

Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie IV [*]

Synthesen mit naszierenden Chinonen

VON PROF. DR. H.-W. WANZLICK

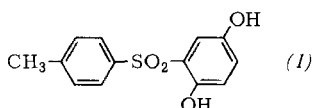
NACH ARBEITEN MIT DIPL.-ING. M. LEHMANN-HORCHLER, DR. S. MOHRMANN,
DIPL.-ING. R. GRITZKY, DIPL.-ING. H. HEIDEPRIEM UND DIPL.-CHEM. B. PANKOW

ORGANISCH-CHEMISCHES INSTITUT DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT BERLIN

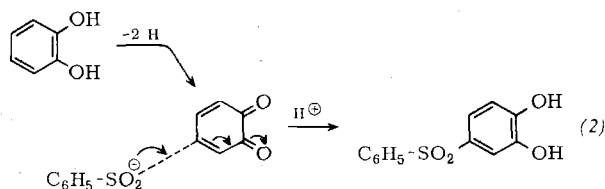
Dehydriert man Brenzcatechin oder andere Chinonbildner in Gegenwart eines nucleophilen Partners, so reagiert dieser – normalerweise unter Michael-Addition – mit dem in situ erzeugten Chinon. Dieses Syntheseprinzip bietet zahlreiche Variationsmöglichkeiten, die zusammenfassend beschrieben werden. Für typische Umsetzungen werden Arbeitsvorschriften angegeben.

1. Einleitung

Vorlesungsversuch: Zu einer Lösung von 1 g p-Benzochinon in 10 ml Eisessig und 50 ml Wasser gibt man in einem Guß die Lösung von 3 g Natrium-p-toluolsulfonat in 50 ml Wasser und 10 ml Eisessig. Aus der nach wenigen Sekunden entfärbten Mischung scheidet sich sofort rein weißes 2,5-Dihydroxy-4'-methyldiphenylsulfon (1)



ab. – Unter dem Eindruck dieser spielend leicht ablaufenden Addition machten O. Hinsberg und A. Himmelschein 1896 einen einfachen Versuch: sie oxydierten Brenzcatechin in Gegenwart von Benzolsulfinsäure und



erhielten das Sulfon (2). Die klare Konzeption dieses – hier modern formulierten – Versuches geht aus ihren Worten [1] hervor:

[*] Die Beiträge der vorangehenden drei Reihen sind gesammelt in drei Bänden im Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., erschienen. Englische Ausgabe: Academic Press, New York, London.

„Benzolsulfinsäure verbindet sich mit Chinonen und Chinonimiden in wäßriger Lösung und bei gewöhnlicher Temperatur äußerst rasch zu Oxy- resp. Aminoderivaten von Sulfonen [2]. Ist im Augenblicke der Entstehung eines wenig beständigen Chinons (oder Chinonimids) Benzolsulfinsäure zugegen, so wird dieses in das entspr. Sulfon umgewandelt und hiermit weiteren Umwandlungen entzogen werden. ... die Entstehung eines Oxy- oder Aminosulfons weist darauf hin, daß das Chinoid, wenn auch nur kurze Zeit, in der Oxydationsflüssigkeit vorhanden war.“

Diese analytische Konzeption enthält ein Syntheseprinzip, von dem hier die Rede sein soll. Die zu behandelnden Synthesen haben folgenden Leitgedanken gemeinsam: Die Dehydrierung von Brenzcatechin oder einem anderen Chinonbildner in Gegenwart eines nucleophilen Partners führt zu einem Produkt, das – normalerweise – durch Michael-Addition des Partners an das in situ erzeugte Chinon gebildet wird.

2. Einfache Beispiele

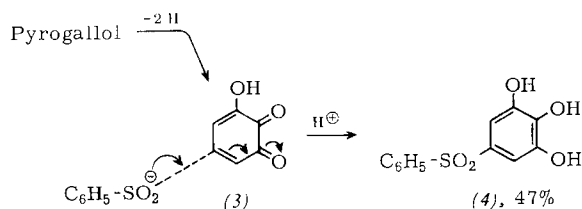
a) Sulfinsäure-, Sulfit- und Thioharnstoff-Addition

Im Verlauf ihrer Arbeiten über den Bildungsmechanismus des Purpurogallins haben L. Horner et al. die zum Sulfon (4) führende Dehydrierung von Pyrogallol in

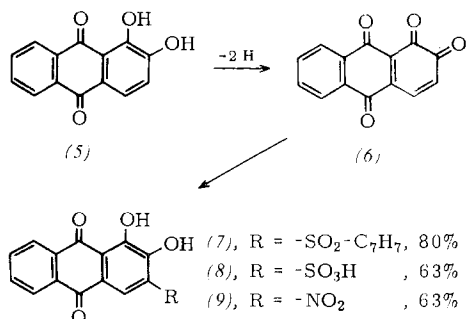
[1] O. Hinsberg u. A. Himmelschein, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 2023 (1896).

[2] O. Hinsberg, Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 3259 (1894); 28, 1315 (1895).

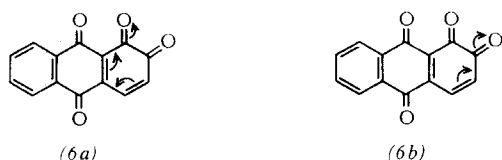
Gegenwart von Benzolsulfinsäure studiert [3, 4]. Die Sulfinsäure addiert sich an das in situ gebildete, in Substanz noch unbekannte 3-Hydroxy-o-benzochinon (3).



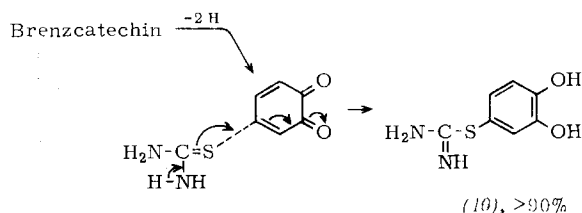
Die Dehydrierung des Alizarins (5) in Gegenwart von p-Toluolsulfinsäure führt zum Sulfon (7) [5]. Die zur Sulfonsäure (8) führende Sulfit-Addition gelingt ebenfalls [5].



Die Addition in 3-Stellung ist bemerkenswert. Die Polarisierung des (bisher nur in Lösung bekannten) (6) Dichinons (6) im Sinne von (6a) dominiert also über die (zunächst erwartete) Polarisierung (6b).



Die Addition von Thioharnstoff an naszierendes o-Benzochinon gelingt sehr gut [7]; man erhält 3,4-Dihydroxyphenyl-isothioharnstoff (10).



Arbeitsvorschrift:

Zu einer mechanisch gerührten Lösung von 13 g Brenzcatechin und 7,6 g Thioharnstoff in 100 ml Wasser tropft man rasch eine Lösung von 65 g Kaliumhexacyanoferrat(III) und 100 g krist. Natriumacetat in 230 ml Wasser. Das Reaktions-

[3] L. Horner u. W. Dürckheimer, Z. Naturforsch. 14b, 743, 744 (1959).

[4] L. Horner u. S. Göwecke, Chem. Ber. 94, 1267 (1961); L. Horner, K. H. Weber u. W. Dürckheimer, ibid. 94, 2881 (1961).

[5] H. Heidepriem, Dissertation, Technische Universität Berlin, voraussichtlich 1964.

[6] O. Dimroth u. E. Schultze, Liebigs Ann. Chem. 411, 345 (1916).

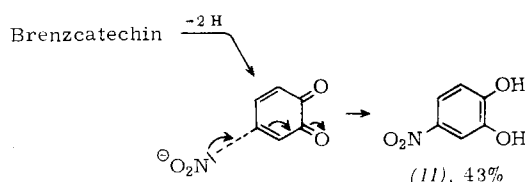
[7] H.-W. Wanzlick, Angew. Chem. 72, 581 (1960).

produkt scheidet sich schon während des Zutropfens ab. Man gibt noch 100 g krist. Natriumacetat hinzu, rührt eine weitere Stunde, saugt ab und wäscht mit wenig Wasser. Die Reinigung des Rohproduktes gelingt durch Lösen in verd. Salzsäure und Einrühren der geklärten Lösung in konz. Natriumacetat-Lösung. Das Acetat des 3,4-Dihydroxyphenylisothioharnstoffs (10) wird so in über 90-proz. Ausbeute erhalten. Fp ca. 180 °C (Zers.).

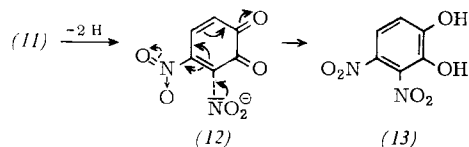
b) Nitrit-Addition

R. Benedikt [8] fand 1878 einen ungewöhnlichen Zugang zum 4-Nitrobrenzcatechin (11): er erhielt es durch Behandlung von Brenzcatechin mit salpetriger Säure. Das später [9] verbesserte Verfahren liefert Ausbeuten bis zu 37 %. Erhöhung des Nitritzusatzes läßt 3,4-Dinitrobrenzcatechin (13) zum Hauptprodukt werden [9]. Über den Reaktionsmechanismus wurde bisher nichts bekannt.

Geleitet von der Vorstellung, die Reaktion könnte über o-Benzochinon verlaufen, wobei der salpetrigen Säure also die Doppelrolle eines Dehydrierungsmittels und nucleophilen Partners zukäme, konnten wir ein neues und einfaches Verfahren ausarbeiten: Brenzcatechin wird in Gegenwart von Natriumnitrit mit Kaliumhexacyanoferrat(III) dehydriert [10].



Orientierende Versuche zeigten, daß die erneute Dehydrierung von (11) in Gegenwart von Nitrit zu (13) führt [5]. Für den Eintritt der zweiten Nitrogruppe in 3-Stellung dürfte das Zusammenwirken von Carbonyl- und Nitrogruppe im Sinne von Formel (12) verantwortlich sein [11].



Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung von 3,3 g Brenzcatechin, 2,1 g Natriumnitrit und 2,2 g krist. Natriumacetat in 50 ml Wasser gibt man die Lösung von 20 g Kaliumhexacyanoferrat(III) und 17 g krist. Natriumacetat in 100 ml Wasser. Die dunkelrote Mischung wird nach 5 min filtriert und mit 200 ml Äther in mehreren Portionen ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat, Abdestillieren des Äthers und Abpressen des bräunlichen Rückstandes auf Ton erhält man ca. 2 g (43 %)

[8] R. Benedikt, Ber. dtsch. chem. Ges. 11, 362 (1878).

[9] D. H. Rosenblatt, J. Epstein u. M. Levitch, J. Amer. chem. Soc. 75, 3277 (1953).

[10] R. Gritzky, Diplomarbeit, Technische Universität Berlin, 1960.

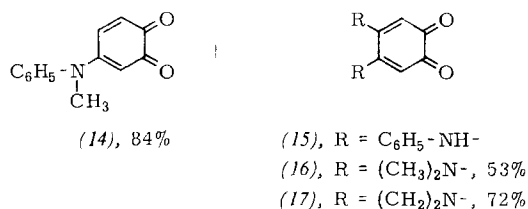
[11] Man vergleiche hiermit die Bildung des 2,3-Dicyanhydrochinons [J. Thiele u. J. Meisenheimer, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 675 (1900)]. Auch bei den Additionen des Alizarinchinons (6) ist eine die Polarisierung (6a) unterstützende Mitwirkung der Carbonylgruppe C-9 in Erwägung zu ziehen.

praktisch reines 4-Nitrobenzocatechin (11). Völlige Reinigung ist durch Umkristallisation aus Wasser oder durch Sublimation im Vakuum möglich. Fp = 174 °C.

Die Dehydrierung von Alizarin (5) in Gegenwart von Nitrit liefert Alizarinorange (9) [5].

c) Amin-Addition

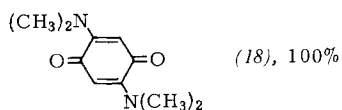
Die in den Abschnitten 2a) und 2b) eingeführten Gruppen erhöhen das Oxydationspotential [12]. Man findet daher leicht Bedingungen, die Reaktion nach Ablauf des einfachen Dehydrierungs-Additions-Vorganges zu beenden. Führt man dagegen Substituenten ein, die das Oxydationspotential erniedrigen [12], so müssen Folgereaktionen zur Regel werden. Die Bildung des 4,5-Dianilino-o-benzochinons (15) bei der Dehydrierung von Brenzcatechin in Gegenwart von Anilin ist lange bekannt [13]. Die variationsfähige Synthese, bei der die Teilschritte D-A-D-A-D [14] durchlaufen werden, ist Gegenstand neuerer Patente [15]. L. Horner und H. Lang [16] addierten sekundäre Amine an in situ erzeugte o-Chinone und erhielten z. B. die Amino-chinone (14), (16) und (17).



N-Methylanilin wird nur einmal addiert; die zu (14) führenden Teilschritte sind also: D-A-D [14].

Arbeitsvorschrift:

Man löst 0,55 g Brenzcatechin in 100 ml Aceton und gibt 7 g Silberoxyd und 10 g geglähtes Natriumsulfat zu. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt, aus einer gut gekühlten Pipette mit 2 ml Dimethylamin versetzt und geschüttelt. Nach 10 min. wird aufgearbeitet. Man erhält (16), Fp = 149 °C (Zers.), mit einer Ausbeute von 53 %.



Die Cu(II)-katalysierte Autoxydation von Hydrochinon in Gegenwart von Dimethylamin führt quantitativ zu (18) [17].

[12] L. F. Fieser u. M. Fieser: Lehrbuch der Organischen Chemie. 4. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1960, S. 836.

[13] F. Kehrmann u. M. Cordone, Ber. dtsh. chem. Ges. 46, 3009 (1913).

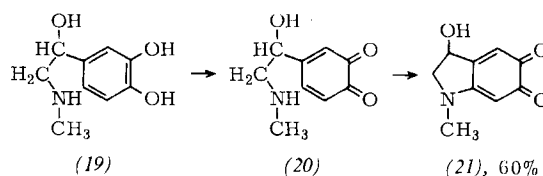
[14] D = Dehydrierung, A = Addition.

[15] J. R. Geigy AG., siehe Chem. Zbl. 1960, 6926; 1962, 9520.

[16] L. Horner u. H. Lang, Chem. Ber. 89, 2768 (1956).

[17] A. N. Grinew, I. A. Saitzew, N. K. Wenewzewa u. A. P. Terentjew, J. allg. Chem. (russ.) 30, (92), 1914 (1960); Chem. Zbl. 1961, 13166; vgl. R. Baltzly u. E. Lorz, J. Amer. chem. Soc. 70, 861 (1948); A. H. Crosby u. R. E. Lutz, ibid. 78, 1233 (1956).

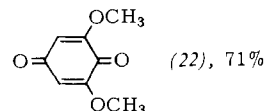
Auch intramolekulare Amin-Additionen sind möglich und lange bekannt. Die besonders gründlich studierte Bildung des Adrenochroms (21) sei hier erwähnt und formuliert [18].



Bei der Dehydrierung des Adrenalins (19) entsteht zunächst (20), das sich nur kurze Zeit nachweisen läßt [19]. Die sich anschließenden Schritte (A-D [14]) führen zum Adrenochrom (21).

d) Wasser- und Alkohol-Addition

Auf die Verhältnisse bei der Wasser- und Alkohol-Addition an naszierende Chinone kann hier nur mit einem Beispiel eingegangen werden. L. Horner und S. Göwecke dehydrierten Brenzcatechine in mineralaurer methanolischer Lösung und erhielten Produkte – aus 3-Methoxybrenzcatechin z. B. (22) –, die über Halbketale zustande kommen [20].

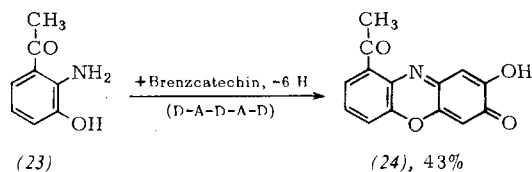


Setzt man hier die o-Chinone in Substanz ein, so gelingt der Umsatz nur in Einzelfällen (mit wesentlich schlechteren Ausbeuten).

3. Bifunktionelle Addenden

Die Reaktion eines Amins mit o-Benzochinon führt zunächst zum Monoaminochinon vom Typ (14). Besitzt das Amin eine weitere nucleophile Gruppe in günstiger Nachbarschaft, so kommt es zu intramolekularen Folgereaktionen.

Die Dehydrierung von Brenzcatechin in Gegenwart des o-Aminophenols (23) führt, wie A. Butenandt et al. bei ihren Arbeiten über Insektenfarbstoffe [21, 22] zeigen konnten, zum 3-Hydroxy-5-acetyl-2-phenoxazon (24) [23].



[18] Übersicht: R. A. Heacock, Chem. Reviews 59, 181 (1959); siehe auch R. A. Heacock, O. Hutzinger, B. D. Scott, J. W. Daly u. B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. 85, 1825 (1963).

[19] A. Kodja u. S. Bouchilloux, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales 153, 1407 (1959); Chem. Zbl. 1960, 15436.

[20] L. Horner u. S. Göwecke, Chem. Ber. 94, 1291 (1961); dort Näheres zum Mechanismus.

[21] A. Butenandt, Angew. Chem. 69, 16 (1957).

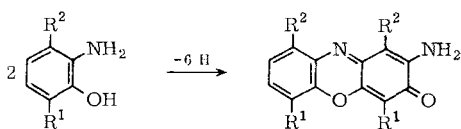
[22] A. Butenandt, Verhandl. Ges. dtsh. Naturforscher, Ärzte 1959, 152.

[23] A. Butenandt, E. Biekert u. G. Neubert, Liebigs Ann. Chem. 602, 72 (1957).

Arbeitsvorschrift:

200 mg 2-Amino-3-hydroxyacetophenon-hydrochlorid, 200 mg Brenzcatechin und 2,1 g pulverisiertes Kaliumhexacyanoferrat(III) werden in 5 ml Eisessig (über Kupfersulfat entwässert) suspendiert und bei Zimmertemperatur unter Kohlendioxyd geschüttelt. Die Abscheidung des Produktes, die schon zu Beginn der Reaktion einsetzt, wird durch dosierte Wasserzugabe vervollständigt. Man erhält (24), Fp > 400 °C, mit 43 % Ausbeute.

Zu einer im Prinzip gleichartigen Verknüpfung kommt es, wenn o-Aminophenole allein dehydriert werden. Es entstehen 3-Amino-2-phenoxazone. Hier sind wichtige Naturstoffsynthesen zu nennen: in erster Linie die von *H. Brockmann* et al. in der Reihe der Actinomycine [24, 25] und die von *A. Butenandt* et al. auf dem Gebiet der Ommochrome [21, 22]. Die Dehydrierung von 2-Amino-3-hydroxyacetophenon (23) führt glatt zum 3-Amino-4.5-diacetyl-2-phenoxazon (25) [26]. 3-Hydroxykynurenin (26) ergibt (27), das sich in das Ommochrom Xanthommatin umwandeln läßt [26, 27].



(23), R ¹ = H R ² = CO-CH ₃	(25), 80%
(26), R ¹ = H R ² = CO-CH ₂ -CH(NH ₂)COOH	(27), 90%
(28), R ¹ = CH ₃ R ² = COOCH ₃	(29), 67%
(30), R ¹ = CH ₃ R ² = CO-NH-CH ₂ -COOCH ₃	(31), >90%
(32), R ¹ = H R ² = COOH	(33), 50%

Die Dehydrierung von (28) liefert den Chromophor der Actinomycine (29) [28], und aus (30) erhält man den Actinocinyl-bisglycinmethylester (31) [28], Erfolge, die schließlich in der gleichartigen Totalsynthese des Actinomycins C₃ ihre Krönung fanden [24].

Es besteht kein Zweifel, daß diese Synthesen mit dem Gang der Biosynthese weitgehend übereinstimmen [28, 28a], was auch für die Biogenese der Cinnabarsäure (33) und ähnlicher Naturstoffe gilt [29]. Die zu (33) führende Dehydrierung von (32) gelang schon vor der Entdeckung des Naturstoffes [30].

Voraussetzung für den glatten Verlauf dieser Phenoxazon-Synthesen ist die „richtige“ Verknüpfung des Aminophenols mit dem daraus in situ erzeugten Chinon-

[24] *H. Brockmann* u. *H. Lackner*, *Naturwissenschaften* 47, 230 (1960); 48, 555 (1961); vgl. *Angew. Chem.* 72, 533, 939 (1960).

[25] *H. Brockmann*, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 18, 1 (1960).

[26] *A. Butenandt*, *U. Schiedt* u. *E. Biekert*, *Liebigs Ann. Chem.* 588, 106 (1954). Dort ältere Literatur über o-Aminophenol-Dehydrierungen.

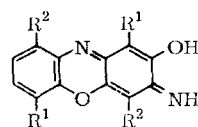
[27] *A. Butenandt*, *U. Schiedt*, *E. Biekert* u. *R. J. T. Cromartie*, *Liebigs Ann. Chem.* 590, 75 (1954).

[28] *H. Brockmann* u. *H. Muxfeldt*, *Chem. Ber.* 91, 1242 (1958).

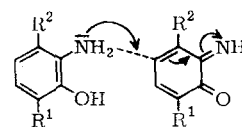
[28a] *A. Butenandt* u. *W. Schäfer* in [52].

[29] *J. Gripenberg*, *Acta chem. scand.* 12, 603 (1958).

[30] *A. Butenandt*, *J. Keck* u. *G. Neubert*, *Liebigs Ann. Chem.* 602, 61 (1957).



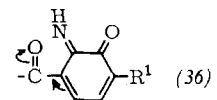
(34)



(35)

imin; Verbindungen vom Typ (34) entstehen nicht oder nur als Nebenprodukte.

Man darf annehmen, daß die große Nucleophilie der Aminogruppe und die besonders ausgeprägte Additionsbereitschaft der Gruppierung C=C-C=N- (die größer ist als die des Systems C=C-C=O [31]) die Richtung der Primäraddition im Sinne von (35) bestimmen. Da bei den hier behandelten Synthesen der Rest R² eine

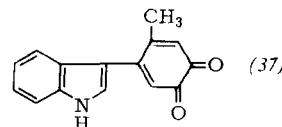


(36)

direkt am Ring sitzende Carbonylfunktion enthält, ist auch eine zusätzliche, die Primäraddition (35) unterstützende Polarisierung im Sinne von (36) möglich (vgl. (12) und [11]).

4. C-C-Verknüpfung

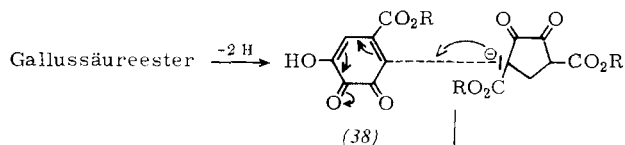
Bei ihren Studien zur Melaninbildung dehydrierten *J. D. Bu'Lock* und *J. Harley-Mason* [32] 4-Methylbrenzcatechin in Gegenwart von Indol und erhielten (37).



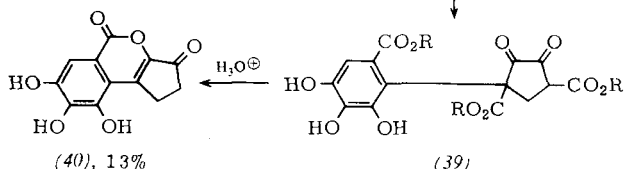
(37)

Soweit wir sehen, ist dies der erste Fall einer gezielten C-C-Verknüpfung über naszierendes Chinon.

Besonders einfache Verhältnisse (D-A [14]) fanden wir bei der Synthese des von *O. Th. Schmidt* und *K. Bernauer* [33] entdeckten und strukturell geklärten Gerbstoffbausteins Brevifolin (40) [34]. Gallussäureester wird in Gegenwart von Cyclopentan-1,2-dion-3,5-dicarbonsäureester dehydriert; Michael-Addition dieser



(38)



(39)

(40), 13%

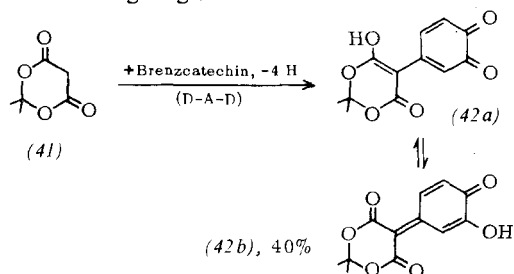
[31] Vgl. *C. Schroeder*, *S. Preis* u. *K. P. Link*, *Tetrahedron Letters* 1960, Nr. 13, 23. Dort weitere Literatur.

[32] *J. D. Bu'Lock* u. *J. Harley-Mason*, *J. chem. Soc. (London)* 1951, 703.

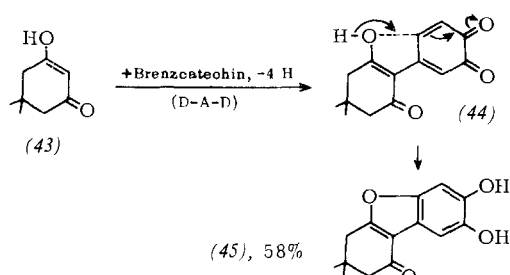
[33] *O. Th. Schmidt* u. *K. Bernauer*, *Liebigs Ann. Chem.* 588, 211 (1954); *K. Bernauer* u. *O. Th. Schmidt*, *ibid.* 591, 153 (1955).

[34] *H.-W. Wanzlick*, *Chem. Ber.* 92, 3006 (1959).

CH-aciden Verbindung an das intermediär auftretende (in Substanz unbekannte) o-Chinon (38) ergibt (39), dessen Umwandlung in (40) einfach durch Behandlung mit Säure gelingt.



Besitzt der Partner eine aktive Methylen-Gruppe, so kommt es leicht zu erneuter Dehydrierung des Primäradduktes. Aus Brenzcatechin und Isopropyliden-malonat (Meldrumsäure) (41) erhält man (42a,b); in den roten Kristallen liegt die Chinonmethidform (42b) vor [10]. Das den Tautomeren (42a, b) entsprechende mesomere Anion ist intensiv blau, die wäßrigen Lösungen der Alkalisalze sind eine Zeit lang beständig.



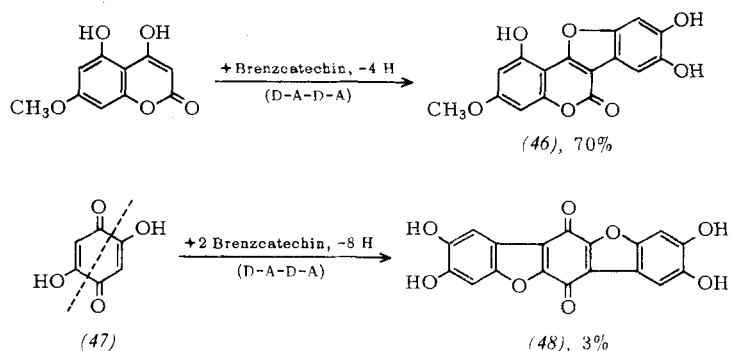
Ersetzt man (41) durch Dimedon (43), so läßt sich das (42) entsprechende Gebilde (44) nicht isolieren (wohl aber in der Lösung kurze Zeit beobachten, siehe unten). Eine anschließende spontane intramolekulare Addition führt zum Cumaronderivat (45) [35, 36].

ist sekundenlang sichtbar. Das Cumaronderivat (45), Fp ca. 280 °C (Zers.), fällt sofort aus.

Diese neue Synthese von 5,6-Dihydroxycumaron-Derivaten des Typs (45) ist recht variationsfähig. So gelingen die Synthesen des von T. R. Govindachari et al. [37] isolierten und strukturell geklärten Wedelolactons (46) [35] und der erst von J. Gripenberg [38] in der Konstitution richtig erkannten und auf klassischem Wege synthetisierten Thelephorsäure (48) [5] ohne nennenswerte Schwierigkeiten.

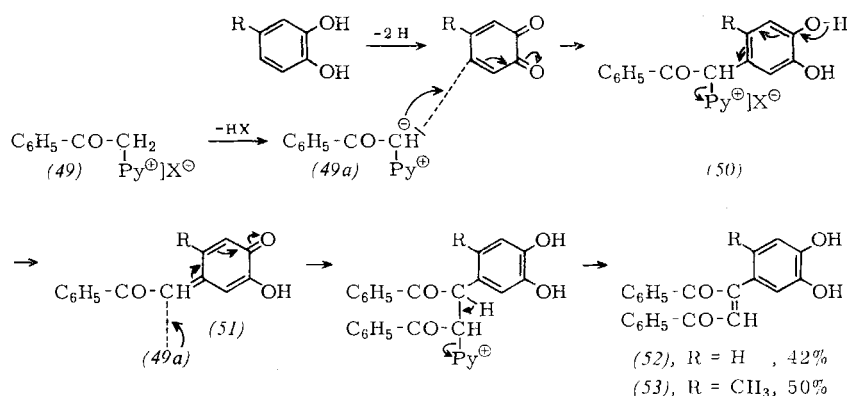
Das zur Thelephorsäure-Synthese verwendete 2,5-Dihydroxy-p-benzochinon (47) fungiert als doppeltes 1,3-Dicarbonylsystem im angedeuteten Sinne.

Die große Kondensations- und Additionsbereitschaft von Pyridiniumsalzen des Typs (49) ist durch die umfangreichen Untersuchungen von F. Kröhnke et al. [39] bekannt. Additionen an in Substanz eingesetzte Chinone



gaben bemerkenswerte Ergebnisse [40]. So lag es nahe, entsprechende Synthesen mit naszierenden Chinonen zu versuchen.

Dehydriert man Brenzcatechin in Gegenwart von (49), so entsteht das Dibenzoyläthylen-Derivat (52). Dieses überraschende Ergebnis kommt folgendermaßen zustande: Addition von (49) oder (49a) an in situ ge-



Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung von 1 g Brenzcatechin, 2 g Dimedon und 12 g Natriumhydrogencarbonat in 150 ml Wasser gibt man in zwei Portionen die Lösung von 3 g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 30 ml Wasser. Die auftretende Blaufärbung

[35] H.-W. Wanzlick, R. Gritzky u. H. Heidepriem, Chem. Ber. 96, 305 (1963).

[36] B. Eistert u. F. Geiss [Tetrahedron 7, 1 (1959)] haben gezeigt, daß sich Meldrumsäure (41) und Dimedon (43) in ihrer Enolisierungstendenz unterscheiden: nur (43) enolisiert. So werden die oben angegebenen Reaktionsunterschiede verständlich.

gebildetes o-Chinon führt zunächst zu (50), das leicht Pyridin abspaltet und somit als potentielles Chinonme-

[37] T. R. Govindachari, K. Nagarajan, B. R. Pai u. P. C. Parthasarathy, J. chem. Soc. (London) 1956, 629; 1957, 545, 548. [38] J. Gripenberg, Tetrahedron 10, 135 (1960).

[39] F. Kröhnke, Angew. Chem. 75, 181 (1963); dort Hinweise auf frühere Zusammenfassungen; Angew. Chem. internat. Edit. 2, 225 (1963).

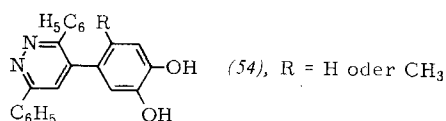
[40] F. Kröhnke u. H. Schmeiß, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 1728 (1937); K. Pflieger, Dissertation, Universität Gießen, 1962; vgl. F. Kröhnke u. W. Zecher, Angew. Chem. 74, 811 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 626 (1962).

thid (51) ein weiteres Molekül (49a) im formulierten Sinne zu addieren vermag. Erneute Pyridinabspaltung führt schließlich zu (52) [41].

Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung von 0,62 g 4-Methyl-brenzcatechin, 2,78 g Phenacylpyridinium-bromid und 10 g krist. Natriumacetat in 200 ml Wasser und 100 ml Aceton gibt man die Lösung von 3,29 g Kaliumhexacyanoferrat(III) in 100 ml Wasser. Nach 12 Std. wird ausgeäthert und in üblicher Weise aufgearbeitet. Ausbeute ca. 50 % (53), Fp = 175 °C.

Durch Variation der Versuchsbedingungen gelingt es, das primär entstehende Salz (50), R = CH₃, zu isolieren. Erneuter Umsatz desselben mit (49) in acetat-gepufferter Lösung führt glatt zu (53), womit die oben formulierte Reaktionsfolge bewiesen ist. Mit Hydrazin bilden (52) und (53) leicht Pyridazine (54). Aus der Isolierbarkeit von (50) ergeben sich weitere Synthesemöglichkeiten, über die später an anderer Stelle berichtet werden soll [41].

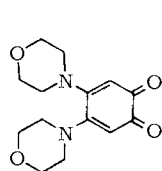


Weitere unter C–C-Verknüpfung verlaufende Umsetzungen werden im nächsten Abschnitt behandelt. Auf o-Chinon-Dimerisierungen [42] und Purpurogallin-Bildung [3, 4] kann hier nur verwiesen werden (vgl. auch [43]).

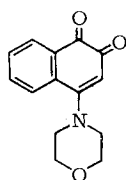
5. Sonderfälle

Synthesen mit naszierenden Chinonen gehen von Hydrochinonen aus. In Sonderfällen können jedoch auch die Hydrochinone in situ erzeugt werden, z.B. durch Phenol-Hydroxylierung.

Modellstudien zur Tyrosinase-Oxydation führten W. Brackman und E. Havinga zu bemerkenswerten, auch präparativ wertvollen Ergebnissen [44]. Die Cu(II)-katalysierte Autoxydation von Phenolen in Gegenwart sekundärer Amine liefert glatt Aminochinone. Phenol selbst gibt mit Morpholin die Verbindung (55), aus β-



(55), 64%

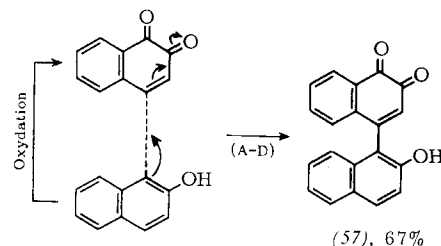


(56), 84%

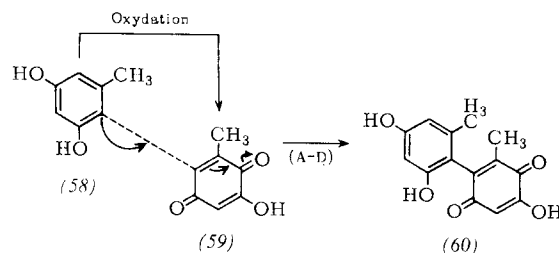
Naphthol entsteht in entsprechender Reaktion (56) Die zitierten Originalveröffentlichungen bringen viele weitere Beispiele.

Die Reaktionsfolge ist klar: o-Hydroxylierung der Phenole, Dehydrierung der entstandenen Brenzcatechine zu den o-Chinonen und ein- oder zweifache Amin-Addition an diese (vgl. Abschnitt 2c).

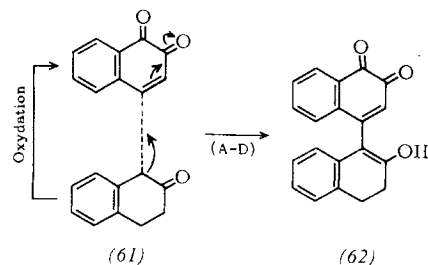
Die durch Molybdat katalysierte Oxydation von β-Naphthol mit H₂O₂ führt zu (57) [45]. Das Produkt entsteht durch Addition des Naphthols an zunächst gebildetes β-Naphthochinon.



Bei der Autoxydation von Resorcinen, die H. Musso et al. bei ihren Arbeiten über Orcein- und Lackmus-Farbstoffe [46] gründlich studiert haben, bilden sich Diphenyl-Derivate, die zum Teil durch Michael-Addition der Resorcine an intermediär gebildete Chinone entstehen. Die über (59) verlaufende Bildung von (60) bei der Oxydation von Orcin (58) sei als Beispiel erwähnt [47, 48]. Der Vorgang entspricht weitgehend der zu (57) führenden β-Naphthol-Oxydation.



Eng verwandt hiermit sind auch die Reaktionen, die zur charakteristischen „Blaufärbung des β-Tetralons“ [49] führen. Es ließ sich zeigen [50], daß die Autoxydation



[45] I. D. Raacke-Fels, C. H. Wang, R. K. Robins u. B. E. Christensen, J. org. Chemistry 15, 627 (1950); A. R. Bader, J. Amer. chem. Soc. 73, 3731 (1951).

[46] H. Musso et al., Angew. Chem. 73, 665 (1961).

[47] U. v. Gizycki, Dissertation, Universität Marburg 1963.

[48] H. Musso, Angew. Chem. 75, 965 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 723 (1963).

[49] F. Straus u. A. Rohrbacher, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 46 (1921).

[50] H.-W. Wanzlick, M. Lehmann-Horchler u. S. Mohrmann, Chem. Ber. 90, 2521 (1957).

[41] B. Pankow, Dissertation, Technische Universität Berlin, voraussichtlich 1964.

[42] Siehe L. Horner u. W. Dürkheimer, Chem. Ber. 95, 1219 (1962); dort Angaben über ältere Literatur.

[43] H. Musso, Angew. Chem. 75, 965 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 723 (1963).

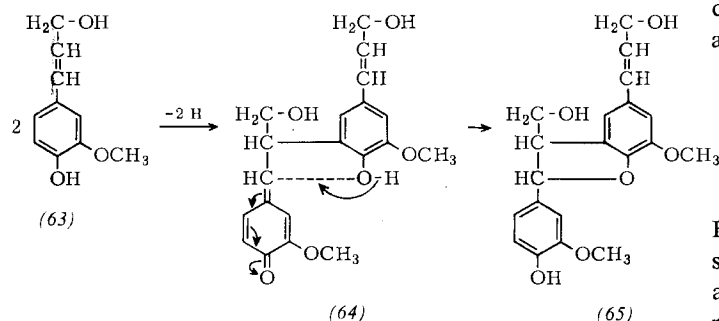
[44] W. Brackman u. E. Havinga, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 74, 937, 1021, 1070, 1100, 1107 (1955).

des β -Tetralons (61) in alkalischer Lösung den Farbstoff (62) – rote Kristalle; das mesomere Anion ist tief indigoblau, vgl. (42) und (44) – ergibt. Der Reaktionsmechanismus ließ sich durch Zusatz von (markiertem und gewöhnlichem) β -Naphthochinon, die Konstitution des Farbstoffes (62) durch Dehydrierung zu (57) beweisen.

6. Biochemische Beispiele

Wir kennen heute viele Biosynthesen, die über chinoiden Stufen verlaufen. R. H. Thomson [51] gab kürzlich eine Übersicht unserer Kenntnisse von der Melanin- und Huminsäurebildung. Auch über die Funktion naszierender Chinone bei der Verpuppung der Insekten (Sklerotisierung), die mit der Chinonierung verglichen wird (vgl. [53]), unterrichtet dieser Aufsatz. Weitere Beispiele mit vielen Literaturhinweisen können den Zusammenfassungen von H. Musso [48] und von E. E. van Tamelen [54] entnommen werden. Auf die biochemische Bedeutung der im Abschnitt 3 behandelten Phenoxazon-Synthesen wurde schon hingewiesen, desgleichen im Abschnitt 4 auf die Modellversuche zur Melanin-Bildung [32].

Die Untersuchungen von K. Freudenberg et al. zur Biogenese des Lignins haben die Wichtigkeit intermediär auftretender Chinonmethid-Strukturen ans Licht gebracht [55]. Als Beispiel sei hier die (auch in vitro zu verwirklichende [56]) dehydrierende Kondensation zweier Coniferylalkohol-Einheiten (63) zum Dehydrodiconiferylalkohol (65) formuliert. Radikalische Phe-

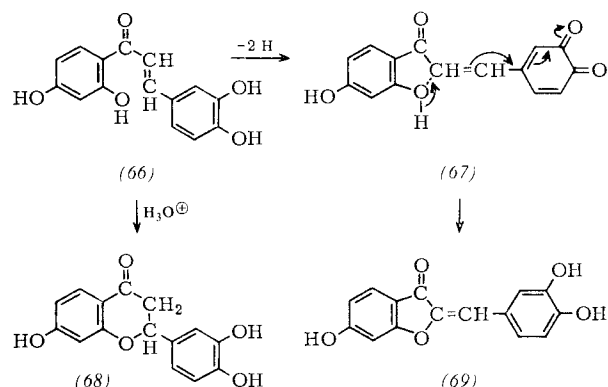


noloxydation von (63) ergibt das Chinonmethid (64), das dann durch intramolekulare Addition in (65) übergeht.

Zum Aufbau des Lignins tragen zudem intermolekulare Chinonmethid-Additionen bei, an denen sich Wasser, Säuren, Phenole, Alkohole und Zucker als nucleophile Partner konkurrierend beteiligen [55].

Für die über orthochinoiden Zwischenstufen verlaufende Bildung der Aurone aus Chalkonen, die hier am Beispiel der Umwandlung Butein (66) \rightarrow Sulfuretin (69)

formuliert sei [57], sprechen zwei Befunde: 1. Alle bisher bekannten natürlich vorkommenden Aurone [58] (einschließlich des erst vor kurzem isolierten Bracteins [59]) besitzen die Brenzcatechin-Gruppierung. 2. Die auch in vitro spielend leicht eintretende Auron-Bildung wird, wie T. A. Geissman et al. [57] gezeigt haben, bereits durch partielle Methylierung im Brenzcatechin-Teil blockiert.



Die Tatsache, daß die Umwandlung (66) \rightarrow (69) in vitro leicht erfolgt und keiner Katalyse bedarf, während die Überführung des Buteins (66) in das Flavanon Butin (68) die übliche Behandlung mit heißer Mineralsäure erfordert [60], zeigt die große Additionsbereitschaft chinoider Systeme. Die im Chalkon zunächst vorhandene Polarisierung der Doppelbindung wird durch den Übergang in (67) nicht nur umgekehrt, sondern auch noch erheblich verstärkt.

7. Schlußbemerkungen

Für den Theoretiker bieten die hier behandelten Umsetzungen lohnende Aufgaben. Schon der heute wohl allgemein akzeptierte und auch in diesem Aufsatz benutzte Additionsmechanismus wartet – soweit wir sehen – auf seinen strengen Beweis. Auch kann mit Recht die Frage gestellt werden, ob alle hier behandelten Reaktionen überhaupt die Chinonstufe durchlaufen, weiß man doch, daß bei der Dehydrierung eines Hydrochinons zunächst ein (häufig nachweisbares [61]) Semichinon entstehen kann. Hier sei auf die Arbeiten von B. Franck et al. über biogeneseähnliche Alkaloidsynthesen [62] hingewiesen. Die Dehydrierung des Laudanosolin-methojodides (70) z. B., die glatt zum Apor-

[51] R. H. Thomson in [52].

[52] Recent Progress in the Chemistry of Natural and Synthetic Colouring Matters. Academic Press, New York 1962.

[53] Vgl. P. Karlson, Angew. Chem. 75, 261 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 175 (1963).

[54] E. E. van Tamelen, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 19, 242 (1961), besonders S. 281 f.

[55] K. Freudenberg, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 20, 41 (1962); dort weitere Literaturangaben.

[56] K. Freudenberg u. H. H. Hübner, Chem. Ber. 85, 1181 (1952); vgl. auch K. Freudenberg, G. Grion u. J. M. Harkin, Angew. Chem. 70, 743 (1958).

[57] M. Shimokoriyama u. T. A. Geissman, J. org. Chemistry 25, 1956 (1960).

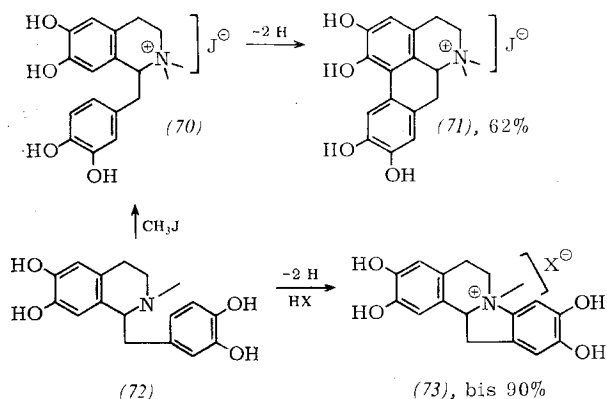
[58] W. Karrer: Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe. Birkhäuser, Basel 1958; T. A. Geissman: The Chemistry of Flavonoid Compounds. Pergamon Press, London 1962.

[59] R. Hänsel, L. Langhammer u. A. G. Albrecht, Tetrahedron Letters 1962, 599

[60] A. Göschke u. J. Tambor, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 186 (1912).

[61] Vgl. H. Diebler, M. Eigen u. P. Matthies, Z. Elektrochem. 65, 634 (1961); dort weitere Literaturangaben.

[62] B. Franck, G. Blaschke u. G. Schlingloff, Angew. Chem. 75, 957 (1963); dort zahlreiche Hinweise auf frühere Arbeiten; Angew. Chem. internat. Edit. 3, 192 (1964).



phin (71) führt [63], ist, wie sicher mit Recht angenommen wird [64], eine Radikalreaktion.

[63] B. Franck, G. Blaschke u. G. Schlingloff, *Tetrahedron Letters* 1962, 439.

[64] B. Franck u. G. Schlingloff, *Liebigs Ann. Chem.* 659, 123 (1962).

Die Dehydrierung des am Stickstoff nicht quaternierten Laudanosolins (72) führt dagegen glatt zum Dibenzotetrahydropyrrocolin-Derivat (73) (dessen Trimethyläther als Cryptaustolin in der Natur vorkommt [65]), ein Vorgang, der – gewiß mit Recht – zu den Chinn-Additionen gerechnet wird [66, 67].

Allen, die uns mit Rat und Tat, Anregung und Kritik geholfen haben, sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Schering AG., sei herzlich gedankt.

Eingegangen am 2. Dezember 1963 [A 360]

[65] J. Ewing, G. K. Hughes, E. Ritchie u. W. C. Taylor, *Nature* (London) 169, 618 (1952); *Austral. J. Chem.* 6, 78 (1953).

[66] R. Robinson u. S. Sugawara, *J. chem. Soc. (London)* 1932, 789.

[67] C. Schöpf u. K. Thierfelder, *Liebigs Ann. Chem.* 497, 22 (1932).

Die polare Addition von Halogenwasserstoffen an Olefine [1]

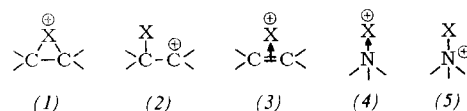
VON PROF. DR. M. J. S. DEWAR UND DR. R. C. FAHEY [2]

DEPARTMENT OF CHEMISTRY, UNIVERSITY OF TEXAS, AUSTIN, TEXAS (USA)

Als Zwischenstufen elektrophiler Additionsreaktionen an Olefinen sind Halonium-Ionen, klassische Carbonium-Ionen, π -Komplexe (oder „nicht-klassische“ Carbonium-Ionen) sowie π -Komplexe mit Rückkoordination vorgeschlagen worden. Es wird gezeigt, daß keine dieser Strukturen allein alle elektrophilen Additionen zu erklären vermag, sondern daß es vom Elektrophil abhängt, welcher Zwischenzustand auftritt. Die polare Addition von Halogenwasserstoffen an Olefine verläuft offenbar über ein klassisches Carbonium-Ion, das jedoch nicht frei vorliegt, sondern in einer Ionenpaarsstruktur gebunden bleibt. Andere Möglichkeiten konnten durch Untersuchungen über die Stereochemie dieser Anlagerung ausgeschlossen werden, über die berichtet wird.

Es ist schon lange bekannt [3], daß elektrophile Additionen über Zwischenzustände verlaufen, welche die Zusammensetzung von Carbonium-Ionen besitzen. Man weiß aber auch, daß diese Zwischenstufen mindestens in einigen Fällen keine einfachen Carbonium-Ionen sind, da die Reaktionen stereospezifisch verlaufen und die Produkte durch ausschließliche trans-Addition an das Olefin entstehen. Roberts und Kimball [4] haben vor einiger Zeit zur Erklärung dieser Beobachtung für die Halogen-Addition das Halonium-Ion (1) statt des Carbonium-Ions (2) als Zwischenstufe vorgeschlagen; das Endprodukt bildet sich durch nucleophilen Angriff auf die Zwischenstufe unter Öffnung des dreigliedrigen

Rings. Bei diesem Schritt, der eine S_N2 -Reaktion ist, greift das Nucleophil in trans-Stellung zur austretenden Gruppe X^+ an.



Diese Formulierung der Zwischenstufe kann insofern kritisiert werden [5], als sie die Orientierung bei der Addition an unsymmetrisch substituierte Olefine, d. h. die Markownikoff-Regel, nicht zu erklären vermag. Einer von uns hat daher vor einigen Jahren die Vermutung geäußert [5], daß die Zwischenstufe ein π -Komplex (3) sein könnte, in dem das besetzte π -Orbital des Olefins durch Wechselwirkung mit dem leeren Valenzorbital in X^+ eine Donator-Acceptor-Bindung bildet. Diese Struktur ist formal mit einem Ammoniumsalz vergleich-

[1] Diese Arbeit wurde durch ein Stipendium von der National Science Foundation unterstützt.

[2] National Science Foundation Predoctoral Fellow; gegenwärtige Anschrift: Department of Chemistry, University of California at San Diego, La Jolla, California (USA).

[3] Siehe E. S. Gould: *Struktur und Mechanismus in der organischen Chemie*. Verlag Chemie, Weinheim 1962.

[4] I. Roberts u. G. E. Kimball, *J. Amer. chem. Soc.* 59, 947 (1937).

[5] M. J. S. Dewar: *The Electronic Theory of Organic Chemistry*. Clarendon Press, Oxford 1949.