

- [21] *C. Batich, O. Ermer, E. Heilbronner & J. R. Wiseman*, *Angew. Chem.* **85**, 302 (1973); *Angew. Chem. Int. Ed.* **12**, 312 (1973).
- [22] *O. Ermer & S. Lifson*, unpublished work.
- [23] *J. L. Franklin, J. G. Dillard, H. M. Rosenstock, J. T. Herron, K. Draxl & F. H. Field*, *Nat. Stand. Ref. Data Ser., Nat. Bur. Stand.*, No. 26, 124 (1969).
- [24] *A. D. Bain, J. C. Bünzli, D. C. Frost & L. Weiler*, *J. Amer. chem. Soc.* **95**, 291 (1973).
- [25] *D. A. Sweigart & D. W. Turner*, *J. Amer. chem. Soc.*, **94**, 5599 (1972).
- [26] *H. Bock & G. Wagner*, *Angew. Chem.* **84**, 119 (1972).
- [27] *H. Schmidt & A. Schweig*, *Tetrahedron Letters* **1973**, 1437.
- [28] *J. C. Bünzli, D. C. Frost & L. Weiler*, *J. Amer. chem. Soc.* **95**, 7880 (1973).
- [29] *P. Bischof & E. Heilbronner*, *Helv.* **53**, 1677 (1970).
- [30] Unpublished result.
- [31] *T. Kobayashi & S. Nagakura*, *Bull. chem. Soc. Japan* **46**, 1558 (1973).
- [32] *M. Beez, G. Bieri, H. Bock & E. Heilbronner*, *Helv.* **56**, 1028 (1973).
- [33] *R. Hoffmann, P. Mollere & E. Heilbronner*, *J. Amer. chem. Soc.* **95**, 4860 (1973).
- [34] *J. Bastide & J. P. Maier*, *J. Electron Spectrosc.*, in press.

55. *p*-Hydroxybenzylierung von Carbanionen mit Chinonmethid-liefernden Verbindungen¹⁾

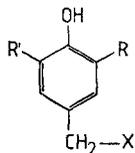
von **Andreas Schmidt** und **Heimo Brunetti**

Forschungslaboratorium der Division Kunststoffe und Additive der *Ciba-Geigy AG.*, Basel

(28. XI. 75)

***p*-Hydroxybenzylation of Carbanions with Quinonemethide Precursors.** – *Summary*
3,5-Dialkylated 4-hydroxy-benzyl derivatives **4**, **5** and **6** are useful starting materials for the *p*-hydroxybenzylation of carbanions derived from activated methylene compounds **7**. The reaction presumably proceeds through intermediate formation of quinonemethides **2**. The scope of the reaction is discussed.

Einleitung. – Sterisch gehinderte Phenole der Struktur **1** haben wegen ihre



R, R' = (verzweigtes) Alkyl

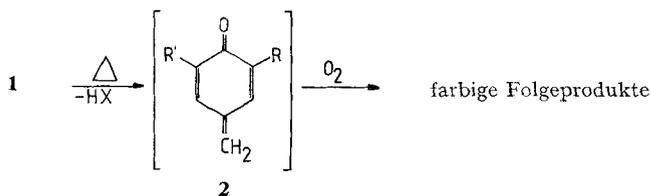
1

Fähigkeit, autooxydative Radikalprozesse in Polymeren zu unterdrücken, grosse industrielle Bedeutung als Antioxydantien («Radikalfänger») [1].

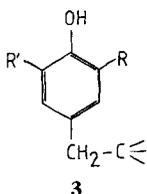
Ist der Substituent X in **1** über ein Heteroatom an das Benzylkohlenstoffatom gebunden, so beobachtet man häufig beim Einsatz solcher Verbindungen zur Poly-

¹⁾ Der systematische Name von Chinonmethid ist 4-Methyliden-cyclohexa-2,5-dienon.

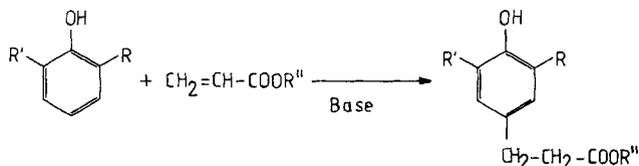
merstabilisierung unter thermooxydativen Bedingungen eine Verfärbungsneigung. Verantwortlich dafür dürfte im wesentlichen die folgende Zerfallsreaktion sein [2-4]:



Diesbezüglich stabiler sind im allgemeinen Verbindungen vom Typ **3**, in denen X in **1** durch ein C-Atom an das Benzylkohlenstoffatom gebunden ist.

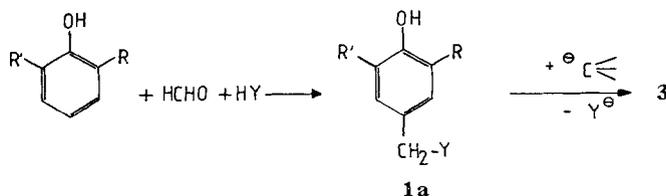


Der Herstellung von Antioxydantien der Struktur **3** kommt deshalb eine grosse Bedeutung zu. Sie lassen sich z.B. in einfacher Weise durch basenkatalysierte *Michael*-Addition von sterisch gehinderten Phenolen an Acrylsäureester erhalten [5]:



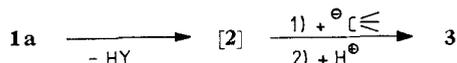
Ein weiteres vielseitiges Herstellungsprinzip für **3** ist die *p*-Hydroxybenzilylierung von Carbanionen. Diese Methode soll im folgenden näher untersucht werden.

***p*-Hydroxybenzilylierung von Carbanionen.** – *Chinonmethide 2 als reaktive Zwischenprodukte.* Die *p*-Hydroxybenzilylierung lässt sich als zweistufige Reaktionssequenz beschreiben:



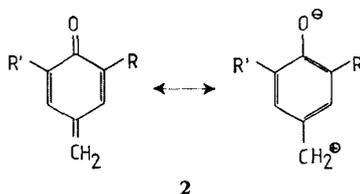
Auffallend ist dabei der glatte Verlauf des zweiten Reaktionsschritts. Bereits *Filar & Winstein* [6] haben postuliert, dass er nicht als nucleophile Substitution von

Y durch das Carbanion, sondern als basenkatalysierte vinyloge *Michael*-Addition des Carbanions an das intermediär auftretende Chinonmethid **2** erfolgt:

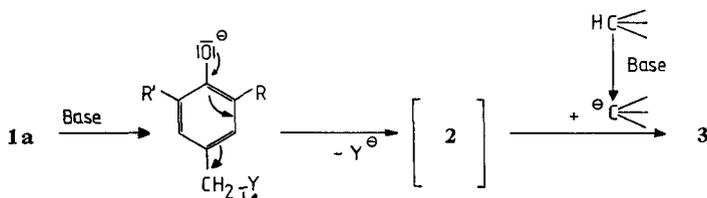


Im Unterschied zum nicht fassbaren unsubstituierten Chinonmethid sind *o,o'*-disubstituierte Chinonmethide **2** in verdünnter Lösung beschränkt stabil [7]. In den von *Filar & Winstein* untersuchten Umsetzungen wurden sie spektroskopisch nachgewiesen (UV.-Bande bei 290 nm) [6]. Auch andere Autoren haben sich der Auffassung angeschlossen, dass bei diesen Hydroxybenzylierungen **2** als Zwischenprodukt auftritt [8].

Die Leichtigkeit der Umsetzung **1a** → **3** wird dadurch erklärt, dass **2** in seiner aromatischen Grenzstruktur mit sterisch abgeschirmtem negativem Zentrum ein stark elektrophiler Reaktionspartner für das Carbanion [7] ist.

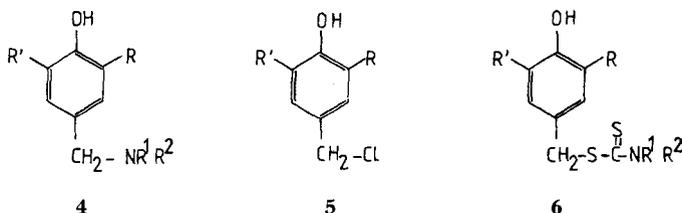


Als Chinonmethid-liefernde Verbindungen **1a** kommen vor allem solche mit einer nucleofugen Abgangsgruppe Y (z.B. Cl, Br, NR₃, OR, OAcyl, SR, SAcyI) in Frage. Die zur Bildung des Carbanions benötigte Base erleichtert zugleich die Bildung des Chinonmethids **2** aus **1a**:

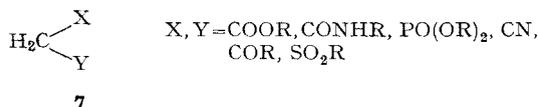


Den Spezialfall einer Verbindung **1a** mit «schlechter» nucleofuger Abgangsgruppe Y stellen die Phenol-*Mannich*basen **4** (**1a**; Y = NR¹R²) dar. In Analogie zu den *Mannich*-basen CH-azider Verbindungen mit eliminierbarem Proton in β - (bzw. vinyloger β -) Stellung zur tertiären Aminogruppe dürfte **4** unter thermischer Dialkylamin-Eliminierung zum intermediären **2** reagieren (vgl. [9], S. 246 ff.; [10], S. 602 und die dort unter [101] zitierte Literatur). Dementsprechend sind für Benzylierungen mit **4** höhere Temperaturen erforderlich. Auch der thermische Zerfall von **4** beim Erwärmen ohne Lösungsmittel sowie die dabei auftretenden Spaltprodukte sprechen für diese Interpretation (s.u.).

Vergleich verschiedener Chinonmethid-liefernder Verbindungen als *p*-Hydroxybenzylierungs-Reagentien. – Aus Gründen der Zugänglichkeit und Reak-

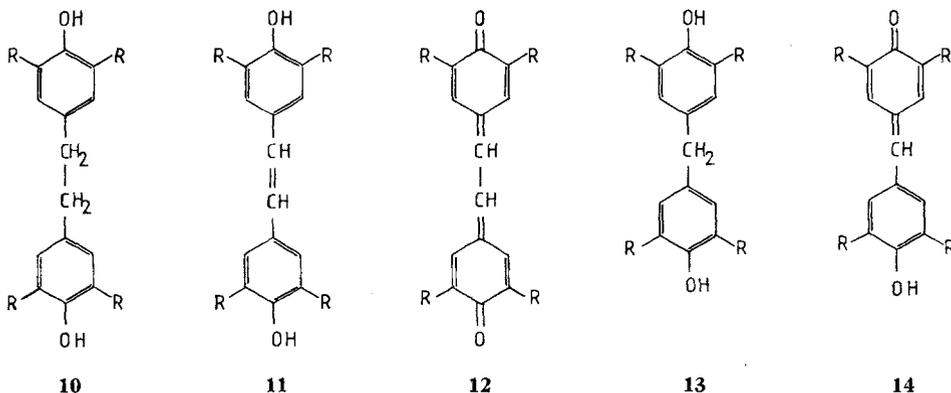
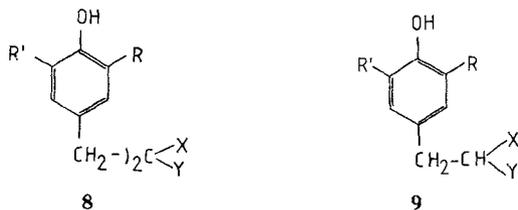


tivität haben wir die drei Klassen Chinonmethid-liefernder Verbindungen **4**, **5** und **6** auf ihre Brauchbarkeit für die *p*-Hydroxybenzylierung untersucht. Als Reaktionspartner dienten dabei die aus der aktivierten Methylengruppe der Verbindungen **7** gebildeten Carbanionen.



a) *p*-Hydroxybenzylierung mit Phenol-Mannichbasen **4**. Die Basen **4** sind aus *o,o'*-dialkyliertem Phenol, Formaldehyd und einem Dialkylamin leicht zugänglich [11] [12].

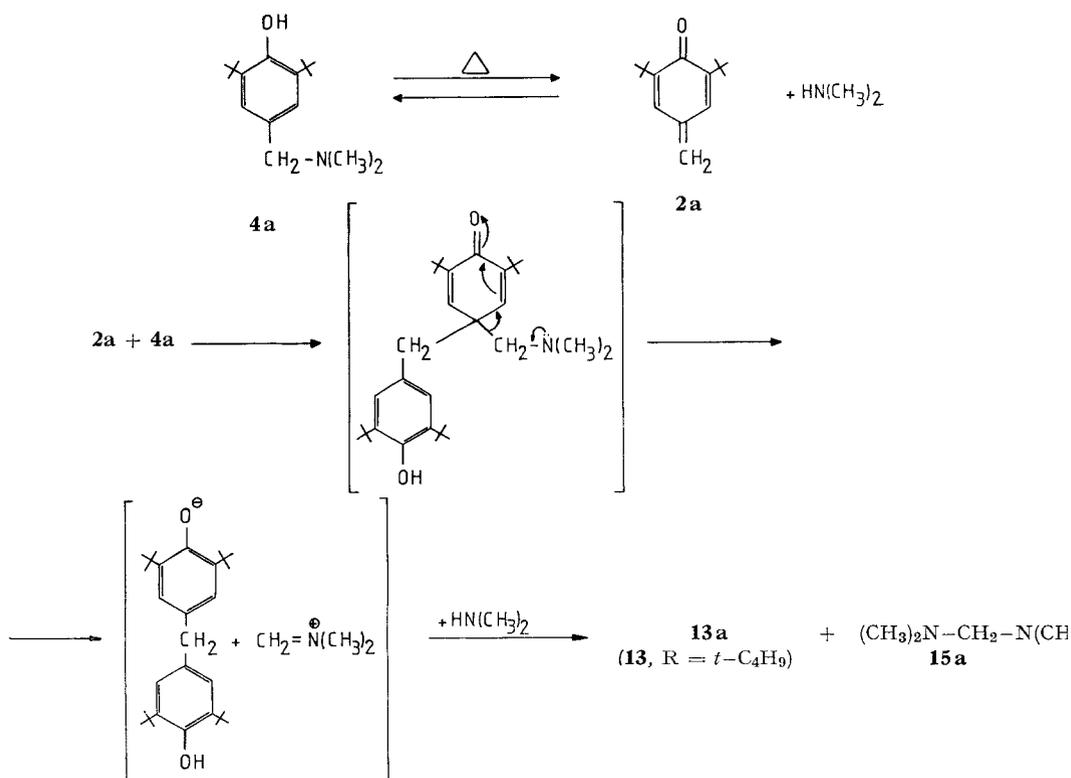
Für die Benzylierung werden **4** und **7** in Gegenwart einer katalytischen Basenmenge auf > 50° erwärmt. Wendet man **4** und **7** im Molverhältnis 2:1 an, so erhält man in meist sehr guten Ausbeuten die dibenzylierten Produkte **8** [13a]. Beim Mol-



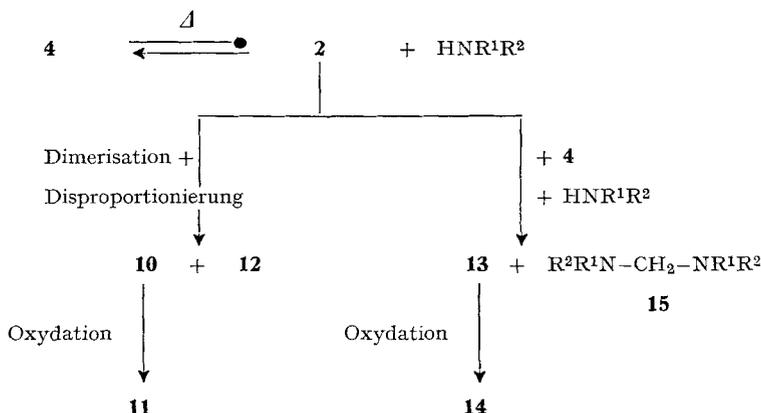
verhältnis 1:1 werden dagegen die monobenzylierten Produkte **9**, ebenfalls in überraschend guten Ausbeuten, isoliert [13b]. Die bekannte Überlagerung von Mono- und Bisalkylierung (vgl. [10], S. 544 ff.) tritt hier also kaum störend in Erscheinung.

Weniger geeignet sind Phenol-*Mannich*basen **4** zur Benzylieerung von methylen-aktivierten Verbindungen, die mit dem abgespaltenen Dialkylamin Nebenreaktionen eingehen können. So erfolgt bei der Benzylieerung von Malonsäure-diaryleestern eine teilweise Umwandlung der Ester- in Amidgruppen.

Als Nebenprodukte der Hydroxybenzylieerung mit **4** bilden sich die Bis-hydroxyphenyl-Verbindungen **10** und **13** und deren gefärbte Oxydationsprodukte **11**, **12** und **14**. Geht man davon aus, dass das Chinonmethid **2** als reaktive Zwischenstufe auftritt, so ist die Bildung von **10** durch disproportionierende Dimerisierung von **2** nicht überraschend [3]. Aus **10** können dann die Oxydationsprodukte **11** und **12** entstehen. Für die Bildung des Methylendiphenols **13** wird folgender Mechanismus, illustriert an **4a**, vorgeschlagen:



Tatsächlich wurde bei der thermischen Zersetzung von **4a** in siedendem *o*-Dichlorbenzol neben den Produkten **10**–**14** auch das N,N,N',N'-Tetramethylmethandiamin **15a** isoliert. Die thermische Zersetzung von **4** dürfte demnach auf zwei voneinander unabhängigen Wegen verlaufen:

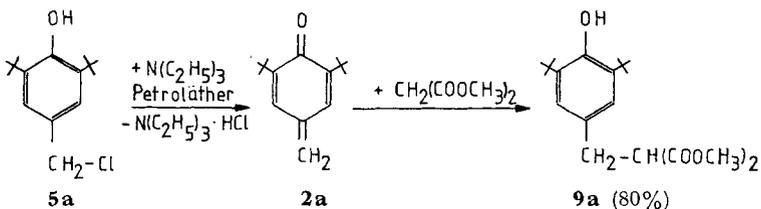


b) *p*-Hydroxybenzilylierung mit den Benzylchloriden **5**. Die Benzylchloride **5** sind durch Chlormethylierung von 2,6-Dialkylphenolen zugänglich [14]. Ihre chemische Stabilität ist wegen der Neigung zur Chlorwasserstoff-Eliminierung beschränkt, weshalb sie mit Vorteil als Lösungen in inerten Lösungsmitteln aufbewahrt und umgesetzt werden.

Im Gegensatz zu den Phenol-*Mannich*basen **4** erfordern Benzylchloride für die Umsetzung mit **7** stöchiometrische Mengen einer Base (z.B. Alkalialkoholat, -amid, -hydrid, aber auch Trialkylamin). Sie eignen sich vor allem für die Dibenzilylierung von **7** [15]. Dabei hat sich die gleichzeitige Zugabe von **5** und von methanolischer Natriummethylatlösung zu einer Lösung von **7** als zweckmässige Arbeitsweise bewährt. Auch Malonsäurearylester konnten so mit guter Ausbeute bisalkyliert werden.

Für die Monobenzilylierung von **7** sind die Benzylchloride weniger gut geeignet als Phenol-*Mannich*basen, da man mit ersteren üblicherweise Gemische von mono- und dibenzilylierten Produkten erhält.

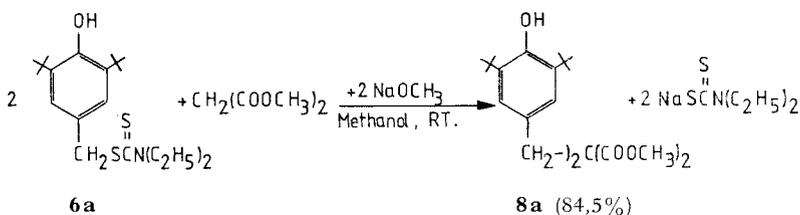
Einwirkung von Basen auf gelöstes **5a** liefert das freie Chinonmethid **2a** [2] [6]. Die Umsetzung der Chinonmethid-Lösung mit einem Überschuss an Malonsäuredimethylester ergab in guten Ausbeuten das Monobenzilylierungsprodukt **9a**. Die



vinylloge *Michael*-Addition dürfte dabei durch Spuren von Triäthylamin in der Lösung von **2a** katalysiert werden. Diese Umsetzung ist ein weiterer Hinweis auf das intermediäre Auftreten von **2** bei den hier diskutierten Benzilylierungsreaktionen.

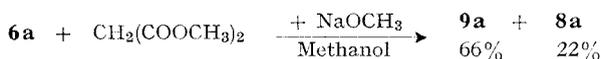
c) *p*-Hydroxybenzilylierung mit Dithiourethanen **6**. Die stabilen Dithiourethane **6** sind ähnlich leicht wie die *Mannich*basen **4** aus *o,o'*-dialkylierten Phenolen, Formaldehyd, Schwefelkohlenstoff und Dialkylamin zugänglich [16]. Ihre Verwendung zur *p*-Hydroxybenzilylierung von Heteroatomen (O, N, S) beschreibt *O'Shea* [8].

Wir fanden, dass sich Dithiourethane **6** in Gegenwart einer stöchiometrischen Basenmenge auch ausgezeichnet für die Dibenzilylierung der methylenaktivierten Verbindungen **7** eignen [17]. Die Reaktion erfolgt häufig schon unter sehr milden

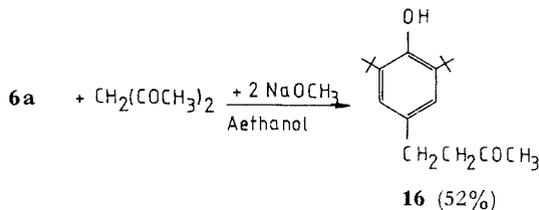


Bedingungen. Neben Alkalialkoholaten, -amiden oder -hydriden lassen sich gut auch wässrige Alkalihydroxydlösungen als Basen verwenden.

Beim Versuch zur Monobenzilylierung erhält man ähnlich wie bei **5** Gemische von Mono- und Dialkylierungsprodukten:



Unter stark basischen Bedingungen muss vor allem bei ketongruppenhaltigen methylenaktivierten Verbindungen bereits auf der Monobenzilylierungsstufe mit Spaltungsreaktionen gerechnet werden. Dies lässt sich zur gezielten Herstellung der Spaltprodukte ausnützen:



Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Smp. (unkorr.) auf Koflerbank oder Tottoli-Schmelzpunktsapparat. Gas-chromatographische Ausbeutebestimmungen auf Varian 920 mit 1mV W/W-Schreiber; Trägergas Helium 50 ml/Min.; Stahlsäule: 1,5 m Länge, i. D. 4 mm, gefüllt mit 3% Silikon SE 30 auf Varaport 30 100/120 mesh; Temperaturen: Injektor 300°, Säulenofen variabel, Detektor WLD 275°; Aufgabemenge: 1 µl 2proz. Lösung in Toluol oder *o*-Dichlorbenzol; quantitative Auswertung über externe Eichreihe von reinen Substanzen.

1. *p*-Hydroxybenzilylierung von **7 mit Phenol-Mannichbasen **4**.** – 1.1. Dibenzilylierung. Bis(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxy-benzyl)-malonsäurediäthylester (**8b**). In einer Stickstoffatmosphäre wird ein Gemisch von 40 g (0,25 mol) Malonsäurediäthylester und 154 g (0,5 mol) N,N-Dimethyl-N-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxybenzyl)-amin (**4a**) [12] auf 80° erwärmt, mit 0,5 g LiNH₂ versetzt und auf 50 Torr evakuiert, wobei eine lebhaft Dimethylamin-Abspaltung einsetzt. Man erhöht innert 1 Std. die Temperatur auf 100° und verbessert das Vakuum auf 17 Torr. Nach Kühlen und Neutralisation mit wenig Eisessig saugt man ab und kristallisiert aus Ligroin um: 120 g (80%) **8b**, Smp. 161–162°.

C₃₇H₅₆O₆ (596,82) Ber. C 74,46 H 9,46% Gef. C 74,46 H 9,29%

1.2. Monobenzilylierung. (3-*t*-Butyl-4-hydroxy-5-methyl-benzyl)-malonsäuredimethylester (**9b**). Eine Lösung von 197 g (1,5 mol) Malonsäuredimethylester in 500 ml wasserfreiem Toluol wird

unter Stickstoff mit 2,3 g (0,1 mol) Natriumspänen versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Sobald sich das Natrium gelöst hat, wird eine Lösung von 166 g (0,75 mol) *N,N*-Dimethyl-*N*-(3-*t*-butyl-4-hydroxy-5-methyl-benzyl)-amin (**4b**) (hergestellt nach [12] aus 2-*t*-Butyl-6-methyl-phenol, Formaldehyd und Dimethylamin, Smp. 118°) in 600 ml wasserfreiem Toluol zugetropft, wobei eine starke Dimethylamin-Abspaltung erfolgt. Nach 8 Std. wird gekühlt, mit 8 ml Eisessig versetzt, 2mal mit Wasser extrahiert und das Toluol i. V. abgedampft. Das gelbe Öl (241 g) wird über eine Kieselgel-Säule (Laufmittel Toluol/Methanol 8:2) gereinigt: 217 g (90%) **9b**, Smp. 62–64°.

$C_{17}H_{24}O_5$ (308,36) Ber. C 66,21 H 7,85% Gef. C 66,12 H 7,83%

1.3. *Thermische Zersetzung der Phenol-Mannichbase 4a*. 53 g (0,2 mol) **4a** in 200 ml *o*-Dichlorbenzol werden unter Durchleiten eines schwachen N_2 -Stroms auf 145° erwärmt und die abgehenden Gase in einer trockenisgekühlten Kühlfalle kondensiert. Nach 24 Std. ist **4a** in der Lösung nicht mehr nachweisbar. Das Kühlfallen-Kondensat (8 g) wird auf RT. erwärmt, wobei 4,5 g (50%) Dimethylamin abdestillieren. Es bleiben 3,5 g (35%) *N,N,N',N'*-Tetramethyl-methandiamin (**15a**) vom Sdp. 80–82° (Lit. [18] 75–85°) zurück. – MS. (*m/e*): 102 (M^+ , 6), 58 (100), 42 (19).

$C_5H_{14}N_2$ (102,18) Ber. C 58,78 H 13,81% Gef. C 58,51 H 13,58%

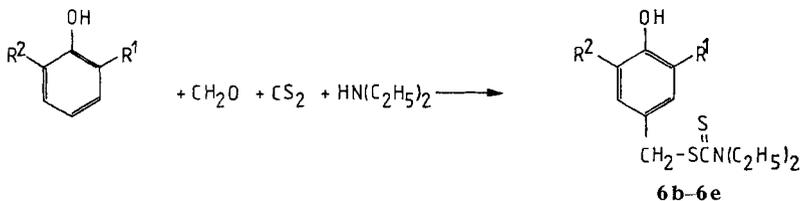
Die Lösung enthielt folgende gas-chromatographisch (235° isotherm) bestimmte Zersetzungsprodukte von **4a**: ca. 10 g (= 30%) **13** (R = *t*-C₄H₉) [19], ca. 15 g (= 45%) **10** (R = *t*-C₄H₉) [20] sowie geringe, dünnschichtchromatographisch identifizierte Mengen der Oxydationsprodukte **11** [20], **12** [20] und **14** [19] (R = jeweils *t*-C₄H₉).

2. *p*-Hydroxybenzylierung von **7** mit *p*-Hydroxybenzylchloriden **5**. – 2.1. *Bis*(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxy-benzyl)-malonsäure-di[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenyl]ester. Zu einer gerührten Lösung von 120 g (0,25 mol) Malonsäure-di[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenyl]ester (hergestellt durch Veresterung von Malonsäure mit 4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenol und Thionylchlorid; Smp. 109 bis 110°) in 200 ml Toluol tropft man bei –10° eine Lösung von 32 g (0,59 mol) Natriummethylat in 150 ml Methanol und eine Lösung von 134 g (0,55 mol) 3,5-Di-*t*-butyl-4-hydroxy-benzylchlorid [14] in 200 ml Ligroin gleichzeitig zu. Man rührt 1 Std. bei RT. und 1 Std. bei 50°, neutralisiert mit Eisessig, entfernt das Lösungsmittel i. V. und kristallisiert das zurückbleibende rote Öl aus Methanol um: 190 g (83%) der Titelverbindung, Smp. 175–176°.

2.2. **9a** aus 4-Methyliden-2,6-di-*t*-butyl-cyclohexa-2,5-dienon (Chinonmethid) (**2a**). Zu einer Lösung von 19,7 g (0,15 mol) Malonsäuredimethylester in 150 ml 2-Propanol wird bei –10° eine Lösung von 0,05 mol **2a** in 350 ml Petroläther [2] zugetropft. Nach 30 Min. Rühren bei RT. und 30 Min. Erwärmen auf 60° wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der ölige Rückstand enthält nach gas-chromatographischer Ausbeutebestimmung (180° isotherm) 80% **9a**. Nach Destillation (Sdp. 190–192°/2 Torr) kristallisiert das Produkt, Smp. 63–64°. – IR. (KBr): 2,7; 3,4; 5,7; 5,8; 11,2 μ.

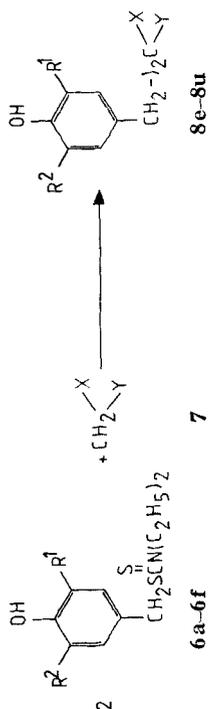
$C_{20}H_{30}O_5$ (350,5) Ber. C 68,54 H 8,63 O 22,82% Gef. C 68,56 H 8,42 O 22,67%

Tabelle 1



	R ¹	R ²	Ausbeute (%)	Smp. (°)
6b	CH ₃	CH ₃	65	62–69
6c	iso-C ₃ H ₇	iso-C ₃ H ₇	~90	– (Öl)
6d	CH ₃	<i>t</i> -C ₄ H ₉	72	92–93
6e	<i>sec</i> -C ₄ H ₉	<i>sec</i> -C ₄ H ₉	~70	– (Öl)
6f	Cyclooctyl	Cyclooctyl	70	79–80

Tabelle 2



Nr.	R ¹	R ²	X	Y	Methode	Ausbeute ¹⁾ (%)	Smp. (°)
8e	CH ₃	CH ₃	COOC ₁₂ H ₂₅ (n)	COOC ₁₂ H ₂₅ (n)	A	51	77-78
8f	CH ₃	CH ₃	COOC ₁₈ H ₃₇ (n)	COOC ₁₈ H ₃₇ (n)	A	63	89-90
8g	CH ₃	CH ₃	COO-C ₆ H ₄ - <i>t</i> -C ₈ H ₁₇ (p)	COO-C ₆ H ₄ - <i>t</i> -C ₈ H ₁₇ (p) ²⁾	A	68	184-185
8h	CH ₃	<i>t</i> -C ₄ H ₉	COO-C ₆ H ₄ - <i>t</i> -C ₈ H ₁₇ (p)	COO-C ₆ H ₄ - <i>t</i> -C ₈ H ₁₇ (p) ²⁾	B	71	170-171
8i	CH ₃	<i>t</i> -C ₄ H ₉	COOC ₁₂ H ₂₅ (n)	COOC ₁₂ H ₂₅ (n)	A	54	85-86
8j	CH ₃	<i>t</i> -C ₄ H ₉	COCH ₃	COCH ₃	C	40	188-189
8k	<i>t</i> -C ₄ H ₉	<i>t</i> -C ₄ H ₉	COO-C ₆ H ₄ - <i>sec</i> -C ₄ H ₉ (p)	COO-C ₆ H ₄ - <i>sec</i> -C ₄ H ₉ (p) ²⁾	B	47	131-132
8l	<i>t</i> -C ₄ H ₉	<i>t</i> -C ₄ H ₉	COOC ₁₈ H ₃₇ (n)	COOC ₁₈ H ₃₇ (n)	A	85	103-104
8m	<i>t</i> -C ₄ H ₉	<i>t</i> -C ₄ H ₉	COOCH ₃	CN	A	42	207-208
8n	<i>t</i> -C ₄ H ₉	<i>t</i> -C ₄ H ₉	COOC ₂ H ₅	COCH ₃	A	66	133-134
8o	<i>t</i> -C ₄ H ₉	<i>t</i> -C ₄ H ₉	COOC ₃ H ₅	PO(OC ₂ H ₅) ₂	A	36	172-173
8p	<i>t</i> -C ₄ H ₉	<i>t</i> -C ₄ H ₉	CONH ₂	CONH ₂	A	80	>250
8q	<i>t</i> -C ₄ H ₉	<i>t</i> -C ₄ H ₉	CONH ₂	SO ₂ C ₆ H ₅	A	45	150-151
8r	<i>t</i> -C ₄ H ₉	<i>t</i> -C ₄ H ₉	CN	CN	A	35	229-230
8s	<i>t</i> -C ₄ H ₉	<i>t</i> -C ₄ H ₉	CN	SO ₂ C ₆ H ₅	A	60	159-160
8t	<i>sec</i> -C ₄ H ₉	<i>sec</i> -C ₄ H ₉	COOCH ₃	COOCH ₃	A	40	89-90
8u	Cyclooctyl	Cyclooctyl	COOCH ₃	COOCH ₃	A	60	171-172

1) Nicht optimiert.

2) Herstellung von Malonsäure-dij[1, 1, 3, 3-tetramethylbutyl]-phenyl(ester) (**7**, X = Y = COO-C₆H₄-*t*-C₈H₁₇(p) siehe 2.1).3) Herstellung von **7** (X = Y = COO-C₆H₄-*t*-C₄H₉(p) analog ²⁾, Smp. 58-59°.

3. p-Hydroxybenzylierung von 7 mit Dithiourethanen 6. – 3.1. *Herstellung von 6.* *S*-(3,5-Di-*t*-butyl-4-hydroxy-benzyl)-*N,N*-diäthyl-dithiourethan (**6a**) [16]. Eine Lösung von 20,6 g (0,1 mol) 2,6-Di-*t*-butylphenol, 3 g (0,1 mol) Paraformaldehyd und 7,6 g (0,1 mol) CS₂ in 70 ml 2-Propanol wird unter Rühren langsam mit einer Lösung von 7,3 g (0,1 mol) Diäthylamin in 20 ml 2-Propanol versetzt. Nach 5 Std. Erwärmen unter Rückfluss wird gekühlt, abgesaugt und mit 60proz. wässrigem 2-Propanol nachgewaschen: 33 g **6a** (90%), weisse Kristalle vom Smp. 107–110°. Analog werden die Verbindungen aus Tabelle 1 erhalten.

3.2. *Dibenzylierungen mit 6²*. 3.2.1. *Methode A.* *Bis*-(3,5-dimethyl-4-hydroxy-benzyl)-malonsäurediäthylester (**8c**). Eine Lösung von 28,4 g (0,1 mol) **6b** und 8 g (0,05 mol) Malonsäurediäthylester in 200 ml 2-Propanol wird auf 60° erwärmt und tropfenweise unter Rühren mit 10 ml 10*N* wässriger Natronlauge (0,1 mol) versetzt. Nach 30 Min. Rühren bei 70° wird mit Eis gekühlt, abgesaugt und mit 60proz. wässrigem 2-Propanol gewaschen: 15,8 g (74%) **8c**, Smp. 187–188°.

3.2.2. *Methode B.* *Bis*-(3,5-di-isopropyl-4-hydroxy-benzyl)-malonsäure-di-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenyl]-ester (**8d**). Eine Lösung von 120 g (0,25 mol) Malonsäure-di[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenyl]-ester (siehe 2.1.) in 200 ml Toluol wird unter Stickstoff bei –20° mit einer Suspension von 18,5 g (0,5 mol) NaNH₂ in Toluol versetzt. Bei –5° tropft man innert 1,5 Std. unter Rühren eine Lösung von 154 g (0,5 mol) **6c** in 300 ml Toluol zu und erwärmt dann langsam auf 80°. Nach 2 Std. wird gekühlt, mit Eisessig neutralisiert und 2 × mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird i. V. eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert: 131 g (61%) **8d**, Smp. 147–148°.

3.2.3. *Methode C.* *Bis*-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxy-benzyl)-malonsäuredimethylester (**8a**). Zu einer gerührten Lösung von 91,9 g (0,25 mol) **6a** und 16,5 g (0,125 mol) Malonsäuredimethylester in 300 ml Methanol tropft man innert 30 Min. bei 40° eine Lösung von 10 g (0,25 mol) Natriumhydroxid in 250 ml Methanol. Nach 1 Std. Rückfluss wird mit Eisessig neutralisiert, mit 100 ml Wasser versetzt, auf 10° gekühlt, abgesaugt und aus Ligroin umkristallisiert: 62 g (87%) **8a**, Smp. 168–169°.

Analog wurden die Verbindungen aus Tabelle 2 erhalten.

3.2.4. *Herstellung von 8a bei RT.* Zu einer gerührten Lösung von 37 g (0,1 mol) **6a** und 6,6 g (0,05 mol) Malonsäuredimethylester wird bei 24° eine Lösung von 5,4 g (0,1 mol) Natriummethylat in 60 ml Methanol getropft. Da die Reaktion schwach exotherm ist, muss während des Zutropfens leicht gekühlt werden. Man rührt noch 4 Std., kühlt auf 0° und saugt ab. Nach Umkristallisieren aus Ligroin: 24 g (84,5%) **8a**, Smp. 168–169°.

3.2.5. *Monobenzylierung mit Dithiourethanen 6.* Zu einem Gemisch von 36,7 g (0,1 mol) **6a** und 13,2 g (0,1 mol) Malonsäuredimethylester in 100 ml Methanol wird bei unter 25° eine Lösung von 5,4 g (0,1 mol) Natriummethylat in 60 ml Methanol getropft. Man hält 3 Std. bei RT. und erhitzt 3 Std. unter Rückfluss. Nach Zugabe von weiteren 2 g (0,04 mol) festem Natriummethylat wird noch 1 Std. unter Rückfluss erwärmt, 4 Std. auf 0–5° gekühlt und die Kristalle werden abgesaugt: 6,2 g (22%) **8a**, Smp. 168–169°. Das Filtrat wird in Toluol aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird i. V. vollständig vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand enthält nach gas-chromatographischer Ausbeutebestimmung (180° isotherm) 23 g (66%) **9a**.

3.2.6. *Monobenzylierung von Acetylaceton unter alkalischen Spaltungsbedingungen.* [2-(3,5-Di-*t*-butyl-4-hydroxy-phenyl)äthyl]-methyl-*keton* (**16**). Eine auf –3° gekühlte Lösung von 30 g (0,3 mol) Acetylaceton in 250 ml wasserfreiem Äthanol wird mit 15 g (0,28 mol) festem Natriummethylat versetzt, wobei die Temperatur unterhalb 10° gehalten wird. Bei 0° wird anschliessend eine Lösung von 92 g (0,25 mol) **6a** in 150 ml Toluol innert 90 Min. zugetropft. Man rührt 30 Min., erwärmt 1 Std. unter Rückfluss, kühlt auf 60°, gibt 15 g (0,28 mol) festes Natriummethylat zu und erwärmt 1 Std. unter Rückfluss. Man kühlt, extrahiert die organische Phase mehrmals mit Wasser und dampft das Lösungsmittel i. V. ab. Der Rückstand wird in Petroläther gelöst, auf –20° gekühlt und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. 36 g (52%) **16**, Smp. 47–48°. – IR. (KBr): 2,8, 3,4, 5,8, 11,2 μ.

C₁₈H₂₈O₂ (276,4) Ber. C 78,21 H 10,21% Gef. C 78,1 H 10,1%

²⁾ Alle in diesem Abschnitt beschriebenen Verbindungen gaben korrekte Mikroanalysenresultate.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. Voigt, «Die Stabilisierung der Kunststoffe gegen Licht und Wärme», Springer Verlag, Berlin etc. 1966.
- [2] N. P. Neureiter, J. org. Chemistry 28, 3486 (1963).
- [3] R. H. Bauer & G. M. Coppinger, Tetrahedron 19, 1201 (1963).
- [4] B. R. Loy, J. org. Chemistry 31, 2386 (1966).
- [5] E. A. Meier & M. Dexter, USP. 3247240 (5. 1. 1962), Ciba-Geigy AG.
- [6] L. J. Filar & S. Winstein, Tetrahedron Letters 1960, 9.
- [7] H. U. Wagner & R. Gompper in 'The chemistry of the quinonoid compounds', Part 2, Editor S. Patai, John Wiley & Sons, London etc. 1974.
- [8] F. O'Shea, 'Dialkylhydroxybenzyl-N,N-dimethyl dithiocarbamates as intermediates in the preparation of phenolic polymer stabilizers', in 'Stabilization of Polymers and Stabilizer Processes', Advances in Chemistry Series 85, 126 (1968).
- [9] H. Hellmann & G. Opitz, « α -Aminoalkylierung», Verlag Chemie, Weinheim/Bergstrasse 1960.
- [10] H. O. House, 'Modern Synthetic Reactions', Second edition, W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, California 1972.
- [11] T. H. Coffield, A. H. Filbey, G. G. Ecke & A. J. Kolha, J. Amer. chem. Soc. 79, 5019 (1957).
- [12] T. H. Coffield, USP. 2962531 (23. 9. 1955), Ethyl Corporation.
- [13] H. Eggensperger, V. Franzen, K. H. Diehl & W. Kloss, a) Französ. Pat. 1583759 (14. 12. 1966), Deutsche Advance Prodn. b) Französ. Pat. 1534322 (5. 5. 1966), Deutsche Advance Prodn.
- [14] Brit. Pat. 939776 (1. 12. 1960), Ethyl Corporation.
- [15] J. C. Gilles, Holl. Pat. 6712339 (8. 12. 1966), B. F. Goodrich Corp.
- [16] J. M. Turner, USP. 3117947 (2. 10. 1961), Canadian Industries Ltd.
- [17] H. Brunetti & A. Schmidt, DOS 2,216,811 (8. 4. 1971), Ciba-Geigy AG.
- [18] L. W. Jones & H. F. Whalen, J. Amer. chem. Soc. 47, 1351 (1925).
- [19] M. S. Kharasch & B. S. Joshi, J. org. Chemistry 22, 1435 (1957).
- [20] C. D. Cook, N. G. Nash & H. R. Flanagan, J. Amer. chem. Soc. 77, 1783 (1955).

56. Umwandlung des *Iboga*-Alkaloides Voacangin in das β -Carbolin-Derivat Voaketon

156. Mitteilung über Alkaloide¹⁾

von Yutaka Morita, Manfred Hesse, Ulrich Renner*) und Hans Schmid

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

*) Ciba-Geigy AG, Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharma, CH-4002 Basel.

(1. XII. 75)

Transformation of the *Iboga* alkaloid voacangine into voaketone, a derivative of β -carboline. – Summary. The reduction product voacanginol (**2**), obtained from the indole alkaloid (–)-voacangine (**1**), gave, by treatment of its tosylate **3** with methanolic pyridine in the presence of air, the rearrangement product (–)-**5** (voaketone). Its structure was derived from spectroscopic evidence (mainly NMR. and mass spectra) and some chemical transformation reaction, especially deuterium labelling. A possible mechanism for the formation of **5** from **3** is given in Scheme 6. The absolute configuration of **5** was deduced by comparison with yohimbine derivatives.

Das Indolalkaloid (–)-Voacangin (**1**) lässt sich über sein Reduktionsprodukt Voacanginol (**2**) in das Tosylat **3** umwandeln, das, wie kürzlich berichtet wurde [2],

¹⁾ 155. Mitt., s. [1].