

HERBERT BUDZIKIEWICZ¹⁾ und JOHANN SWOBODA

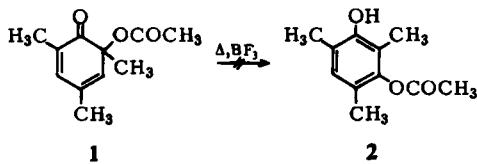
Zur Dienon-Phenol-Umlagerung *o*-chinolider Systeme.
Die Konstitution zweier Umlagerungsprodukte des Mesityl-
o-chinolacetates

Aus dem Department of Chemistry, Stanford University, Stanford, Calif.,
und dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 18. März 1965)

Mesityl-*o*-chinolacetat (1) liefert bei der Einwirkung von Bortrifluorid in siedendem Äther 3,4'-Dihydroxy-2,4,6,3',5'-pentamethyl-diphenylmethan (3a), während Umlagerung mit Acetanhydrid/H⁺ zu dem Triacetat 7a des 3,5,4'-Trihydroxy-2,4,6,3',5'-pentamethyl-diphenylmethans führt.

Im Zuge von Untersuchungen über die Dienon-Phenol-Umlagerung von *o*-Chinolacetaten ist festgestellt worden¹⁾, daß Mesityl-*o*-chinolacetat (1) mit Bortrifluorid in siedendem Äther nicht das erwartete Mesocinmonoacetat (2), sondern neben Mesitol und anderen, nicht definierten, Produkten in etwa 10-proz. Ausbeute ein Phenol der Summenformel C₁₈H₂₂O₂ liefert, das mit einem durch Oxydation von Mesitol mit [Fe²⁺, H⁺, H₂O₂]²⁾ oder [Fe³⁺, O₂]³⁾ erhaltenen Produkt identisch ist¹⁾; das gleiche Phenol entsteht möglicherweise auch bei der Umsetzung von Mesitol mit Natriumacetat, Acetanhydrid und Brom⁴⁾. Mehrere Biphenyl- und Diphenyläthan-Strukturen konnten durch Vergleichssynthese ausgeschlossen werden²⁻⁴⁾.



Zur Ermittlung der Struktur des Phenols C₁₈H₂₂O₂ wurden nun massenspektrometrische sowie Kernresonanzmessungen herangezogen.

Diphenylmethanderivate, die *o*-ständig zur Methylengruppe eine CH₃- oder OH-Funktion als Substituenten tragen, liefern bei Elektronenbeschuß⁵⁾ unter Wanderung eines α -Wasserstoffatoms zwei Fragmente mit gerader Massenzahl (a und b). Trägt nur einer der Kerne einen *o*-Substituenten, so ist nur ein Umlagerungsbruchstück zu erwarten⁶⁾.

¹⁾ Neue Anschrift: Institut für Organ. Chemie, Technische Hochschule, Braunschweig.

²⁾ F. Wessely und W. Metlesics, Mh. Chem. **85**, 637 (1954).

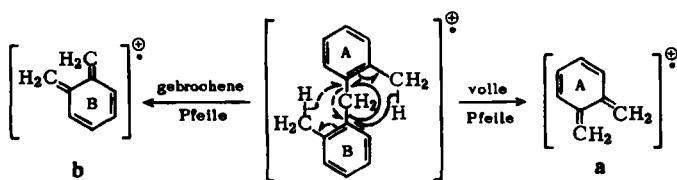
³⁾ S. L. Cosgrove und W. A. Waters, J. chem. Soc. [London] **1951**, 1726.

⁴⁾ R. F. Moore und W. A. Waters, J. chem. Soc. [London] **1954**, 243.

⁵⁾ K. Fries und E. Brandes, Liebigs Ann. Chem. **542**, 48 (1939).

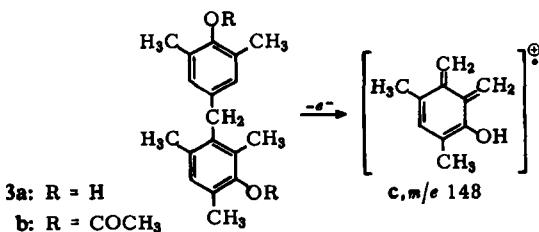
⁶⁾ S. Meyerson, H. Drews und E. K. Field, J. Amer. chem. Soc. **86**, 4964 (1964).

Zu der in dieser Arbeit angewendeten Symbolik bei Fragmentierungsreaktionen siehe: H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry, Bd. 2, S. 2, Holden Day, San Francisco 1964.



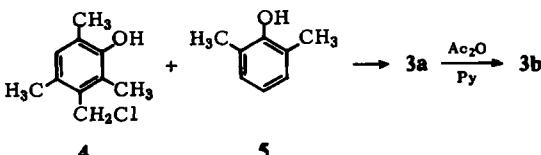
Im Massenspektrum des Phenols $C_{18}H_{22}O_2$ tritt nur ein bedeutendes Bruchstück von gerader Massenzahl bei einer Masse von 148 (entsprechend $C_{10}H_{12}O$, c) auf. Einer der beiden Ringe muß somit drei Methyl- und eine Hydroxylgruppe tragen, wobei wenigstens einer dieser Substituenten sich in *o*-Stellung zur Methylenbrücke befinden muß, während der zweite Ring zwei Methyle und ein Hydroxyl trägt, wobei jedoch die beiden zur Methylengruppe *o*-ständigen Ringpositionen unsubstituiert sind.

Unter der Annahme, daß bei der Bildung des Phenols keine Methylwanderung eingetreten ist, was zumindest für die Darstellung durch Oxydation von Mesitol angenommen werden kann, sind die obigen Befunde nur mit Konstitution 3a vereinbar. Das Kernresonanzspektrum des Diacetats des untersuchten Phenols, das weiter unten eingehend diskutiert wird, steht mit 3a im Einklang.



Biphenyl- sowie Diphenyläthan-Strukturen, die auch in Betracht zu ziehen wären, lassen sich sowohl durch das Kernresonanzspektrum (Auftreten eines für die Methylenbrücke charakteristischen Zweiprotonensignals, s. u.) als auch durch das Massenspektrum ausschließen: Biphenyl-Derivate zeigen kaum Fragmentierung zwischen den Ringen⁷⁾, während im Diphenyläthan bevorzugt die benzylische Bindung gesprengt wird⁸⁾. Erwähnt sei noch, daß im Massenspektrum des Diacetates 3b neben Fragmenten der Masse 43 (CH_3CO^\oplus) und 148 (c) das Molekül-Ion und, von diesem ausgehend, zweimaliger Verlust von Keten zu beobachten sind. Phenolacetate zeigen allgemein Verlust von Keten; weitere Fragmentierung erfolgt dann von dem so gebildeten Phenol-Ion ausgehend.

Die Konstitution 3a konnte schließlich durch Vergleichssynthese aus Chlormethylmesitol (4) und 2,6-Dimethyl-phenol (5) gesichert werden (Misch-Schmp. und IR-Spektrenvergleich).

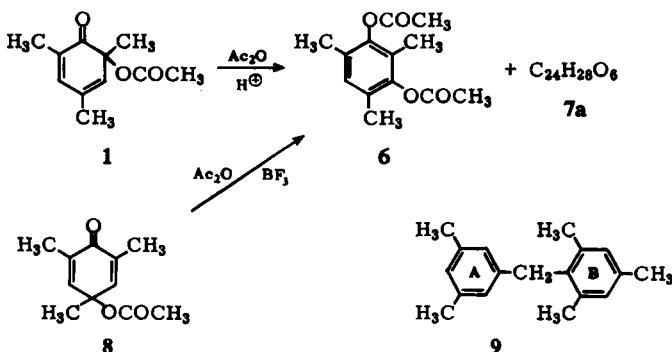


⁷⁾ H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds, S. 165ff., Holden Day, San Francisco 1964.

⁸⁾ Catalog of Mass Spectral Data, American Petroleum Institute Research Project 44, Carnegie Institute of Technology, Pittsburgh, Pa., Spektrum Nr. 673.

Lagert man Mesityl-*o*-chinolacetat (1) in Acetanhydrid unter Säurekatalyse um¹⁾, so erhält man neben dem erwarteten Mesorcindiacetat (6) ein zweites Produkt, C₂₄H₂₈O₆ (7a). Diese Verbindung ist das Triacetat des Phenols C₁₈H₂₂O₃ (7b), das bei der Zinkstaubschmelze⁹⁾ neben undefinierten Produkten ansehnliche Mengen von Mesitol liefert¹⁾. Weitere Versuche zur Konstitutionsaufklärung wurden nicht unternommen.

Die gleichen Reaktionsprodukte (6 und 7a) entstanden in gleicher Ausbeute bei der Umsetzung von Mesityl-*p*-chinolacetat (8) mit Acetanhydrid/Bortrifluorid¹⁰⁾.



Verseifung des Triacetates 7a liefert ein Phenol C₁₈H₂₂O₃ (7b), das sich nach *Pelletier* und *Locke*¹¹⁾ (Veresterung mit Diäthylphosphit und nachfolgende Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak) zu einem Kohlenwasserstoff C₁₈H₂₂ enthydroxylieren läßt, der durch Mischprobe und IR-Spektrum mit authentischem 2.4.6.3'.5'-Pentamethyl-diphenylmethan (9)¹²⁾ identifiziert werden konnte. Hiermit scheint das Kohlenstoffskelett von 7a gesichert, in dem noch drei Hydroxylgruppen zu lokalisieren bleiben. Die Tatsache, daß bei der Zinkstaubschmelze ansehnliche Mengen von Mesitol entstehen¹⁾, deutet bereits darauf hin, daß in einem Teil des Moleküls das Substitutionsmuster von Mesitol erhalten ist, daß also nicht alle drei Hydroxylgruppen in Ring A von 9 enthalten sein können. Ihre exakte Stellung ließ sich schließlich durch Massen- und Kernresonanzspektren von 7a ermitteln.

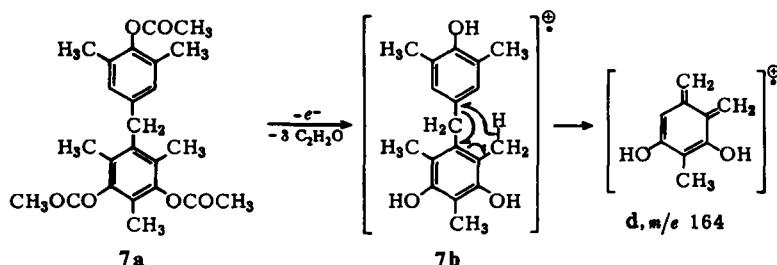
Das Massenspektrum von 7a zeigt (in voller Analogie zu dem von 3b) neben einem Fragment der Masse 43 (CH₃CO[⊕]) das Molekül-Ion (*m/e* 414), davon ausgehend ferner dreimaligen Verlust von Keten (*m/e* 370, 328 und 286; der letzte Wert entspricht dem Molekül-Ion von 7b). Bei der Masse 164 tritt das einzige bedeutende, geradzahlige Bruchstück auf, das der Zusammensetzung C₁₀H₁₂O₂ (d) entspricht. Es muß somit drei Methyl- und zwei Hydroxygruppen umfassen (entsprechend Ring B von 9), während auf den zweiten Ring zwei Methyl- und eine Hydroxygruppe entfallen, wobei keiner dieser Substituenten sich *o*-ständig zur Methylenbrücke befinden kann. Es wäre sonst ein zweites Umlagerungsbruchstück (s. o.) zu erwarten. Diese Befunde sind nur mit Struktur 7a für das Triacetat und 7b für das freie Phenol vereinbar.

9) E. Clar, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 1645 (1939).

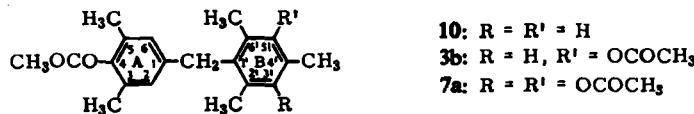
10) W. Metlesics, F. Wessely und H. Budzikiewicz, Tetrahedron [London] 6, 345 (1959).

11) S. W. Pelletier und D. M. Locke, J. org. Chemistry 23, 131 (1958).

12) M. Weiler, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 1908 (1899).



Das Kernresonanzspektrum von **7a** zusammen mit Vergleichsspektren (**3b** und **10**) liefert eine weitere Bestätigung der angenommenen Struktur. Wie aus der Tabelle ersichtlich, spiegelt das Spektrum von **10** die hohe Symmetrie des Moleküls wider. Einführung einer Acetoxylgruppe an C-5' (**3b**) lässt die Ring A zugeordneten Signale unverändert, während für Ring B eines der aromatischen Protonen verschwindet und gleichzeitig zwei Methylgruppen nach höherem Feld verschoben sind; die dritte bleibt unverändert. Im Spektrum von **7a** ist die Symmetrie wiederhergestellt. Die Ring-A-Signale erscheinen abermals unverändert, Ring B weist kein aromatisches Proton mehr auf. Zwei Acetoxylgruppen zeigen die gleiche chemische Verschiebung wie für **3b** beobachtet, zwei Methylgruppen sind nun wieder identisch und entsprechen derjenigen an C-6' in **3b** (ein Acetoxylnachbar), während die dritte Methylgruppe nach den höchsten Feldwerten verschoben ist (Nachbarschaft von zwei Acetoxylgruppen).



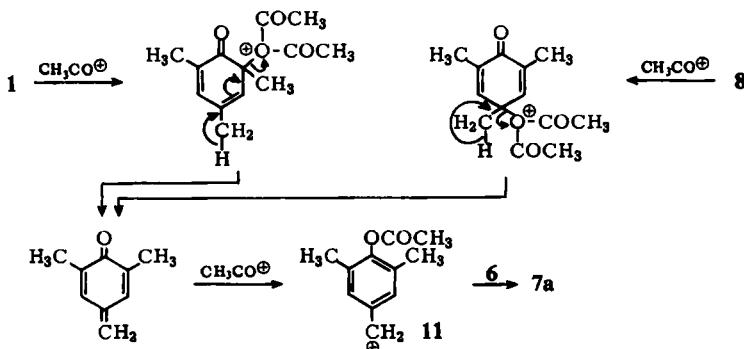
Kernresonanzdaten *) von Diphenylmethan-Derivaten

Ring-atom	2=6	3=5	4		2'		3'		4'		5'		6'
Substi- tuent	H	CH ₃	OAc	CH ₂	CH ₃	R=H	R=OAc	CH ₃	R'=H	R'=OAc	CH ₃		
10	6.69 2	2.06 6	2.28 3	3.94 2	2.19 6	6.87 2	—	2.28 3	=3' —	—	—	=2' —	
3b	6.65 2	2.04 6	2.27 3	3.90 2	2.16 3	6.90 1	—	2.12 3	—	2.30 3	2.00 3		
7a	6.65 2	2.05 6	2.27 3	3.95 2	=6' —	=5' —		1.96 3	—	2.30 6	2.00 6		

* Die Kernresonanzspektren wurden in Deuterochloroformlösung gemessen. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten angegeben, bezogen auf Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$ ppm) als inneren Standard. Die erste Zeile gibt jeweils die chemische Verschiebung, die zweite Zeile die Anzahl der Protonen, denen das Signal entspricht, wieder.

Zur Klärung der Bildungsweise von 7a können folgende Überlegungen herangezogen werden: Bei der „normalen“ Dienon-Phenol-Umlagerung (zu 6) wird als Primärschritt Angriff einer Antibase (z.B. $\text{CH}_3\text{CO}^{\ominus}$) auf die Carbonylgruppe des

Chinolsystems angenommen^{1,10}. Tritt nun in vergleichbarem Maße Angriff auf den Acetatsauerstoff ein, so kann sich intermediär ein Methylenchinon bilden, das mit weiterem $\text{CH}_3\text{CO}^\oplus$ das Benzylkation **11** liefert, welches mit Mesorcindiacetat (**6**) zu **7a** reagiert.



Im Falle der Bortrifluorid-Umlagerung von **1** wäre dann anzunehmen, daß ein **11** entsprechendes Zwischenprodukt mit Mesitol (das, wie festgestellt worden ist¹), nebenbei entsteht) in analoger Weise zu **3a** reagiert.

Wir möchten an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. F. Wessely für die Überlassung des Arbeitsgebietes, Herrn Prof. Dr. C. Djerassi für die Ermöglichung der Durchführung der massenspektrometrischen Messungen (unterstützt durch die *National Institutes of Health, US Public Health Service*, Grant Nr. AM 04257) und Frau Dr. L. J. Durham für die Aufnahme der Kernresonanzspektren danken.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden nach Kofler bestimmt und sind unkorrigiert. Die *Kernresonanzspektren* wurden mit einem Varian A-60-Gerät (60 MHz), die *Massenspektren* mit einem CEC 21-103 C-Instrument mit Ganzglaseinlaßsystem (200°) gemessen (Ionenquellentemperatur 270°, Ionisierungsenergie 70 eV, Ionisierungsstrom 50 μA).

Ausgangsmaterialien (**3a**, **3b** und **7a**) wurden dargestellt, wie in der Originalliteratur¹ angegeben.

3,4'-Dihydroxy-2,4,6,3',5'-pentamethyl-diphenylmethan (3a): 15.0 g (81.3 mMol) *Chlormethyl-mesitol*¹³⁾ (**4**) und 30.0 g (245 mMol) *2,6-Dimethyl-phenol* (**5**) wurden in 300 ccm trockenem CS_2 gelöst und unter Rühren 3 mal je 1 g wasserfreies *Aluminiumchlorid* zugesetzt. Nach Ende der heftigen HCl-Entwicklung wurde 30 Min. unter Rückfluß gekocht und hierauf das Lösungsmittel und das überschüss. **5** mit Wasserdampf abgetrieben. Der Rückstand erstarrte bereits im kochenden Wasser zu einem blaßrosa Festkörper, Schmp. 135-150°, 20.1 g (74.4 mMol, 92%). Mehrmaliges Umlösen aus Benzol führte nur zu mehr oder weniger unscharf zwischen 145 und 155° schmelzenden Produkten. Durch Umkristallisieren aus 80-proz. Äthanol wurden sowohl aus letzteren als auch aus dem Rohprodukt farblose, watteartige Kristalle vom Schmp. 162-164° erhalten. Die Substanz scheint polymorph zu sein. Der Schmp. des Dienon-Phenol-Umlagerungsproduktes **3a** liegt bei 152-155° (aus

¹³⁾ R. Wegler und E. Regel, *Makromolekulare Chem.* 9, 1 (1953). Das unsublimierte Rohprodukt wurde verwendet.

Benzol); der Misch-Schmp. liegt jedoch ohne Anzeichen einer früheren Verflüssigung bei 162–164°. Die IR-Spektren (in Chlf.) der auf den beiden Wegen erhaltenen Substanzen stimmen überein.

3.4'-Diacetoxy-2.4.6.3'.5'-pentamethyl-diphenylmethan (3b): 5.4 g (20 mMol) 3a (aus Benzol) in 40 ccm Pyridin wurden nach Zusatz von 40 ccm *Acetanhydrid* über Nacht stehen gelassen und dann 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Die beim Zersetzen mit ca. 200 g Eis erhaltenen 5.5 g Kristalle (15.5 mMol, 78%) wurden aus verd. Äthanol umgelöst. Farblose Nadeln, Schmp. 132–133°; der Misch-Schmp. mit 3b aus der Dienon-Phenol-Umlagerung vom gleichen Schmp. blieb ohne Depression.

Enthydroxylierung von 3.5.4'-Trihydroxy-2.4.6.3'.5'-pentamethyl-diphenylmethan (7b): 850 mg 7b in 17 ccm Tetrachlorkohlenstoff versetzte man mit 1.3 g *Diäthylphosphit* und 1.3 ccm Triäthylamin und ließ 4 Tage bei Raumtemperatur reagieren. Den nach Aufarbeiten des Reaktionsgemisches (wie in der Originalliteratur¹¹⁾ angegeben) erhaltenen Phosphorigsäureester löste man in 30 ccm Äther, kondensierte in die gekühlte Lösung *Ammoniak* ein und setzte hierauf 450 mg *Natrium* in kleinen Stücken zu, wobei sich die Lösung nach einigen Minuten blau färbte. Nach Zerstören des überschüss. Natriums mit Äthanol wurde das Reaktionsgemisch der Originalvorschrift entsprechend¹¹⁾ aufgearbeitet. Chromatographie an neutralem Aluminiumoxyd und Sublimation ergaben 2.4.6.3'.5'-*Pentamethyl-diphenylmethan* (9). Schmp. und Misch-Schmp. mit einem authent. Präparat¹²⁾ 64–67°.

4-Acetoxy-3.5.2'.4'.6'-pentamethyl-diphenylmethan (10): 4.0 g (15.7 mMol) 4-Hydroxy-3.5.2'.4'.6'-pentamethyl-diphenylmethan¹⁴⁾ wurden mit 20 ccm Pyridin und 20 ccm *Acetanhydrid* analog der Darstellung von 3b acetyliert. Nach Zersetzung mit ca. 100 g Eis wurden 3.9 g (13.2 mMol, 84%) 10 erhalten. Aus verd. Essigsäure und verd. Äthanol Schmp. 118–120°.



¹⁴⁾ *H. Hart, C. A. Buehler, A. J. Waring und S. Meyerson, J. org. Chemistry* **30**, 331 (1965); wir möchten Herrn Dr. Meyerson für die Übersendung eines Manuskriptes dieser Arbeit vor deren Veröffentlichung danken. [135/65]