Sauerstoff liefert ein Gemisch aus dem dimeren Monochinon (76) [über 50 %] und dem dimeren Dichinon (77) [65].

Der im Schema 2 formulierte Reaktionsverlauf wird durch folgende Argumente gestützt: Der elektrophile Angriff des Sauerstoffs auf das Orcin-Anion ist geschwindigkeitsbestim-

mend, denn spektroskopisch erkennt man während der Autoxydation nur die Endprodukte. Ob im ersten Schritt ein Elektronenpaar unter Bildung des Chinol-hydroperoxyds (71) zum Sauerstoff übertritt, oder zuerst nur ein Elektron seinen Platz wechselt, wobei das Radikalpaar (70) entstehen müßte, ist nicht entschieden [113]. Freie Orcin-Radikale (67) können nicht als Zwischenprodukt auftreten, denn das Dimer (68) läßt sich in keiner Phase der Reaktion in der Lösung nachweisen. (68) reagiert mit Sauerstoff ebenso schnell wie Orcin (66), und dieses kann bis zum Abklingen der Sauerstoffaufnahme leicht chromatographisch erkannt werden. Setzt man während der Reaktion Kalium-eisen(III)-cyanid zu, so findet man (68) in der Lösung und die Sauerstoffaufnahme steigt nicht an. Die Orcin-Radikale (67) reagieren also schneller mit ihresgleichen oder mit Orcin (66) zum Dimeren (68) als mit Sauerstoff.

Da die Geschwindigkeit der Autoxydation des Orcins etwa seinem relativen Oxydationspotential entspricht, kann man annehmen, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei allen Phenol-Oxydationen übereinstimmt, und auch hier zuerst nur ein Elektron vom Sauerstoff aufgenommen wird [114]. Der zweite Elektronenübergang im Radikalpaar (70) muß schnell erfolgen, bevor das Radikal (67) frei wird und zu (68) dimerisieren kann.

Die nicht direkt nachweisbare Chinol-hydroperoxyd-Stufe (71) wird durch die Bildung des recht stabilen Hydroper-



Schema 2. Produkte, die bei der Oxydation des Orcins (66) entstehen.

[109] J. C. Salfeld, Angew. Chem. 69, 723 (1957).

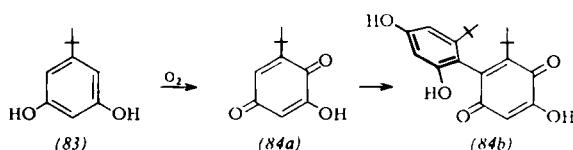
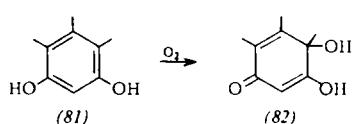
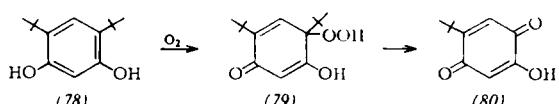
[110] L. Horner u. W. Dürkheimer, Z. Naturforsch. 14b, 744 (1959); L. Horner, K. H. Weber u. W. Dürkheimer, Chem. Ber. 94, 2881 (1961).

[111] Zusammenfassung bei H. Beecken, U. v. Gifycki, E. M. Gottschalk, H. Krämer, D. Maassen, H.-G. Matthies, H. Musso, C. Rathjen u. U. I. Zahorszky, Angew. Chem. 73, 665 (1961).

[112] H. Krämer, Dissertation, Universität Göttingen, 1960.

[113] U. v. Gifycki, Dissertation, Universität Marburg, 1963.

[114] Vgl. die Diskussion um den analogen Mechanismus bei der Autoxydation von Enolationen zu Hydroperoxy-ketonen: E. J. Bailey, D. H. R. Barton, J. Elks u. J. F. Templeton, J. chem. Soc. (London) 1962, 1578; H. R. Gersman, H. J. Nieuwenhuys u. A. F. Bickel, Proc. chem. Soc. (London) 1962, 279; G. A. Russell, E. G. Janzen, H. D. Becker u. F. J. Smentowski, J. Amer. chem. Soc. 84, 2652 (1962).



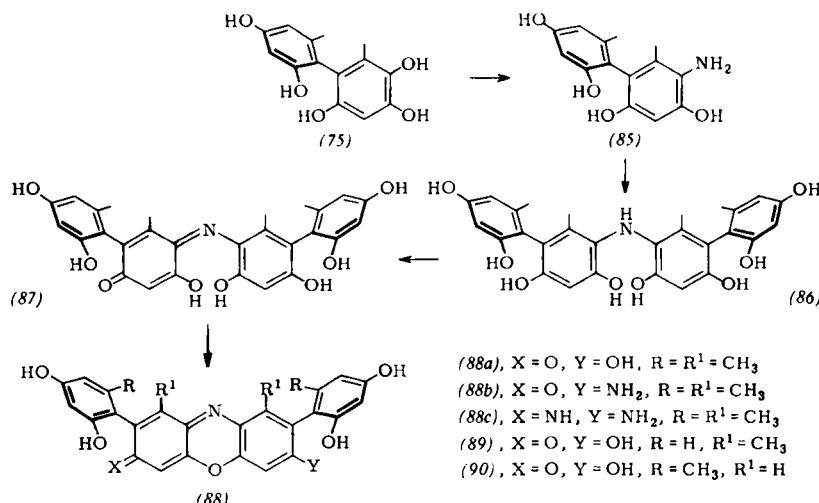
oxyds (57) und durch folgende Reaktionen wahrscheinlich gemacht: Bei der Oxydation von 4.6-Di-tert.butyl-resorcin (78) mit Luft bei -20°C isoliert man in guter Ausbeute das zu (71) analoge Hydroperoxyd (79) [115], das sich thermisch zu tert.Butyl-hydroxychinon (80), Isobutenen und anderen Produkten zersetzt. Ob im Falle des Orcins auch die Zwischenstufen (72) und (73) auftreten, ist nicht geklärt.

Bei der Autoxydation von 4.5.6-Trimethylresorcin (81) wurde nur das Chinol (82) in 60-proz. Ausbeute gefaßt [116]. Bei der Autoxydation von 5-tert.Butyl-resorcin (83) ist die Biphenyl-Verknüpfung zu (84b) sterisch so verlangsamt, daß man das monomere Chinon (84a) isolieren kann [117]. Bei der Orcin-Oxydation erfolgt die Biphenyl-Verknüpfung durch Addition des Orcin-Anions an das Hydroxychinon (74) [118]. Das dimere Dichinon (77) entsteht sowohl durch Weiteroxydation des Monochinons (76), wie durch Addition von (73) an (74) [113].

Bei der Autoxydation von Resorcin-Derivaten in Gegenwart von Ammoniak entstehen die Orcein- und Lackmusfarbstoffe. Das sind Gemische aus 7-Hydroxy- und 7-Aminophenoxyazonen und 7-Aminophenoxyazine vom Typ (88) [111]. Das Ammoniak greift in die Autoxydation der Resorcin-Derivate auf der Hydroxy-hydrochinon-Stufe (75) ein, indem es eine Hydroxygruppe zu (85) und (86) ersetzt [120]. Sobald das Diphenylamin-Derivat (86) zum Indophenol (87) oxydiert worden ist, kann der Ringschluß zum Orceinfarbstoff (88) erfolgen.

Die Autoxydation von Resorcin [121] und 2.5-Dimethylresorcin [122] verläuft analog. So erhält man aus 2.4.5.2'.4'-Pentahydroxy-6.6'-dimethylbiphenyl (75) in wäßrigem Ammoniak bei anschließender Belüftung β - und γ -Hydroxyorcein (88a) mit 33 % Ausbeute. Die Autoxydation von 2-Aminoorecin in Gegenwart von Resorcin in wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und die Autoxydation von Hydroxyhydrochinon in ammonikalischer Orcin-Lösung führen zu den in bezug auf die Methylgruppen isomeren aus Resorcin und Orcin gemischten Orceinen (89) und (90) in 19- bzw. 25-proz. Ausbeute. Die Synthesen von (89) und (90) zeigen, daß Hydroxy-hydrochinone viel schneller zum Chinon oxydiert werden und die Addition des Resorcins, der Einbau des Stickstoffs und der Ringschluß ebenfalls schneller erfolgen als die Bildung der ungemischten Orceine durch Oxydation von Resorcin oder Orcin [120] (vgl. auch Abb. 2). Der Einbau des zweiten und dritten Stickstoffatoms in die Farbstoffe (88b) und (88c) erfolgt ebenfalls auf den Hydroxychinonstufen (75) und (85) [120].

Auch über eine offenbar radikalisch verlaufende Substitution einer Hydroxygruppe in Brenzkatechin- und Pyrogallol-Derivaten durch Amine in Gegenwart von Luft ist kürzlich berichtet worden [123].



Es sei erwähnt, daß Hydroxychinon und Brenzkatechine enzymatisch leicht oxydiert werden, daß aber Resorcin- und Phloroglucin-Derivate durch Tyrosinase nicht angegriffen werden [78]. Resorcin und Phloroglucin hemmen die Oxydation von p-Kresol mit einer Phenol-Oxydase aus Kartoffeln [119].

[115] H. Musso u. D. Maassen, unveröffentlicht.

[116] H. Musso, D. Maassen u. D. Bormann, Chem. Ber. 95, 2837 (1962).

[117] H. Musso u. D. Bormann, unveröffentlicht.

[118] Die in [111] diskutierte Ansicht über den Verknüpfungsmechanismus ist überholt, denn eine Nacharbeitung der Versuche ergab jetzt wesentlich höhere Ausbeuten an den dimeren Mono- und Dichinonen.

[119] G. Schneider u. S. Schmidt, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 315, 20 (1959).

VII. Addition von Phenolen an Chinone

Trägt man Hydroxychinone (91) in die alkalische Lösung eines Resorcin-Derivates ein, oder oxydiert man Hydroxyhydrochinone in Gegenwart von Resorcin-Anionen mit Sauerstoff, so erhält man Hydroxyaryl-hydroxychinone (92) in teilweise sehr guten Ausbeuten (Tabelle 1).

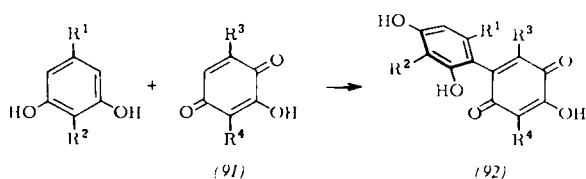
[120] U. I. Záhorszky, Dissertation, Universität Marburg, 1963.

[121] H. Musso, D. Maassen, U. I. Záhorszky u. I. Seeger, Chem. Ber. 96, 1579 (1963).

[122] H. Musso u. C. Rathjen, Chem. Ber. 96, 1593 (1963).

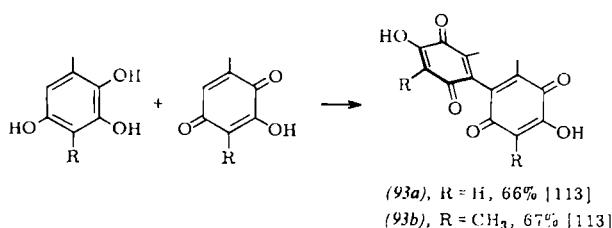
[123] K. Ley, Angew. Chem. 74, 871 (1962).

Tabelle 1. Ausbeuten an Hydroxyaryl-hydroxychinonen (92).



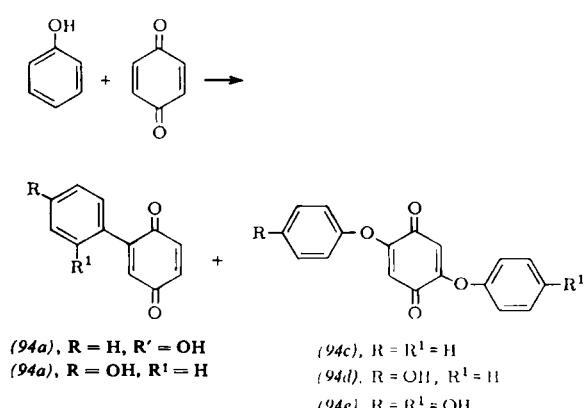
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	(92) [%]	Lit.
H	H	H	H	21	[120]
CH ₃	H	H	H	11	[120]
H	H	CH ₃	H	28	[120]
CH ₃	H	CH ₃	H	92,5	[113]
C(CH ₃) ₃	H	C(CH ₃) ₃	H	32,5	[117]
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	90	[113]

Aus Hydroxychinonen und Hydroxy-hydrochinonen entstehen Hydroxy-dichinone (93).



Bei der Addition von Phenol an Benzochinon treten komplizierte Gemische auf, aus denen chromatographisch dimere und trimere Verbindungen (94a) bis (94e) neben Polymeren und Hydrochinon isoliert und durch Vergleich mit authentischen Proben identifiziert werden konnten [113]. Die Ausbeuten zeigt Tabelle 2. Wendet man Phenolat in Benzol oder Dioxan an, so bilden sich nur Polymere und Hydrochinon. Phenolat in Dimethylformamid/Dimethylsulfoxid liefert (94e).

Tabelle 2. Ausbeute bei der Reaktion von p-Benzochinon mit Phenol unter verschiedenen Bedingungen.

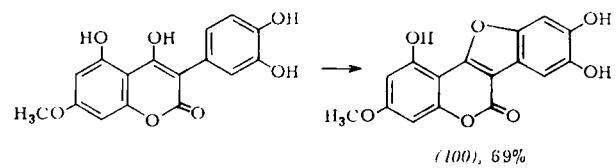
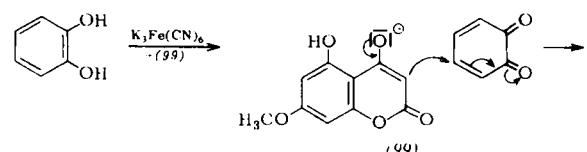
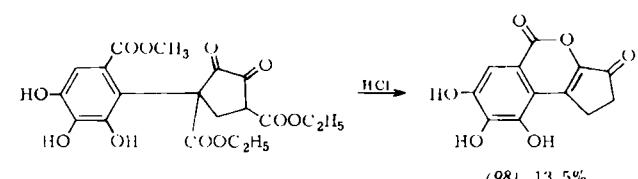
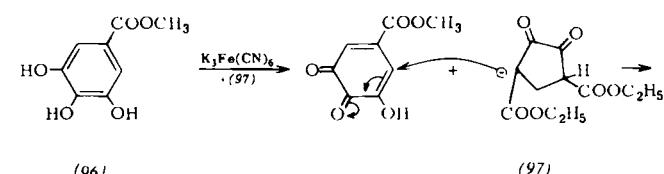
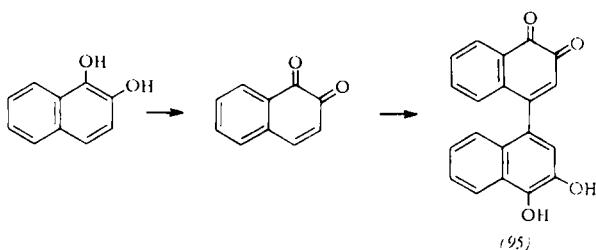


Bedingungen	Ausbeute [%] an			
	(94a)	(94b)	(94c)	(94d)
pH = 10	—	4	—	0,5
pH = 7	4	8	5	3
20-proz. H ₂ SO ₄	20	2	—	—
BF ₃ /Äther	16	7	—	—

Es fällt auf, daß Phenole – im Gegensatz zu Thiophenol und Anilin – das Chinon bevorzugt mit der o- oder p-Stellung substituieren. Nur in neutraler Lösung gewinnt die Reaktion

über den Phenoxy-Sauerstoff an Bedeutung. Diese Versuche sind für die Konstitution der synthetischen Huminsäure von Interesse, die man durch Oxydation von Hydrochinon erhält. Sie zeigen, daß bei der Reaktion von Phenolen mit Chinonen besonders in neutraler Lösung auch Ätherbrücken gebildet werden [124].

Es hat sich bei der Addition von nucleophilen Reagenzien an empfindliche Chinone bewährt, die Hydrochinone in Gegenwart des Addenden zu oxydieren. Beispiele sind die Synthese des Dinaphthyl-chinons (95) [125] sowie des Brevifolins (98) [126] und Wedelolactons (100) [127] durch Addition der Anionen (97) bzw. (99) an das o-Chinon des Gallussäureesters (96) bzw. an o-Benzochinon. Die o-Chinone werden in der Reaktionslösung durch Oxydation mit Kalium-eisen(III)-cyanid hergestellt.



Nach diesem Schema wird man alle, auch intramolekulare C–C-Verknüpfungen bei der Oxydation von solchen Phenolen erklären müssen, in denen ein Rest eine o- oder p-Hydrochinon-Struktur besitzt.

[124] Vgl. W. Eller, Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 1473 (1920); H. Erdtman, Z. Pflanzenernähr., Düng., Bodenkunde 69, 38 (1955); W. Ziechmann, Naturwissenschaften 48, 456 (1961).

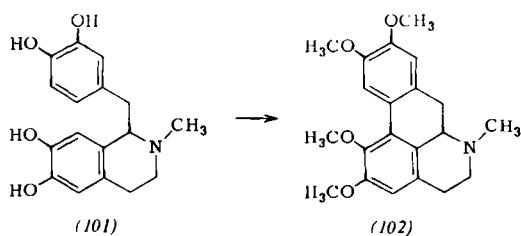
[125] F. Strauß, O. Bernoulli u. P. Mautner, Liebigs Ann. Chem. 444, 165 (1925).

[126] H. W. Wanlick, Chem. Ber. 92, 3006 (1959).

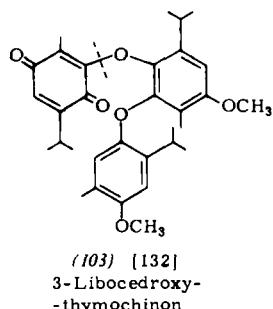
[127] H. W. Wanlick, R. Gritzky u. H. Heidepriem, Chem. Ber. 96, 305 (1963).

VIII. Synthese von Naturstoffen

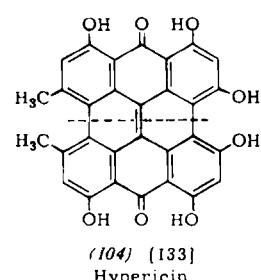
Bereits 1911 hat *Gadamer* [128] die Biosynthese des Glaucins (102) durch eine Dehydrierung des Laudanosolins (101) in der Pflanzenzelle zu erklären versucht.



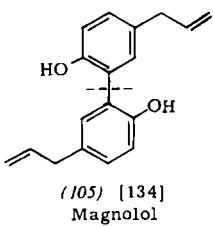
Diese Vorstellung wurde später von *Robinson* [129] und *Schöpf* [130] im Hinblick auf die Synthese des Morphins zu Hilfe genommen. Vor einigen Jahren zeigten *Erdtman* und *Wachtmeister* [2] sowie *Barton* und *Cohen* [1] zahlreiche Möglichkeiten, nach denen die Biosynthese von Alkaloiden, Flechtenstoffen und Stoffwechselprodukten von Mikroorganismen durch eine Phenol-Oxydation in der Zelle gedeutet werden kann. Obwohl der Nachweis außerordentlich schwierig ist, daß die lebende Zelle



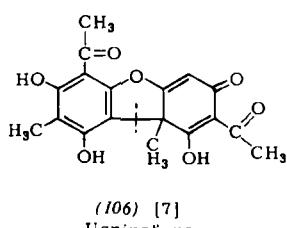
(103) [132]
3-Libocedroxy-
-thymochinon



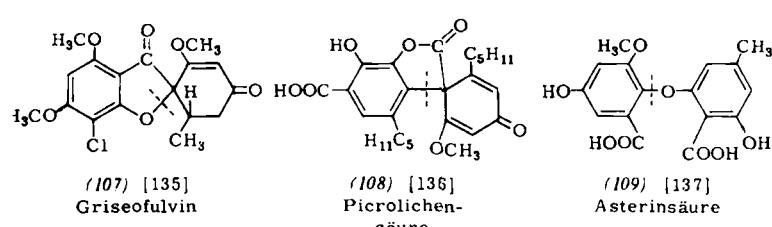
(104) [133]
Hypericin



(105) [134]
Magnolol



(106) [7]
Usninsäure



[128] J. Gadamer, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 249, 498 (1911).

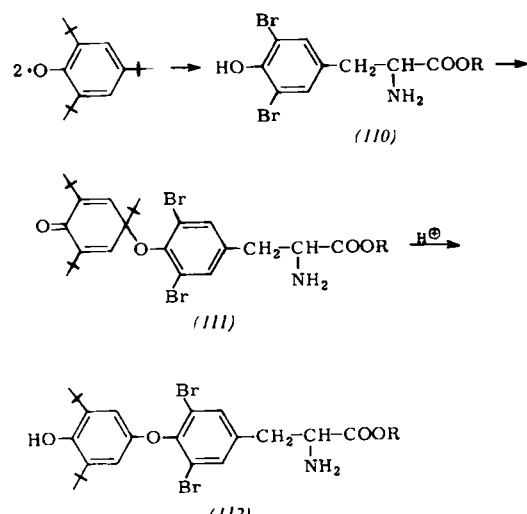
[129] R. Robinson u. S. Sugasawa, J. chem. Soc. (London) 1931, 3163; 1936, 1079.

[130] C. Schöpf u. K. Tiefelder, Liebigs Ann. Chem. 497, 22, 47, 59 (1932).

[131] Zusammenfassung bei E. E. v. Tamelen, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 19, 224 (1961); J. R. Lewis, Chem. and Ind. 1962, 159.

wirklich diesen Syntheseweg beschreitet, ist es in den letzten Jahren möglich gewesen, viele komplizierte Naturstoffe oder nahe verwandte Verbindungen durch Phenol-Oxydation darzustellen [131]. Dabei haben sich als Oxydationsmittel Eisen(III)-chlorid und Kalium-eisen(III)-cyanid in wäßriger Lösung sowie Mangan-dioxyd und Bleidioxyd in Benzol und Chloroform besonders bewährt. In den Formeln (103) bis (109) werden die durch Phenol-Oxydation geknüpften Bindungen durch gestrichelte Linien markiert. Weitere Beispiele sind das Podototarin [138], Geodin [135], Geodoxin [139] und Diploicin [140].

Modellversuche zur Biosynthese des Thyroxins zeigten, daß es möglich ist, durch Reaktion des Tri-tert.butylphenoxyls mit Dibromtyrosin (110) zum Chinol (111) zu kommen, das durch Säure-Katalyse in das Thyroxin-Analoge (112) und Isobutylen zerfällt [141].



Auf die zahlreichen Oxydationsprodukte des Coniferyalkohols und ihre Bedeutung bei der Aufklärung von Konstitution und Bildungsweise des Lignins sei nicht näher eingegangen, da *Freudenberg* [142] kürzlich darüber zusammenfassend

[132] E. Zavarin, J. org. Chemistry 23, 1198 (1958).

[133] H. Brockmann, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 14, 141 (1957).

[134] J. Runeberg, Acta chem. scand. 12, 188 (1958).

[135] A. J. Scott, Proc. chem. Soc. (London) 1958, 195; A. C. Day, J. Nabney u. A. J. Scott, J. chem. Soc. (London) 1961, 4067; C. H. Kuo, R. D. Hoffsommer, H. L. Slates, D. Taub u. N. L. Wendler, Chem. and Ind. 1960, 1627; D. Taub u. N. L. Wendler, Angew. Chem. 74, 586 (1962).

[136] T. A. Davidson u. A. J. Scott, Proc. chem. Soc. (London) 1960, 390.

[137] R. F. Curtis, C. H. Hassell, D. W. Jones u. T. W. Williams, J. chem. Soc. (London) 1960, 4838.

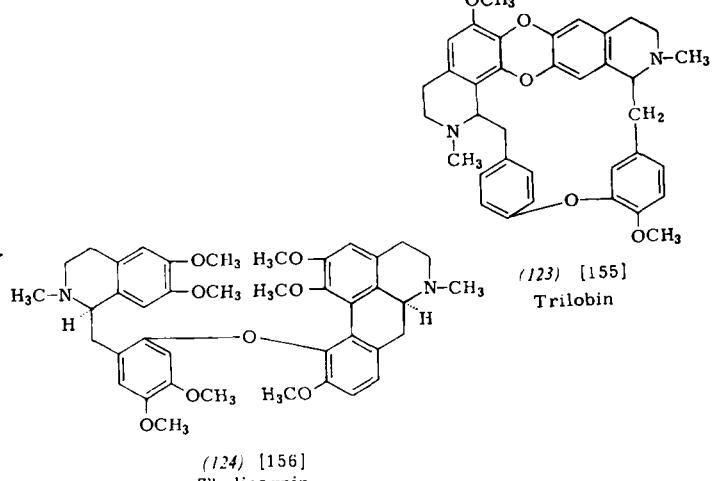
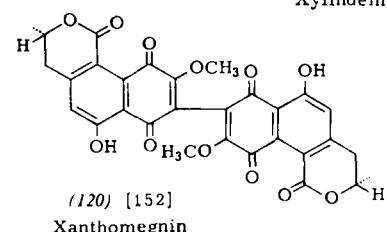
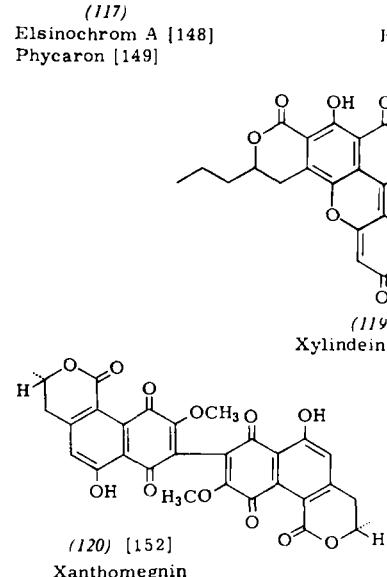
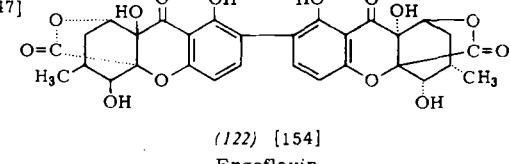
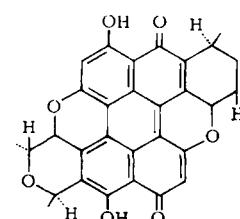
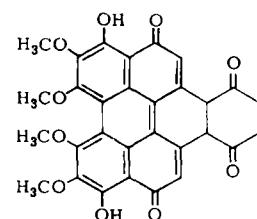
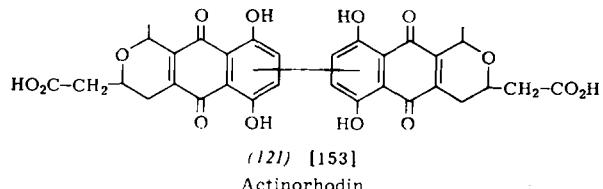
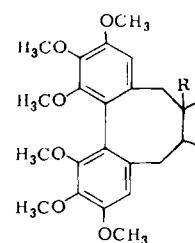
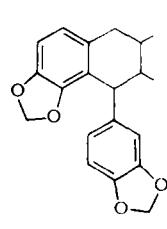
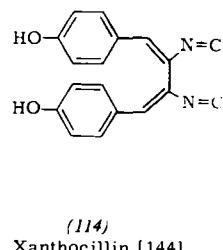
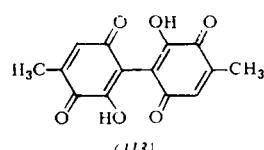
[138] S. M. Bocks u. R. C. Cambie, Proc. chem. Soc. (London) 1963, 143; S. M. Bocks, R. C. Cambie u. T. Takahashi, Tetrahedron 19, 1109 (1963); C. P. Falshaw, A. W. Johnson u. T. J. King, Chem. and Ind. 1963, 451.

[139] C. H. Hassall u. J. R. Lewis, J. chem. Soc. (London) 1961, 2312.

[140] C. J. Brown, D. E. Clark, W. D. Ollis u. P. L. Veal, Proc. chem. Soc. (London) 1960, 393.

[141] T. Matsuura u. H. J. Cahnmann, J. Amer. chem. Soc. 82, 2050, 2055 (1960); T. Matsuura u. A. Nishinaga, J. org. Chemistry 27, 3072 (1962); T. Matsuura, A. Nishinaga u. H. J. Cahnmann, ibid. 27, 3620 (1962).

[142] K. Freudenberg, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 20, 41 (1962); K. Freudenberg u. H. Geiger, Chem. Ber. 96, 1265 (1963).



berichtet hat. Über die Synthese von Alkaloiden durch Phenol-Oxydation siehe [143].

Es sei nicht verheimlicht, daß in manchen Fällen die Oxydation der postulierten Vorstufe nicht zum Naturstoff führt. So entsteht bei der Autoxydation des Orcins in alkalischer Lösung zu den Chinonen (76) und (77) keine Spur Phoenicin (113) [65].

IX. Schluß

Aus der vorliegenden Übersicht erkennt man, daß die Interessen aus sehr verschiedenen Gebieten der organischen Chemie bei der Phenol-Oxydation zusammen treffen. Besonders das Studium der stabileren Phenoxyde hat zum Verständnis dieser Reaktion wesentlich beigetragen, wenn auch viele Details in

den Mechanismen und in der Elektronenstruktur freier Phenoxyde noch ungeklärt sind. Ungeachtet dessen wird es auch in Zukunft möglich sein, viele interessante Verbindungen durch Oxydation von Phenolen zu erhalten,

Eingegangen am 26. Juli 1963 [A 331]

[143] B. Franck, Angew. Chem. 75, 957 (1963); vgl. A. R. Battersby, Proc. chem. Soc. (London) 1963, 189; A. R. Battersby, R. Binks, D. M. Foulkes, R. J. Francis, D. J. McCaldin u. H. Ruzum, ibid. 1963, 203; D. H. R. Barton, G. W. Kirby, W. Stieglich u. G. M. Thomas, ibid. 1963, 203.

[144] I. Hagedorn u. U. Eholzer, Angew. Chem. 74, 215 (1962).

[145] R. Stevenson, Chem. and Ind. 1962, 270; N. S. Bhacca u.

R. Stevenson, J. org. Chemistry 28, 1638 (1963).

[146] N. K. Kochefkov, A. Khorlin, O. S. Chizhov u. V. I. Sechenko, Tetrahedron Letters 1961, 730.

[147] N. K. Kochefkov, A. Khorlin u. O. S. Chizhov, Tetrahedron Letters 1962, 361.

[148] T. J. Batterham u. U. Weiss, Proc. chem. Soc. (London) 1963, 89.

[149] W. H. L. Hakeng, H. Copier u. C. A. Salemink, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 82, 322 (1963).

[150] A. R. Todd, Experientia 18, 433 (1962).

[151] G. M. Blackburn, A. H. Neilson u. A. Todd, Proc. chem. Soc. (London) 1962, 327.

[152] G. Just, W. Day u. F. Blank, Canad. J. Chem. 41, 74 (1963).

[153] H. Brockmann, K. v. d. Merve u. W. Müller, Naturwissenschaften 49, 130, 131 (1962).

[154] J. W. ApSimon, J. A. Corran, N. G. Creasey, K. Y. Sim u. W. B. Whalley, Proc. chem. Soc. (London) 1963, 209; J. D. M. Asher, A. T. McPhail, J. M. Robertson, J. V. Silverton u. G. A. Sim, ibid. 1963, 210.

[155] Y. Inubushi, Tetrahedron Letters 1962, 1133.

[156] S. M. Kupchan u. N. Yokoyama, J. Amer. chem. Soc. 85, 1361 (1963).