

71. Hans A. Offe und Werner Barkow: Über die Kondensation von Hydrochinon und Hydrochinon-Derivaten mit Carbonsäuren unter dem Einfluß von wasserfreier Flüssäure*).

[Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem, jetzt Tübingen.]

(Eingegangen bei der Redaktion der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 23. Februar 1945.)

Hydrochinon und Hydrochinon-Derivate reagieren im Gegensatz zu Resorcin und Resorcin-Derivaten mit substituierten α, β -ungesättigten Säuren in Gegenwart von Flüssäure nicht in einheitlicher Weise. Unter den Reaktionsprodukten wurden Chalkone, Chromanone, Dihydrocumarine und andere Stoffe gefunden.

Nachdem wir gefunden hatten¹⁾, daß Resorcin und seine Derivate unter dem Einfluß hochkonzentrierter oder wasserfreier Flüssäure mit ungesättigten Carbonsäuren vom Typ substituierter Acrylsäuren Chalkone liefern, die unter Ringschluß in Derivate des Chromanons übergehen können, haben wir untersucht, ob gleichartige Ergebnisse auch bei Verwendung von Hydrochinon und Hydrochinon-Derivaten zu erzielen sind. Diese Frage besitzt besonderes Interesse, weil man bei Verwendung von Di- und Trimethylhydrochinonen und β, β -dialkyl-substituierten Acrylsäuren zu Chromanonen gelangen könnte, die bei der Clemmensen-Reduktion Homologe der Tocopherole (Vitamine E) liefern können²⁾.

Als 1,4-Dioxy-benzol-Derivate haben wir Hydrochinon, seinen Monomethyläther und das 1,4-Dioxy-2,3,5-trimethyl-benzol (Trimethylhydrochinon oder Cumohydrochinon), als substituierte Acrylsäuren vorwiegend Zimtsäure, α -Phenyl-zimtsäure und β, β -Dimethyl-acrylsäure verwendet. Die erzielten Ergebnisse zeigten uns, daß die Ketonbildung aus 1,4-Dioxy-benzol-Derivaten unter Verwendung von Flüssäure energischerer Bedingungen bedarf, als sie bei 1,3-Dioxy-benzol-Derivaten erforderlich sind, und daß der Reaktionsverlauf oft weniger einheitlich ist.

Setzt man z. B. Hydrochinon-monomethyläther mit Zimtsäure um, so muß man 2 Stdn. mit Flüssäure auf 100° erhitzen, um das Chalkon (2-Oxy-5-methoxy-benzal- oder 5-Oxy-2-methoxy-benzal-acetophenon) der erwarteten Zusammensetzung $C_{18}H_{14}O_3$ (Schmp. 118—120°) zu erhalten, das auf Grund seiner freien phenolischen Hydroxylgruppe in Alkali (nicht aber in Hydrogen-carbonat) löslich ist. Bemerkenswert an der Darstellung ist, daß selbst unter so energischen Bedingungen keine Entmethylierung stattfindet. Nach 1-stdg. Einwirkung von Flüssäure war in diesem Fall noch kein krystallines Umsetzungsprodukt entstanden.

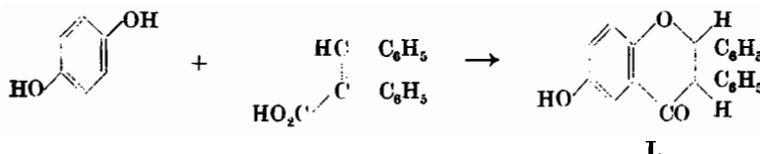
Hydrochinon liefert mit α -Phenyl-zimtsäure das gut krystallisierte, bei 200° schnielzende 6-Oxy-2,3-diphenyl-chromanon (I), wenn man die Reaktionspartner bei 100° 3 Stdn. mit der 9-fachen Menge ihres Gewichtes an

*) Die Arbeit wurde am 1. Juli 1941 abgeschlossen.

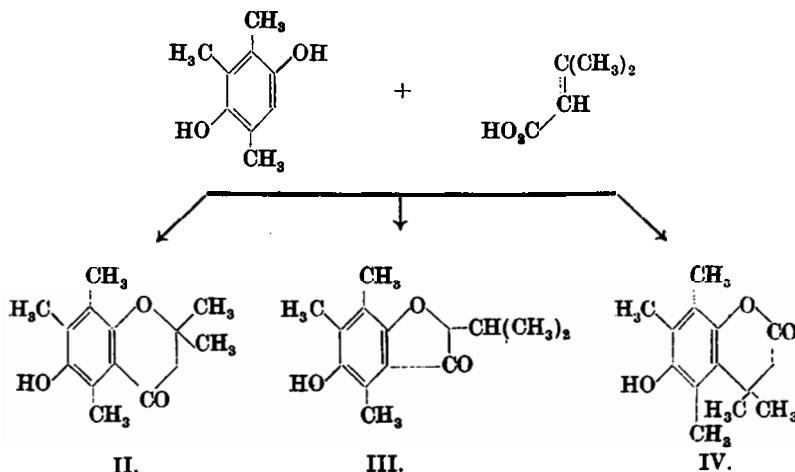
¹⁾ Siehe H. A. Offe u. W. Barkow, vorstehende Mitteil., B. 80, 458 [1947].

²⁾ W. John, P. Günther u. M. Schmeil, B. 71, 2637 [1938].

Flußsäure behandelt; nach 1-stdg. Reaktionsdauer bei 80° ist der wesentliche Teil des Ausgangsmaterials noch erhalten. Die Bildung des Chromanons unter der Einwirkung von Flußsäure ist besonders bemerkenswert, weil es bei der Umsetzung von Hydrochinon mit Phenylzimtsäurechlorid in Gegenwart von Aluminiumchlorid nicht gebildet wird.



Zahlreiche Versuche haben wir mit der β,β -Dimethyl-acrylsäure ange stellt. Aus den Arbeiten von W. John und Mitarbeitern²⁾ ist bekannt, daß die Reaktion von Dimethylacrylsäurechlorid mit Trimethylhydrochinon in Gegenwart von Aluminiumchlorid je nach Lösungsmittel und Temperatur zu sehr verschiedenen Ergebnissen führt. Auch bei der Kondensation von Hydrochinon bzw. Trimethylhydrochinon mit Dimethylacrylsäure unter der Wirkung von Flußsäure bilden sich je nach den Bedingungen verschiedene Kondensationsprodukte. Das gewünschte 6-Oxy-2.2.5.7.8-pentamethyl-chromanon (II), dessen Konstitution von W. John²⁾ eindeutig festgelegt wurde, ist am leichtesten zu isolieren, wenn man Trimethylhydrochinon und Dimethylacrylsäure mit der doppelten Menge Fluorwasserstoff 4 Stdn. auf 100° erhitzt. Daneben entsteht eine mit dem Chromanon isomere Verbindung $C_{14}H_{18}O_3$, die in unseren Kondensationsversuchen mit Trimethylhydrochinon und Dimethylacrylsäure fast regelmäßig angefallen ist und als Hauptprodukt (bis zu 77%)



gefaßt wird, wenn man die Reaktionspartner mit etwa der 10-fachen Gewichtsmenge an Flußsäure 2 Stdn. auf 100—110° erhitzt und das Reaktionsgut zur Aufarbeitung auf Eis schüttet. In einer Ausbeute von 43% bildet sie sich, wenn man die mit der doppelten Gewichtsmenge Flußsäure versetzte Mischung

der Reaktionskomponenten 190 Stdn. bei 22° stehen läßt und die Aufarbeitung durch Eingießen in Alkalilaugae einleitet.

Diese neue Verbindung zeigt den Schmp. 184°, gelegentlich (besonders unter dem Schmelzpunktsmikroskop) auch 196°. Nach den chemischen Eigenschaften könnte ihr die Konstitution eines 6-Oxy-4.6.7-trimethyl-2-isopropyl-cumaranons-(3) (III) zukommen. Sie liefert mit Pyridin und Essigsäureanhydrid ein Monoacetat, das auch direkt durch Kondensation von Trimethylhydrochinon-diacetat mit Dimethylacrylsäure in Gegenwart von Flußsäure darstellbar ist. Gegen siedendes Alkali ist sie beständig, und durch energetische Einwirkung von Alkali und Dimethylsulfat erhält man einen Monomethyläther; durch dieses Verhalten wird das Vorliegen eines Lactons (Isocumaranons oder Dihydrocumarins) und eines Esters ausgeschlossen. Obwohl die Verbindung bei der Reduktion nach Clemmensen auch unter energischen Bedingungen beständig ist, läßt sich durch mehrstündigtes Kochen mit Dinitrophenylhydrazin ein Mono-dinitrophenylhydrazone darstellen. Das dritte Sauerstoffatom erwies sich allen Nachweisreaktionen gegenüber als indifferent. Obwohl diese Umsetzungen mit der Konstitution III in gutem Einklang stehen, kann sie nicht als gesichert gelten, da das UV-Absorptions-Spektrum (Max. 290 mμ, ε = 2700; Min. 265 mμ, ε = 1000) keinen Anhaltspunkt für das Vorliegen einer Carbonylgruppe in Konjugation zum aromatischen Kern liefert. Es sind weitere Versuche zur Konstitutionsermittlung notwendig.

Unter den übrigen, bei der Kondensation von Trimethylhydrochinon und Dimethylacrylsäure aufgefundenen Stoffen befindet sich eine Verbindung $C_{14}H_{18}O_3$ vom Schmp. 117°, die als Hauptprodukt entsteht, wenn man in die auf 135° erhitze Schmelze der Reaktionspartner Fluorwasserstoff einleitet. Sie ist identisch mit einem von John bei der Umsetzung von Trimethylhydrochinon mit Dimethylacrylsäurechlorid in kaltem Nitrobenzol in Gegenwart von Aluminiumchlorid isolierten Stoff, für den er auf Grund der UV-Absorption die Konstitution des 6-Oxy-4.4.5.7.8-pentamethyl-3.4-dihydro-cumarins (IV) für wahrscheinlich hält.

Ein weiteres Kondensationsprodukt vom Schmp. 130° und der Zusammensetzung $C_{14}H_{18}O_4$, das in seinem Bau noch nicht geklärt ist und über dessen Entstehung noch keine Gesetzmäßigkeit erkennbar ist, wird im Versuchsteil beschrieben.

Zur Darstellung des Trimethylhydrochinons, die ebenfalls im Versuchsteil angegeben wird, sei bemerkt, daß sich die Kombination zweier von Karrer³⁾ für das Trimethylhydrochinon und Diäthylmethylhydrochinon angegebener Verfahren als am zweckmäßigsten erwiesen hat.

Wir danken Hrn. Professor A. Butenandt für die Förderung dieser Arbeit und der früheren I. G. Farbenindustrie A. G. für die Bereitstellung von Mitteln zu ihrer Durchführung.

Beschreibung der Versuche.

Kondensation von Hydrochinon-monomethyläther mit Zimtsäure.

3 g Zimtsäure und 2.5 g Hydrochinon-monomethyläther werden mit 50 g Flußsäure 2 Stdn. auf 50° erwärmt. Die erkalte Reaktionslösung

³⁾ *Helv. chim. Acta* 22, 657 [1939]; 23, 1130 [1940].

wird auf Eis gegossen, das Reaktionsprodukt abfiltriert und in Äther aufgenommen. Der Äther wird mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt; die äther. und die wäbr.-alkal. Lösung werden getrennt weiterverarbeitet. Aus der wäbr.-alkal. Lösung wird nach Ansäubern, erneutem Ausäthern, Ausschütteln der äther. Lösung mit Natriumhydrogencarbonat und Verdampfen des Äthers ein Stoff gewonnen, der aus Methanol krystallisiert; Schmp. 118—120°. Er ist seiner Alkalilöslichkeit wegen als Chalkon (2-Oxy-5-methoxy-benzal- oder 5-Oxy-2-methoxy-benzal-acetophenon) anzusehen.

$C_{16}H_{14}O_3$ (252.3) Ber. C 75.19 H 5.51 Gef. C 75.34 H 5.49.

Kondensation von Hydrochinon mit α -Phenyl-zimtsäure.

1.5 g Hydrochinon und 2 g Phenylzimtsäure werden mit 30 g Flüssäure 3 Stdn. auf 100° im Autoklaven erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgut wird auf Eis gegossen und die auftretende Fällung in wenig Alkohol gelöst. Die konz. alkohol. Lösung wird mit Äther verdünnt, die äther. Lösung mit Natriumhydrogencarbonat ausgeschüttelt und eingedampft. Der Rückstand liefert nach Anreiben mit Methanol Krystalle vom Schmp. 190—200°. Durch Hochvak.-Destillation bei 160° wird das 6-Oxy-2,3-diphenyl-chromanon (I) weiter gereinigt; nach 2-maligem Umlösen aus Alkohol + Hexan Nadeln vom konstanten Schmp. 200°.

$C_{21}H_{16}O_3$ (316.3) Ber. C 79.74 H 5.08 Gef. C 79.83 H 5.13.

Kondensation von Trimethylhydrochinon mit Dimethyl-acrylsäure.

1) 6-Oxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chromanon(II): 3.5 g Trimethylhydrochinon und 2.5 g Dimethylacrylsäure werden mit 13 g Flüssäure 4 Stdn. auf 97° erhitzt und nach Erkalten in 10-proz. Natronlauge gegossen. Der ausgefallene Anteil wird filtriert und mit Methanol ausgekocht; der Rückstand der methanol. Lösung wird in Benzol aufgenommen und scheidet zunächst Krystalle der nachstehend beschriebenen Verbindung vom Schmp. 184° ab (etwa 50% des Materials). Die Mutterlauge liefert durch Chromatographie in Benzol-Lösung an Aluminiumoxyd (stand. nach Brockmann) weitere Anteile derselben Verbindung und danach 170 mg Oxy-pentamethylchromanon, das aus Äther + Petroläther in hellgelben Nadeln vom Schmp. 156 bis 158° krystallisiert, die bei fortschreitender Reinigung in gelbe, stark lichtbrechende körnige Krystalle übergehen. Unter dem Schmelzpunkt-mikroskop sublimieren sie von 140° ab; das gelbe Sublimationsprodukt schmilzt bei 169 bis 171°. UV-Absorption: Max. 267 m μ (ϵ = 11800); 350 m μ (ϵ = 4000).

$C_{14}H_{18}O_3$ (234.3) Ber. C 71.77 H 7.70 Gef. C 71.92 H 7.77.

2) Kondensationsprodukt vom Schmp. 184°: 1.5 g Trimethylhydrochinon und 1 g Dimethylacrylsäure werden mit 30 g Flüssäure 2 Stdn. auf 100—110° erhitzt. Das Reaktionsgut wird auf Eis gegossen, filtriert, in wenig Alkalilauge aufgenommen und mit viel Äther versetzt; die äther. Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonat ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umgelöst und durch Hochvakuum-Destillation gereinigt. Schmp. 184°; Ausb. 1.77 g = 76.5% d.

Theorie. Die Verbindung ist in kalter wässr. Natronlauge langsam löslich und kann unverändert aus der Lösung abgeschieden werden; Kochen mit wässr. oder alkohol. Alkali verändert sie nicht. Mit Diazomethan in Äther und mit Girard.-Reagens T erfolgt keine Umsetzung; gegen Clemmensen-Reduktion ist das Kondensationsprodukt beständig.

$C_{14}H_{18}O_3$ (234.3) Ber. C 71.77 H 7.70 Gef. C 71.73 H 7.72.

Monoacetat: 100 mg der Verbindung werden mit 1 ccm Essigsäureanhydrid und 2 ccm Pyridin über Nacht stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung und Destillation im Hochvak. farblose Blättchen aus Methanol vom Schmp. 112°.

$C_{16}H_{20}O_4$ (276.3) Ber. C 69.57 H 7.25 Gef. C 69.43 H 7.18.

Dasselbe Monoacetat lässt sich — neben dem Kondensationsprodukt vom Schmp. 184° und Oxypentamethylchromanon — durch Kondensation von Trimethylhydrochinon-diacetat und Dimethyacrylsäure durch 2-stdg. Erwärmen auf 50° gewinnen.

Monomethyläther: 1 g der Verbindung wird in 20 ccm 10-proz. Natronlauge gelöst und unter Stickstoff mit 4 ccm Dimethylsulfat auf dem Dampfbad erhitzt. Nachdem unter Aufsieden Reaktion eingetreten ist, wird 1/2 Stde. weiter erhitzt, abgekühlt und ausgeäthert. Die in Äther löslichen Anteile liefern aus Petroläther bei -12° 30 mg unverändertes Ausgangsmaterial zurück. Die im Petroläther verbliebenen Anteile werden im Hochvak. bei 80° destilliert. Aus dem Destillat krystallisiert der Methyläther nach Anereiben mit Methanol. Farblose Prismen aus Methanol oder Methanol + Wasser vom Schmp. 84°; unlöslich in wässr. Natronlauge.

$C_{15}H_{20}O_3$ (248.3) Ber. C 72.55 H 8.05 Gef. C 72.32 H 8.15.

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: 465 mg 2.4-Dinitro-phenylhydrazin in 6 ccm Alkohol und 1/2 ccm konz. Salzsäure werden mit 500 mg der Verbindung 8 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt und über Nacht stehengelassen. Die ausgefallenen roten Krystallnadeln werden abgesaugt. Orangerote Nadeln aus siedendem Dioxan, rechteckige kurze Stäbchen aus siedendem Essigester vom Schmp. 288°; schwerlöslich in Alkohol.

$C_{20}H_{22}O_6N_4$ (414.4) Ber. C 57.96 H 5.35 N 13.52 Gef. C 58.26 H 5.37 N 13.68.

3) Kondensationsprodukt vom Schmp. 130°: 7 g Trimethylhydrochinon und 5 g Dimethyacrylsäure werden mit 25 g Flüssäure auf 97° erhitzt; die Flüssäure wird innerhalb von 4 Stdn. langsam abgeblasen, das Reaktionsprodukt in 10-proz. Natronlauge völlig gelöst, die Lösung angesäuert und ausgeäthert. Der in Natriumhydrogencarbonat-Lösung unlösliche Ätherrückstand liefert aus Methanol zunächst das Kondensationsprodukt vom Schmp. 184°. Die Mutterlauge wird im Hochvak. destilliert und die bei 120—130° als gelbbraunes Öl übergegangene Fraktion in Benzol an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Benzol eluierten Anteile liefern farblose Krystalle aus Methanol vom Schmp. 130°.

$C_{14}H_{18}O_4$ (250.3) Ber. C 67.18 H 7.24 Gef. C 67.20 H 7.12.

4) 6-Oxy-4.4.5.7.8-pentamethyl-3.4-dihydro-cumarin: Durch eine auf 110° erhitzte Lösung von 3 g Trimethylhydrochinon und 3 g Dimethyacrylsäure in 50 ccm Isoamyläther wird 1 Stde. ein langsamer Strom Flüssäure geleitet, anschließend wird während 1/2 Stde. die gelöste Flüssäure durch Kohlendioxid ausgeblasen. Die erkaltete Lösung wird mit 10-proz. Kalilauge gründlich ausgeschüttelt, der Amyläther abdestilliert und das zurückgebliebene Öl im Hochvak. bei 100° destilliert. Das Destillat ergibt beim Anereiben mit Petroläther 1.02 g Krystalle vom Schmp. 98—110°. Bei weiterer Reinigung durch Chromatographie (Benzol, Aluminiumoxyd) und Umlösen steigt der Schmp. auf 117°. Kuben aus Benzol + Hexan, Blättchen aus Metha-

nol + Wasser. Nach Schmp. und Absorptionsspektrum liegt das 6-Oxy-4.4.5.7.8-pentamethyl-3.4-dihydro-cumarin²⁾ vor.

Darstellung des Trimethylhydrochinons.

Iso-pseudocumenol (Schmp. 91⁰) wird nach Karrer³⁾ nitrosiert und das entstandene Nitroso-iso-pseudocumenol (= Trimethylchinon-monoxim) (10g) mit Natriumnitrit (5 g) in 10-proz. Schwefelsäure (160 ccm) rückfließend gekocht. Dabei wird der Rückfluß so bemessen, daß das durch oxydierende Verseifung gebildete Trimethylchinon langsam als gelbes Öl mit dem Wasserdampf durch einen nachgeschalteten absteigenden Kühler abdestilliert. Die Kochdauer beträgt 2 1/2 Stdn.; nach 1 1/4 Stdn. werden 15 ccm 60-proz. Schwefelsäure nachgegeben. Das Trimethylchinon setzt sich als gelbrotes Öl von charakteristischem Geruch im Destillat ab; es wird durch Ausäthern gewonnen und durch Eiskühlung zum Erstarren gebracht (6 g = 66% d. Th.). Das Trimethylchinon wird in Methanol + Wasser gelöst, erwärmt und solange mit einer frischen wässr. Lösung von Natriumdithionit versetzt, bis die anfänglich auftretende Schwarzfärbung verschwindet. Das ausgefallene Trimethylhydrochinon wird nach dem Erkalten abfiltriert und die wässr. Lösung ausgeäthert. Durch Umlösen aus Wasser wird das Trimethylhydrochinon rein erhalten. Schmp. 171⁰; Ausb. bez. auf Iso-pseudocumenol 53%.

72. Hans A. Offe und Horst Jatzkewitz: Δ^3 -Chromen-carbonsäuren-(4)*).

[Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem, jetzt Tübingen.]

(Eingegangen bei der Redaktion der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 23. Februar 1945.)

Es wird ein neues Verfahren zur Herstellung von Δ^3 -Chromen-carbonsäuren-(4) beschrieben, das von *o*-Oxy-phenylessigsäuren und deren Derivaten ausgeht und über die leicht zugänglichen entsprechenden Phenoxyacetaldehyd-acetale führt.

Zur Synthese von Chromano-chromanonen¹⁾, wie sie im tetracyclischen Grundgerüst²⁾ des Rotenons und anderer Rotenoide³⁾ vorliegen, benötigten wir Δ^3 -Chromen-carbonsäuren-(4). 6.7-Dimethoxy- Δ^3 -chromen-carbonsäure-(4), die Toxicarsäure, ist zuerst als Abbauprodukt von Rotenoiden isoliert worden³⁾; sie wurde auch bereits neben einigen anderen, niedriger methoxylierten Chromencarbonsäuren von A. Robertson⁴⁾ synthetisch bereitet. Die von ihm verwendete Methode hat jedoch verschiedene Nachteile; besonders gestattet sie nicht, die Grundverbindung der Reihe, die Δ^3 -Chro-

*) Die Arbeit wurde am 1. Juli 1941 abgeschlossen; vergl. H. Jatzkewitz, Dissertat. Techn. Hochschule Berlin 1941.

¹⁾ H. A. Offe und W. Barkow, vorstehende Mitteil., B. 80, 464 [1947].

²⁾ H. A. Offe, B. 71, 1837 [1938].

³⁾ A. Butenandt u. Mitarb., A. 494, 17 [1932]; 495, 172 [1932]; 506, 158 [1933].

⁴⁾ A. Robertson, Journ. chem. Soc. London 1936, 212.