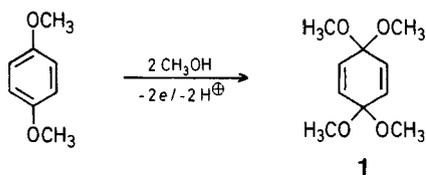


Reaktionen mit *p*-Benzochinon-bis-dimethylacetal. Umsetzungen mit Nucleophilen zu substituierten Hydrochinon-dimethylethern

B.-T. GROEBEL, E. KONZ, H. MILLAUER, R. PISTORIUS*

Hoechst AG, D-6230 Frankfurt (M) 80

Die anodische Methoxylierung von Hydrochinon-dimethylether führt zu *p*-Benzochinon-bis-dimethylacetal (**1**), der bislang nur wenig untersuchten Grundverbindung der *p*-Benzochinon-bis-acetale.

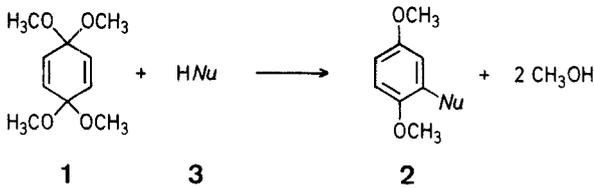


Diese erstmals 1963 beschriebene elektrochemische Oxidation¹ fand großes Interesse und konnte auf andere *p*-Dimethoxyarene übertragen werden^{2,3,4}. Die neue, wesentlich einfachere, kostengünstigere und im technischen Maßstab durchführbare Synthese des Bis-acetals **1** durch anodische Methoxylierung von Anisol oder Benzol⁵ veranlaßte uns, das chemische Reaktionsverhalten dieses leicht zugänglichen Zwischenproduktes näher zu untersuchen. Bisher bekannte Arbeiten beschränken sich auf die saure Hydrolyse des Bis-acetals **1** zum Monoacetal **5** und *p*-Benzochinon (**6**)^{6,7} sowie auf die Lewis-Säuren-katalysierte Aromatisierung zu einem Gemisch von 1,2,4-Trimethoxybenzol (**2a**) und 2,2',4,5,5'-Pentamethoxybiphenyl (**2h**)^{2,7}, deren Bildung durch Reaktion des Kations **4** mit Methanol bzw. mit bereits gebildetem 1,2,4-Trimethoxybenzol (**2a**) erklärt werden kann. Wir haben diese säure-katalysierte Reaktion von **1** mit Nucleophilen auf ihre Anwendungsbreite untersucht.

0039-7881/79/0832-0605 \$ 03.00

© 1979 Georg Thieme Publishers

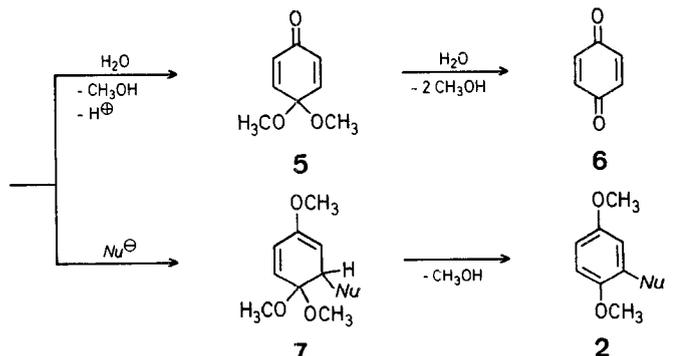
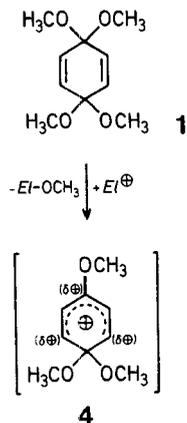
Läßt man bei -10° bis $+35^{\circ}$ geschmolzenes oder in einem inerten Solvens gelöstes *p*-Benzochinon-bis-dimethylacetal (**1**) zu Lösungen überschüssiger Säuren oder anderer Nucleophile (**3**) tropfen, so erhält man in guten Ausbeuten die Hydrochinon-dimethylether **2a-m**.



3	H-Nu	3	H-Nu
a	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$	j	
b	HCl	k	
c	$\text{H}_3\text{C}-\text{COOH}$	l	
d	HN_3	m	
e	$\text{C}_2\text{H}_5-\text{SH}$		
f	$i\text{-C}_4\text{H}_9-\text{SH}$		
g	$\text{HS}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$		
h			
i			

Die Reaktion von **1** mit Nucleophilen geringer Acidität (z. B. Methanol oder Mercaptane) muß durch Zugabe einer Säure mit schwach nucleophilem Anion (z. B. Schwefelsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Perchlorsäure, etc.) katalysiert werden. Bei der zur Katalyse notwendigen Protonen-Konzentration liegen Cyanwasserstoff undissoziiert und Amine als Ammoniumsalze vor und reagieren nicht.

Als Lösungsmittel können entweder die Endprodukte selbst (z. B. Chloro- oder Bromhydrochinon-dimethylether), die Nucleophile oder auch andere inerte Lösungsmittel verwendet werden. Im stark sauren Medium verläuft die Umsetzung so schnell, daß wegen der bei der Aromatisierung auftretenden Wärmetönung das Bis-acetal **1** nur langsam unter starkem Kühlen zugegeben werden kann.



Zur Umsetzung des Bis-acetals **1** mit elektronen-reichen Arenen als Nucleophilen wird **1** in möglichst geringer Konzentration in dem Aren gelöst und, bei unzureichender Acidität des Arens, als Katalysator eine schwache Lewis-Säure wie Zinkchlorid zugesetzt.

p-Benzochinon-bis-dimethylacetal (**1**) ist im basischen Medium bis 180° stabil. Durch Elektrophile wird es jedoch angegriffen, wobei sich vermutlich das Kation **4** bildet, das dann mit den zugesetzten Nucleophilen weiterreagiert. Mit Wasser entsteht über das Monoacetal **5** *p*-Benzochinon (**6**). Mit anderen Nucleophilen bilden sich die substituierten Hydrochinon-dimethylether **2**, wobei das Cyclohexadien-Derivat **7** als Zwischenstufe angenommen werden kann, die unter dem Einfluß eines sauren Katalysators Methanol abspaltet.

Da das während der Reaktion freiwerdende Methanol selbst als Nucleophil mit **4** reagieren kann, entsteht als Nebenprodukt 1,2,4-Trimethoxybenzol (**2a**), das seinerseits zur Bildung von 2,2',4,5,5'-Pentamethoxybiphenyl (**2h**) als weiteres Nebenprodukt führt. Die Ausbeute der Umsetzungen hängt also von der Nucleophilie der Reaktionspartner *HNu* (**3**) ab. Sehr gute Nucleophile wie z. B. Thiole können äquimolar eingesetzt werden. Schwächere Nucleophile müssen dagegen im Überschuß verwendet werden, um die Bildung von 1,2,4-Trimethoxybenzol (**2a**) und 2,2',4,5,5'-Pentamethoxybiphenyl (**2h**) möglichst weitgehend zu unterdrücken.

1,2,4-Trimethoxybenzol (**2a**):

Zu einer Lösung von *p*-Benzochinon-bis-dimethylacetal (**1**; 94.7%ig; 80.4 g) in Methanol (625 ml) läßt man bei 20° unter Rühren eine Lösung von konz. Schwefelsäure (0.05 ml) und Trimethylorthoformiat (2.5 ml) in Methanol (125 ml) tropfen. Nach 16 h wird mit festem Natriumhydroxid neutralisiert, das überschüssige Methanol im Vakuum abgezogen und der Rückstand fraktionierend destilliert; Ausbeute: 57.5 g (90%); Kp: $93^{\circ}/1.5$ torr (Lit. ⁸, Kp: $251-252^{\circ}/756$ torr).

Chlorhydrochinon-dimethylether (**2b**):

Eine Lösung von *p*-Benzochinon-bis-dimethylacetal (**1**; 10 g, 50 mmol) in Ether (20 ml) läßt man unter Rühren und Kühlung bei 10° innerhalb 10 min zu einer Lösung von Chlorwasserstoff (18.2 g, 0.5 mol) in Ether (80 ml) tropfen. Man rührt das Gemisch noch 1 h bei $10-15^{\circ}$ und wäscht es dann mit Wasser (2×100 ml) und 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 ml). Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und der Ether im Wasserstrahl-Vakuum abgezogen. Das zurückbleibende Öl besteht zu 96% aus **2b**; Ausbeute: 7.5 g (88%); Kp: $124^{\circ}/12$ torr (Lit. ⁹, Kp: $123-124^{\circ}/15$ torr). Die geringfügige Verunreinigung ist **2a** und kann destillativ nur schwer abgetrennt werden.

Acetoxyhydrochinon-dimethylether (**2c**):

p-Benzochinon-bis-dimethylacetal (**1**; 98.6%; 104 g) wird in der Kälte in Eisessig (3000 ml) gelöst. Zu dieser Lösung läßt man unter Rühren bei 55° innerhalb 3 h ein Gemisch von Acetanhydrid (50

ml) und konz. Schwefelsäure (2 ml) tropfen. Anschließend wird die Essigsäure im Vakuum abdestilliert und der ölige Rückstand im Vakuum fraktionierend destilliert; Ausbeute: 92.2 g (92%); Kp: 108°/2.5 torr; Reinheit (gas-chromatographisch): 99.2%. Zur vollständigen Reinigung kann das Produkt aus Hexan/Tetrachloromethan umkristallisiert werden; F: 69° (Lit. ¹⁰, F: 69°).

Ethyl-(2,5-Dimethoxyphenylthio)-acetat (2g):

Zu einer Lösung von *p*-Benzochinon-bis-dimethylacetal (**1**; 10 g) und Ethyl-mercaptoacetat (9 g) in Ether (50 ml) läßt man bei 20° unter Rühren Eisessig (1 ml) tropfen. Nach 15 h gibt man 10%ige Natriumcarbonat-Lösung (250 ml) zu und extrahiert mit Dichlormethan (2 × 50 ml). Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Wasser (2 × 100 ml) gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens wird verdampft und der Rückstand im Vakuum destilliert; Ausbeute: 7.8 g (61%); Kp: 160–175°/2 torr.

2,2',4,5,5'-Pentamethoxybiphenyl (2h):

Man gibt *p*-Benzochinon-bis-dimethylacetal (**1**; 172 g) bei 100° unter Rühren langsam zu einer Lösung von Zinkchlorid (1.5 g) in 1,2,4-Trimethoxybenzol (**2a**; 250 g). Das Gemisch wird so lange bei 100° gerührt, bis zunächst bei Normaldruck das bei der Reaktion entstandene Methanol und anschließend im Vakuum der Überschuss an **2a** abdestilliert ist. Der feste Rückstand wird mit Methanol digeriert, abgesaugt, mit Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet; Ausbeute: 151 g (61%); F: 121° (Lit. ⁴, F: 120–121°).

2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-pyrrol (2k):

Zu einer Lösung von *p*-Benzochinon-bis-dimethylacetal (**1**; 10 g) in Pyrrol (75 ml) gibt man wasserfreies Zinkchlorid und erhitzt das Gemisch unter Rühren innerhalb von 7 h langsam auf 80°. Danach läßt man abkühlen, gießt das Gemisch in Wasser (250 ml) und extrahiert mit Dichlormethan (2 × 50 ml). Die organische Phase wird mit Wasser (3 × 250 ml) gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens wird am Rotavapor abgezogen und der ölige Rückstand im Vakuum fraktionierend destilliert; Ausbeute: 5.9 g (51%); Kp: 135–140°/0.5 torr.

Tabelle. Aus *p*-Benzochinon-bis-dimethylacetal (**1**) und Nucleophilen (**3**) erhaltene Hydrochinon-dimethylether (**2**)

2	Ausbeute [%]	F bzw. Kp	Summenformel ^a
a	90	Kp: 93°/1.5 torr	
b	93	Kp: 124°/12 torr	
c	92	F: 69°	
d	^b		
e	69	Kp: 114°/0.5 torr	C ₁₀ H ₁₄ O ₂ S (198.3)
f	51	Kp: 100–107°/0.07 torr	C ₁₂ H ₁₈ O ₂ S (226.3)
g	61	Kp: 160–175°/2 torr	C ₁₂ H ₁₆ O ₄ S (256.3)
h	61	F: 121°	
i	50	F: 101°	C ₁₇ H ₂₀ O ₅ (304.3)
j	20	F: 110° ^c	C ₁₆ H ₁₈ O ₄ (274.3)
k	51	Kp: 135–140°/0.5 torr	C ₁₂ H ₁₃ NO (203.2)
l	48	F: 63°	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂ (257.3)
m	72	^d	

^a Die Mikroanalysen der neuen Verbindungen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C, ±0.40; H, ±0.10; N, ±0.20; S, ±0.20 (Ausnahme: **2f**; S, +0.6).

^b Reduziert mit NaBH₄ und das Amin isoliert; Gesamtausbeute: 87%; F: 81° (Lit. ¹¹, F: 81–82°).

^c Lit. ¹², F: 104.5–106°.

^d Isomeren-Gemisch.

Diese Arbeit ist Herrn Prof. Dr. Werner Schultheis zum 75. Geburtstag gewidmet.

Eingang: 7. Februar 1979

* Korrespondenz-Adresse.

- ¹ B. Belleau, N. L. Weinberg, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2525 (1963); *Tetrahedron* **29**, 279 (1973).
- ² N. L. Weinberg, E. A. Brown, *J. Org. Chem.* **31**, 4054 (1966).
- ³ L. Å. Svensson, *Acta Chem. Scand.* **26**, 2372 (1972).
- ⁴ M. J. Manning, P. W. Reynolds, J. S. Swenton, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 5008 (1976).
- ⁵ M. J. Manning, D. R. Henton, J. S. Swenton, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1679.
- ⁶ D. K. Jackson, J. S. Swenton, *Synth. Commun.* **7**, 333 (1977).
- ⁷ A. Nilsson, U. Palmquist, T. Pettersson, A. Roulán, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 708.
- ⁸ P. Margaretha, P. Tissot, *Org. Synth.* **57**, 92 (1977).
- ⁹ H. Millauer, R. Pistorius, *German Patent (DOS)* 2460754 (1976), Hoechst AG; *C. A.* **85**, 159679 (1976).
- ¹⁰ R. K. Chaturvedi, J. Adams, E. H. Cordes, *J. Org. Chem.* **33**, 1652 (1968).
- ¹¹ G. L. Buchanan, R. A. Raphael, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 373.
- ¹² W. Baker, E. H. T. Jukes, C. A. Subrahmanyam, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1681.
- ¹³ O. Süss, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **557**, 237 (1947).
- ¹⁴ C. A. Bartram, D. A. Bathye, C. R. Worthing, *J. Chem. Soc.* **1963**, 4691.
- ¹⁵ A. Baessler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **17**, 2118 (1884).
- ¹⁶ N. E. Stjernström, *Arkiv Kemi* **21**, 57 (1963).