

Prom. Nr. 3589

SYNTHESE VON ORCHINOL UND NEUEN PHENOLEN

Von der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

zur Erlangung
der Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften
genehmigte

PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von

CHRISTIAN EGLI

dipl. Ing.-Chem. ETH
von Schangnau (Kt. Bern)

Referent: Herr Prof. Dr. E. Hardegger
Korreferent: Herr Prof. Dr. O. Jeger

Juris-Verlag Zürich
1964

Leer - Vide - Empty

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit

Meiner lieben Frau mit Freude

Leer - Vide - Empty

Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. E. Hardegger,

unter dessen grosszügigen Leitung ich die vorliegende Arbeit ausführte, möchte ich für seine wertvollen Anregungen und für sein stetes Wohlwollen aufrichtig danken.

Dem Institutsvorstand

Herrn Prof. Dr. V. Prelog,

danke ich für das der Arbeit entgegengebrachte Interesse.

Leer - Vide - Empty

INHALTSVERZEICHNIS

THEORETISCHER TEIL	9
Einleitung	9
Bisherige Versuche zur Synthese von Orchinol	11
Eigene Arbeiten zur Synthese von Orchinol	13
Synthese von Dehydroorchinol	13
Synthese von Orchinol	19
Synthese von neuen Phenolen	25
EXPERIMENTELLER TEIL	36
Zusammenfassung	56

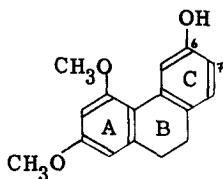
Leer - Vide - Empty

THEORETISCHER TEIL

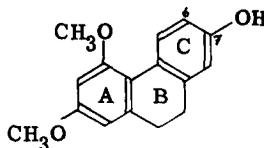
Einleitung

Orchinol wurde in unserem Laboratorium erstmals von M. Schellenbaum¹⁾ als Abwehrstoff von *Orchis militaris* L. gegen den Krankheitserreger *Rhizoctonia repens* Bern. isoliert.

Die Konstitutionsermittlung¹⁾ des Orchinolins führte zu den Strukturformeln 1 bzw. 2, die sich nur durch verschiedene Stellung des Hydroxyls im Ring C des Dihydrophenanthrengerüsts voneinander unterscheiden.



1



2

Von H. R. Biland²⁾ und N. Rigassi³⁾ wurde das 2,4-Dimethoxy-6-hydroxyphenanthren C₁₆H₁₄O₃ (3) synthetisch hergestellt und mit dem aus Orchinol gewonnenen Dehydroorchinol C₁₆H₁₄O₃ verglichen. Die beiden Präparate, welche sich spektroskopisch kaum voneinander unterschieden, zeigten in der Mischprobe eine deutliche Depression.

Für Orchinol war damit die Konstitutionsformel 2 solange bewiesen, bis auf Grund der Interpretation des NMR-Spektrums von Orchinol, im Widerspruch zur früheren Beurteilung des IR-fingerprint-Gebietes, für die Hydroxylgruppe auch die 8-Stellung wieder in Frage kam. Da das von J. Seres⁴⁾ inzwischen synthetisierte

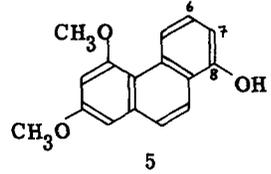
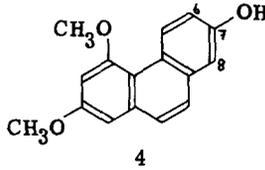
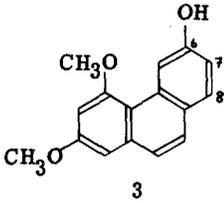
1) M. Schellenbaum, Diss. ETH, Prom. Nr. 2977 (1959).

2) H. R. Biland, Diss. ETH, Prom. Nr. 3148 (1961).

3) N. Rigassi, Diss. ETH, Prom. Nr. 3325 (1963).

4) J. Seres, Diss. ETH, Prom. Nr. 3528 (1964).

2,4-Dimethoxy-8-hydroxyphenanthren (5) wieder nicht identisch war mit Dehydroorchinol, erschien für das Naturprodukt endgültig die Strukturformel 2 und für das Dehydroorchinol die Strukturformel 4 als gesichert.



Das in meiner Arbeit erreichte Ziel war die Synthese von Orchinol gemäss Formel 2. Da das schwer zugängliche natürliche Orchinol eine bemerkenswerte antifungische Wirksamkeit aufweist, war es wünschbar, eine grössere Menge synthetisches Orchinol für umfangreichere biologische Prüfungen herzustellen. Diese Aufgabe konnte infolge von experimentellen Schwierigkeiten (Empfindlichkeit der Zwischenprodukte und schlechte Ausbeuten) nicht erfüllt werden.

Beim Versuch, gewisse Unzulänglichkeiten in der Synthese des Orchinols zu bereinigen, wurde eine scheinbar neue Reaktion gefunden, die von aromatischen und heterocyclischen Acyloinen zu Phenolen führt, welche auf anderem Wege kaum zugänglich sind.

Bisherige Versuche zur Synthese von Orchinol

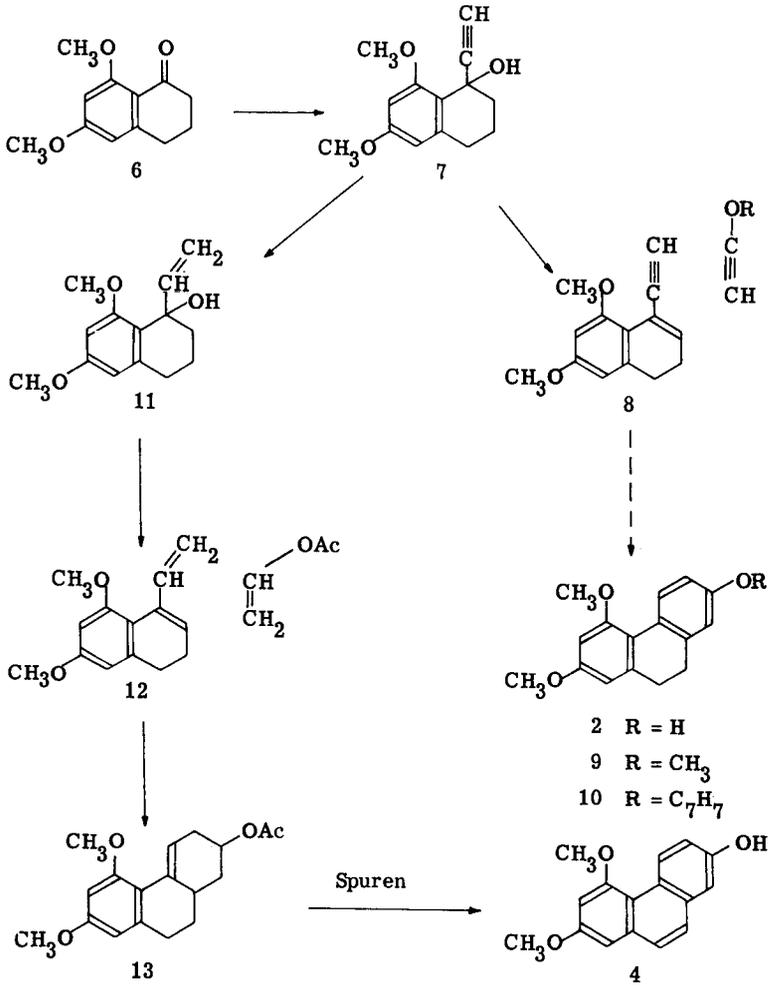
N. Rigassi¹⁾ wollte aus 6,8-Dimethoxytetralon-(2) (28) mit Methylvinylketon analog der Synthese von Isoorchinol (1) das 5,7-Dimethoxy-2-keto-1,2,3,4,9,10-hexahydrophenanthren (29) bzw. das 5,7-Dimethoxy-2-keto-2,3,4,4a,9,10-hexahydrophenanthren (30) herstellen. Durch Dehydrierung wäre er zum Dehydroorchinol (4) gelangt. Bromierung der ungesättigten, tricyclischen Ketone 29 bzw. 30, anschliessende Bromwasserstoffabspaltung und Entfernung des aromatisch gebundenen Broms hätten zu synthetischem Orchinol (2) geführt. Ausgehend von α -Resorcylsäure erhielt N. Rigassi¹⁾ über 9 Reaktionsstufen aber nur Spuren vom β -Tetralon 28, weshalb die Synthese nicht weiter verfolgt wurde.

Versuche durch Anlagerung von Acetylen an das 6,8-Dimethoxytetralon-(1) (6) und Abspaltung von Wasser zum Dienin 8 zu gelangen und daraus mittels einer Diensynthese unter Verwendung von Methoxyacetylen bzw. Benzyloxyacetylen zum Orchinolmethyläther (9) bzw. Orchinolbenzyläther (10) und weiter zu Orchinol (2) zu gelangen, schlugen fehl.

J. Seres²⁾, der diese Arbeiten wieder aufgriff, konnte das Acetylen-carbinol 7 zum Allylalkohol 11 reduzieren und nach Abspaltung von Wasser Vinylacetat an das unbeständige, konjugierte Dien 12 anlagern. Dehydrierung und Verseifung des Anlagerungsproduktes 13 führten zwar zu minimalen Mengen Dehydroorchinol (4), doch erscheint die Synthese auf Grund ungewöhnlicher Eigenschaften der Zwischenprodukte undurchsichtig und für die Konstitution des Orchinols nicht beweiskräftig.

Eine weitere Synthese von Dehydroorchinol (4), welche erst nach Abschluss meiner Arbeiten in Angriff genommen wurde, wird P. Müller³⁾ in seiner Dissertation beschreiben.

-
- 1) N. Rigassi, Diss. ETH, Prom. Nr. 3325 (1963).
2) J. Seres, Diss. ETH, Prom. Nr. 3528 (1964).
3) P. Müller, unveröffentlicht.

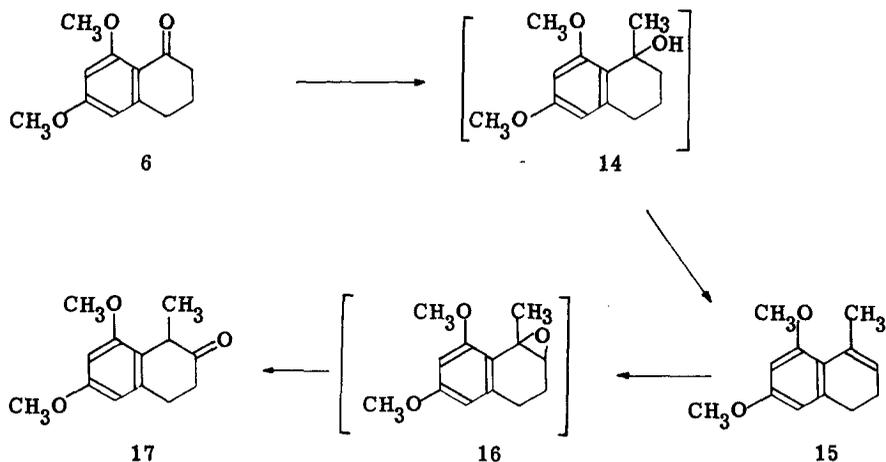


Eigene Arbeiten zur Synthese von Orchinol

Synthese von Dehydroorchinol

Ausgangsprodukt für die eigenen Arbeiten war das nach N. Rigassi¹⁾ aus α -Resorcylsäure hergestellte 6,8-Dimethoxytetralon-(1) (6), welches mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt wurde. Destillation des Reaktionsproduktes 14 gab unter Abspaltung von Wasser 5,7-Dimethoxy-4-methyl-1,2-dihydronaphtalin (15), das mit Peressigsäure offenbar über das Epoxid 16 zum 6,8-Dimethoxy-1-methyltetralon-(2) (17) reagierte. Das β -Tetralon 17 war gegen Basen empfindlich und zeigte eine schwache Tetralonblaureaktion²⁾.

Die Persäureoxidation der olefinischen Doppelbindung eines 1,2-Dihydronaphtalins wurde erstmals von W. Salzer³⁾ studiert. Der Mechanismus der Reaktion wurde eingehender von W. Nagata und T. Terasawa⁴⁾ untersucht.



1) N. Rigassi, Diss. ETH, Prom. Nr. 3325 (1963).

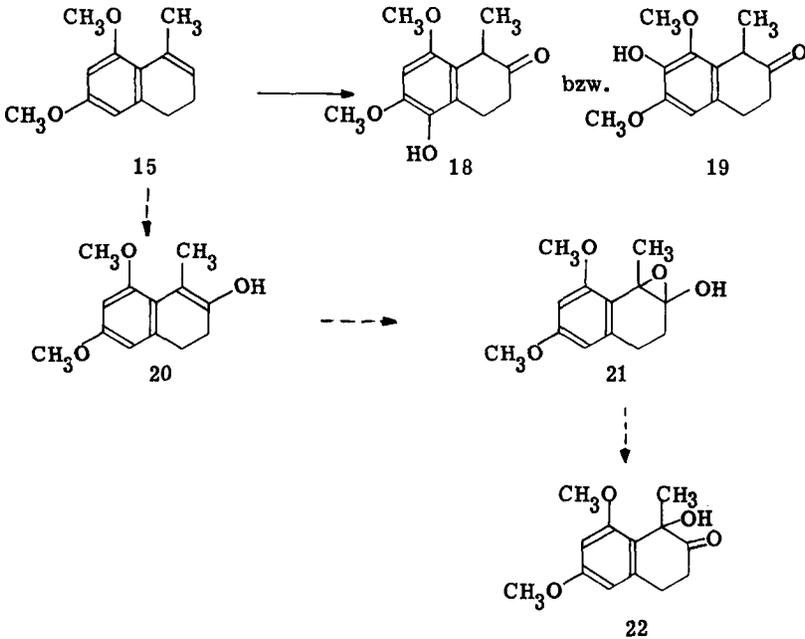
2) Ueber die Struktur und die Bildung des Tetralonblaus siehe:

H. W. Wanzlick, M. Lehmann-Horchler und S. Mohrmann, Chem. Ber. 90, 2521 (1957).

3) W. Salzer, Z. physiol. Chem. 274, 39 (1942).

4) W. Nagata und T. Terasawa, Chem. & Pharm. Bull. 9, 267, 745 (1961).

Bei der Chromatographie des rohen 6,8-Dimethoxy-1-methyltetralon-(2) (17) wurde ein kristallines Nebenprodukt vom Schmelzpunkt 118° eluiert, das im IR-Spektrum eine Hydroxylbande bei 3540 cm^{-1} und die Carbonylbande eines Sechsringsketons bei 1710 cm^{-1} aufwies. Die Elementaranalyse stimmte auf die Summenformel $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$, während dem 6,8-Dimethoxy-1-methyltetralon-(2) (17) die Summenformel $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ zukam. Auf Grund der analytischen Befunde wurde angenommen, dass nach einer analogen Beobachtung von F. L. Weisenborn und D. Taub¹⁾ durch die im Reaktionsgemisch überschüssige Peressigsäure die intermediär gebildete Enolform 20 des β -Tetralons 17 weiter oxidiert wurde. Das hätte über das Hydroxyepoxid 21 zur Bildung des dazu tautomeren 6,8-Dimethoxy-1-hydroxy-1-methyltetralon-(2) (22) geführt. Die Interpretation des NMR-Spektrums schloss jedoch diese Struktur aus. Das Signal einer Hydroxylgruppe war wohl vorhanden, doch sollte die

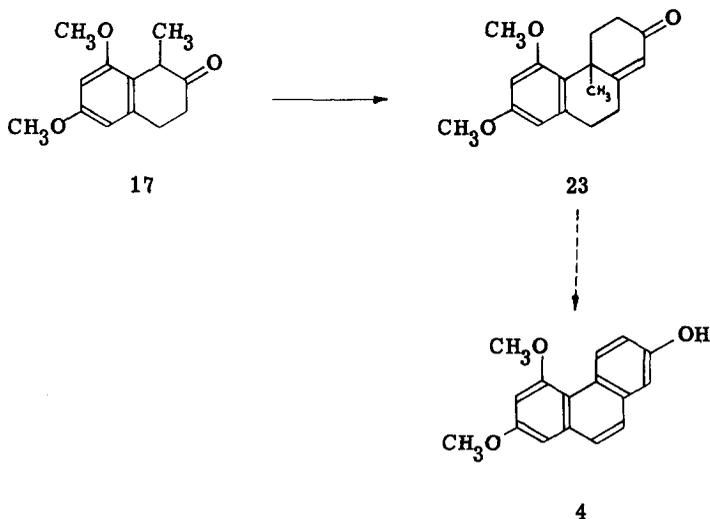


1) F. L. Weisenborn und D. Taub, J. Amer. chem. Soc. 74, 1329 (1952).

Methylgruppe des Hydroxyketons im Spektrum als ein Singlett erscheinen. Bei 1,32 ppm trat aber ein Doublett mit einer Kopplungskonstante von 7,5 Hz auf. Die Integration gab die Anwesenheit eines einzigen aromatischen Protons. Die bei 5,38 ppm auftretende Hydroxylgruppe war also im aromatischen Ring zu suchen. Für das Nebenprodukt sind die Strukturen 18 und 19 in Betracht zu ziehen, wobei 18 als die wahrscheinlichere Konstitutionsformel erscheint.

Diese Einführung einer Hydroxylgruppe in ein aromatisches System wurde von G. G. Henderson und R. Boyd ¹⁾ bei der Oxidation von Phenolen mit Peressigsäure gefunden.

Das 6,8-Dimethoxy-1-methyltetralon-(2) (17) wurde mit Methylvinylketon in Anlehnung an eine Vorschrift von G. Stork und J. W. Schulenberg ²⁾ zum 5,7-Dimethoxy-2-keto-4a-methyl-2,3,4,4a,9,10-hexahydrophenanthren (23) kondensiert. Die nächste Stufe hätte durch Dehydrierung mit Palladiumkohle in p-Cymol unter Abspaltung von Methan zum Dehydroorchinol (4) führen sollen. Es wurde aber in mehreren Ansätzen unter verschiedenen Reaktionsbedingungen kein Dehydroorchinol (4) erhalten.



1) G. G. Henderson und R. Boyd, J. chem. Soc. 97, 1659 (1910).
2) G. Stork und J. W. Schulenberg, J. Amer. chem. Soc. 84, 284 (1962).

Da scheinbar die anguläre Methylgruppe die Aromatisierung des tricyclischen Ketons 23 verhinderte, versuchte ich in der Folge durch Kondensation des 6,8-Dimethoxytetralons-(2) (28) mit Methylvinylketon und anschliessende Dehydrierung zum Dehydroorchinol (4) zu gelangen.

Zur präparativen Herstellung des 6,8-Dimethoxytetralons-(2) (28) war die Vorschrift von N. Rigassi¹⁾ unbrauchbar. Auch eine japanische Anleitung²⁾, nach der das Tosylhydrazon 24 des 6,8-Dimethoxytetralons-(1) (6) mit Natriumglykolat in den Glykoläther 25 umgewandelt und letzterer thermisch zum 5,7-Dimethoxy-1,2-dihydronaphtalin (27) zersetzt wurde, verlief unbefriedigend. Schliesslich wurde gefunden, dass das zur Gewinnung des β -Tetralons 28 benötigte Dihydronaphtalin 27 in sehr einfacher Weise durch Reduktion des α -Tetralons 6 mit Lithiumaluminiumhydrid und Wasserabspaltung bei der Destillation des Reduktionsproduktes rein erhalten wird. Wenn das Reduktionsprodukt, welches bereits vor der Destillation als Gemisch von Tetralol 26 und Dialin 27 vorliegt, nicht sehr sorgfältig und völlig neutral gewaschen wurde, so entstanden bei der nachfolgenden Destillation grössere Mengen eines kristallinen, schwer zu reinigenden Nebenproduktes, welches nicht näher untersucht wurde.

Oxidation des Dialins 27 mit Perbenzoesäure nach den Methoden von W. Salzer³⁾ und von W. Nagata und T. Terasawa²⁾ lieferte das kristalline 6,8-Dimethoxytetralon-(2) (28) in einer Ausbeute von 31 %. Das β -Tetralon 28 wurde mit Methylvinylketon zum Gemisch der tricyclischen Ketone 29 und 30 umgesetzt⁴⁾. Dehydrierung des Gemisches, in dem auf Grund der Carbonylbanden im IR-Spektrum etwa gleiche Mengen der erwähnten Ketone (29 und 30) enthalten waren, lieferte in 13-proz. Ausbeute reines 2,4-Dimethoxy-7-hydroxyphenanthren (4).

Das Produkt 4 schmolz bei 169-170⁰, wie das von M. Schellenbaum⁵⁾ durch Dehydrierung von Orchinol gewonnene Dehydroorchinol (4) (Smp. 168-170⁰). Die beiden Präparate gaben in der Mischprobe keine Depression. Ihre UV- und IR-Spektren waren identisch.

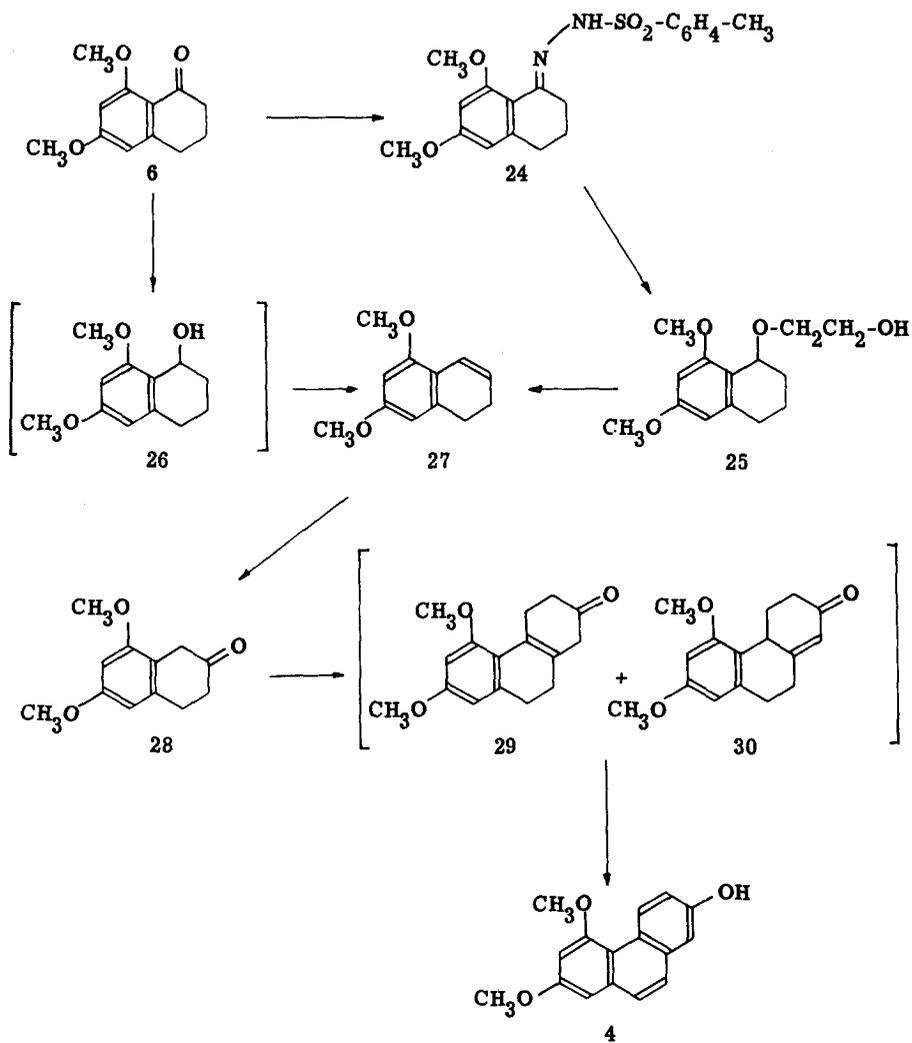
1) N. Rigassi, Diss. ETH, Prom. Nr. 3325 (1963).

2) W. Nagata und T. Terasawa, Chem. & Pharm. Bull. 9, 267 (1961).

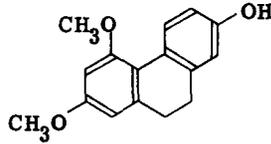
3) W. Salzer, Z. physiol. Chem. 274, 39 (1942).

4) vgl. G. Stork und J. W. Schulenberg, J. Amer. chem. Soc. 84, 284 (1962).

5) M. Schellenbaum, Diss. ETH, Prom. Nr. 2977 (1959).



Dem Orchinol, das nun erstmals mit einem synthetischen Produkt verknüpft wurde, kam somit eindeutig die Struktur des 2,4-Dimethoxy-9,10-dihydro-7-hydroxyphenanthren (2) zu.



2

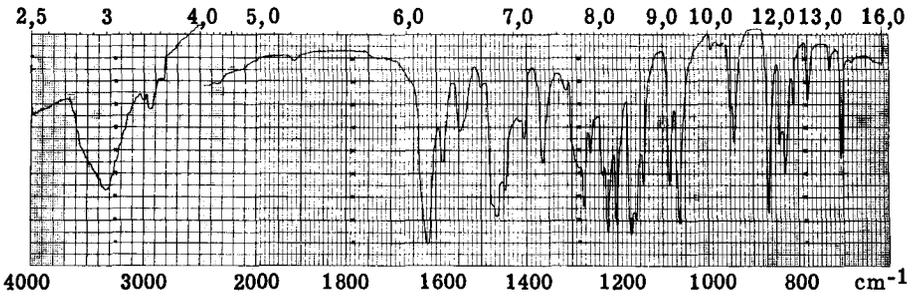


Fig. 1 IR-Spektrum von Dehydroorchinol aus Orchinol (in KBr)

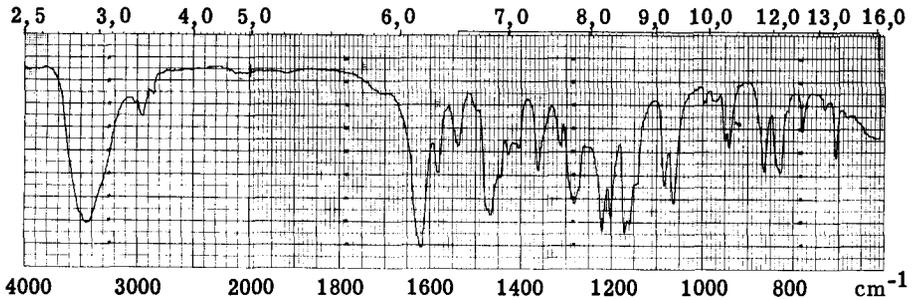
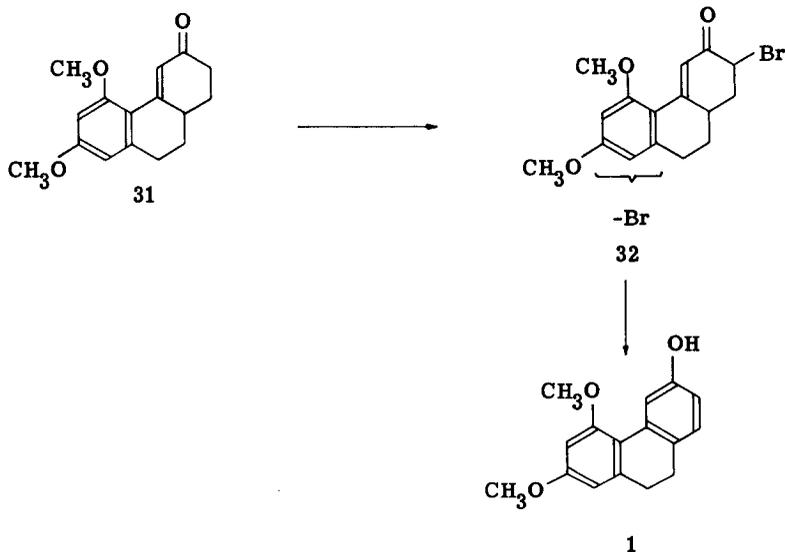


Fig. 2 IR-Spektrum von synthetischem Dehydroorchinol (in KBr)

Synthese von Orchinol

N. Rigassi¹⁾ hatte durch Bromierung, Abspaltung von Bromwasserstoff und reduktive Entfernung des aromatisch gebundenen Broms aus dem α, β -ungesättigten, tricyclischen Keton 31 das 2,4-Dimethoxy-6-hydroxy-9,10-dihydrophenanthren (Isoorchinol) (1) gewonnen. In gleicher Weise sollte aus dem Gemisch der ungesättigten, tricyclischen Ketone 29 und 30 Orchinol (2) zugänglich sein, doch verliefen unerwarteterweise alle in dieser Richtung unternommenen Versuche erfolglos.



Um die vorstehend skizzierte, partielle Aromatisierung genauer zu studieren, wurde versucht aus dem Reaktionsprodukt vom β -Tetralon 28 und Methylvinylketon unter ausgiebiger Anwendung der Chromatographie die reinen tricyclischen Ketone 29 und 30 einzeln zu isolieren. Als auch diese Versuche mit einem Misserfolg endeten, wurde, wieder ergebnislos, die Synthese der Ketone 29 und 30 aus dem β -Tetralon 28 und 1-Diäthylaminobutanon-(3) nach der Methode von

1) N. Rigassi, Diss. ETH, Prom. Nr. 3325 (1963).

J. W. Cornforth und R. Robinson¹⁾ und von W. S. Johnson et al.²⁾ ausprobiert.

Im Zusammenhang mit all diesen Versuchen kam unter anderem ein aus rohem, nicht kristallinem β -Tetralon 28 und Methylvinylketon erhaltenes Kondensationsprodukt zur spektroskopischen Untersuchung. Das Präparat wies im IR-Spektrum eine intensive Hydroxybande auf. Es wurde mit 2N Natronlauge ausgeschüttelt, um die tricyclischen Ketone 29 und 30 von phenolischen und sauren Verunreinigungen zu befreien. Die in Lauge löslichen Anteile (15 % des gesamten Kondensationsproduktes) wurden zur Kontrolle im Chromatoplate untersucht. Ueberraschenderweise wurde beim Entwickeln des Chromatoplates ein violetter Fleck festgestellt, der die genau gleiche Farbe sowohl im UV- wie auch im sichtbaren Gebiet und den gleichen Rf-Wert wie natürliches Orchinol aufwies. In der Folge gelang es, aus dem in Lauge löslichen Anteil Orchinol (2) vom Schmelzpunkt 123-125^o zu isolieren. Nach der Destillation im Hochvakuum und Kristallisieren aus Petroläther-Methylenchlorid wurde ein synthetisches Präparat erhalten, das bei 127-128^o schmolz, und das in der Mischprobe mit natürlichem Orchinol keine Depression gab. Ebenso waren die IR- und UV-Spektren von natürlichem und synthetischem Orchinol identisch.

Da das synthetische Orchinol ausgehend von 6,8-Dimethoxytetralon-(2) nur in einer Ausbeute von 1,8 % als Nebenprodukt angefallen war, schien es von Interesse, seine Entstehungsweise im Hinblick auf eine Verbesserung der Ausbeute näher zu untersuchen.

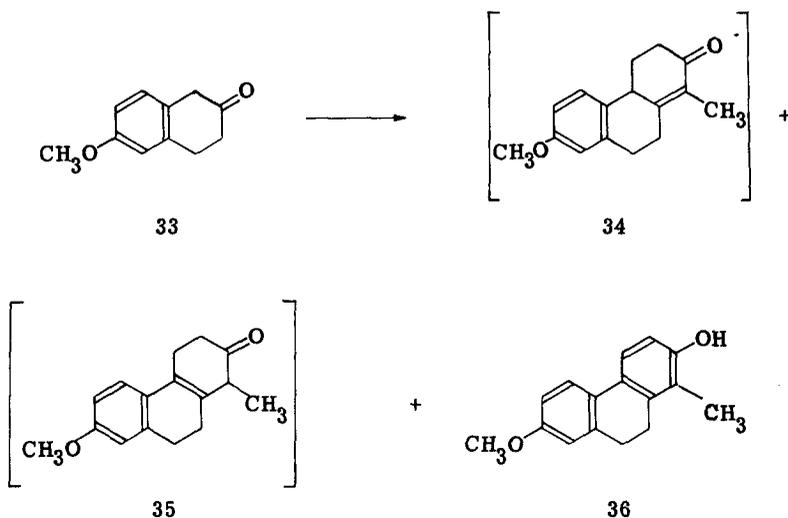
Beim Studium der Literatur wurde gefunden, dass W. Nagata et al.³⁾ eine ähnliche Erscheinung beobachtet hatten. Sie erhielten bei der Kondensation von 1-Diäthylaminopentanon-(3) mit 6-Methoxytetralon-(2) (33) neben den nicht rein isolierten, tricyclischen Ketonen 34 und 35 ein Nebenprodukt in einer Ausbeute von 9,5 %, dem sie die Struktur 36 zuschrieben. Die Bildung des Produktes 36 soll nach den Autoren über ein Enolat verlaufen. Das Enolat wird dann "durch Einwirkung von Luft-Sauerstoff, der scheinbar wegen des unvollständigen Ersetzens durch Stickstoff noch im Reaktionsgefäß vorhanden war, oder eventuell, aber weniger wahrscheinlich,

1) J. W. Cornforth und R. Robinson, J. chem. Soc. 1949, 1855.

2) W. S. Johnson, J. Szmuszkovicz, E. R. Rogier, H. I. Hadler und H. Wynberg, J. Amer. chem. Soc. 78, 6285 (1956).

3) W. Nagata, S. Hirai, T. Terasawa, I. Kikkawa und K. Takeda, Chem. & Pharm. Bull. 9, 756 (1961).

durch Einwirkung von tricyclischen Methylketonen 34 und 35 nach Oppenauer'scher Art zum 7-Methoxy-1-methyl-2-hydroxy-9,10-dihydrophenanthren (36) umgesetzt.



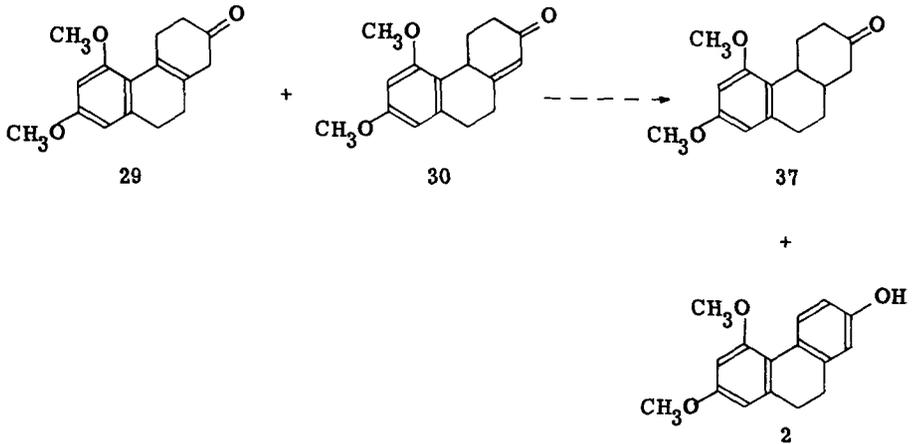
Unter der Annahme, dass pro Mol des entstandenen Nebenproduktes 36 ein halbes Mol Sauerstoff zur Dehydrierung des Enolats benötigt wird, berechnet sich der Verbrauch an Luft entsprechend dem Versuchsansatz der japanischen Forscher für die 550 mg der Verbindung 36 zu 135 ml. Es ist wenig wahrscheinlich, dass so viel Luft-Sauerstoff für einen Ansatz von 3,83 g Ausgangsprodukt unter "Stickstoffatmosphäre" im Reaktionsgefäß verbleibt.

Es war auch denkbar, dass das synthetische Orchinol durch Kondensation des β -Tetralons 28 mit Acetylacetylen, als mögliche Verunreinigung des käuflichen Methylvinylketons, entstanden war. Versuche zur Kondensation von β -Tetralon 28 mit reinem Acetylacetylen gab unter verschiedensten Reaktionsbedingungen kein Orchinol, obwohl vergleichbare Beispiele, wenn auch mit unbefriedigenden Ausbeuten, aus der Literatur ^{1) 2)} bekannt sind.

1) R. B. Woodward und T. Singh, J. Amer. chem. Soc. 72, 494 (1950).

2) G. R. Clemo und F. J. McQuillin, J. chem. Soc. 1952, 3839.

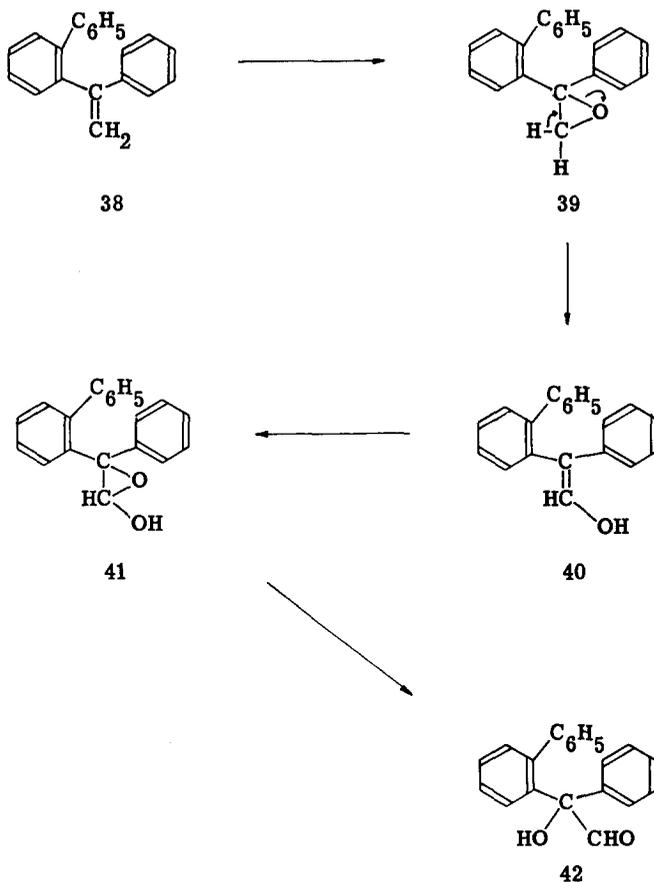
Eine andere naheliegende Erklärung für das Vorkommen von Orchinol im Kondensationsprodukt von β -Tetralon 28 und Methylvinylketon wäre die Disproportionierung der ungesättigten tricyclischen Ketone 29 und 30 zum gesättigten Keton 37 und Orchinol (2). Die zur Bestätigung dieser Hypothese angesetzten Versuche lieferten nie Orchinol.



Da in der Folge beobachtet wurde, dass bei der Kondensation von reinem β -Tetralon 28 mit Methylvinylketon nie Orchinol als Nebenprodukt entstand, so muss das Orchinol nicht aus dem 6,8-Dimethoxytetralon-(2) (28), sondern aus einer Verunreinigung desselben entstanden sein.

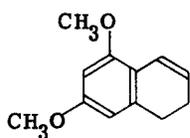
Von F. L. Weisenborn und D. Taub¹⁾ wurde am Beispiel des α -(2-Diphenyl)-styrols (38) berichtet, dass die Oxidation der olefinischen Doppelbindung mit Persäuren, wenn sie im Ueberschuss zum Reaktionsgemisch gegeben werden, höher oxidierte Produkte liefert. Die Autoren erhielten bei der Oxidation des Aryläthylens 38 mit 2 Mol Perbenzoesäure den α -Phenyl- α -(2-diphenyl)- α -hydroxyacetaldehyd (42), dessen Bildung sie sich folgendermassen vorstellen:

1) F. L. Weisenborn und D. Taub, J. Amer. chem. Soc. 74, 1329 (1952).

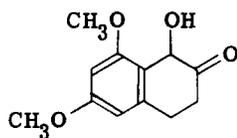


Die analoge Oxidation des Dihydronaphthalins 27 würde zum α -Hydroxy- β -tetralon 43 führen, dessen Kondensation mit Methylvinylketon zum tricyclischen, α, β -ungesättigten Hydroxyketon 44 und die anschließende Wasserabspaltung zu Orchinol (2).

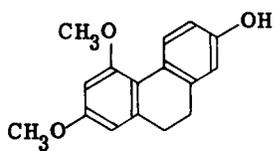
Falls diese Annahme zutrif, sollten auch andere α -Hydroxyketone mit Methylvinylketon und anderen α, β -ungesättigten Carbonylverbindungen zu Phenolen umgesetzt werden können, was an einer Anzahl Acyloinen vom Benzointyp überprüft wurde.



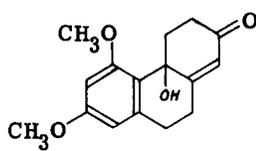
27



43



2

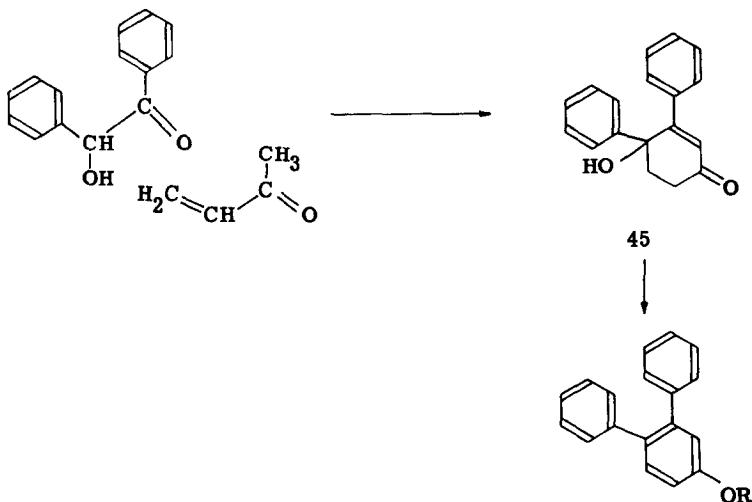


44

Synthese von neuen Phenolen

Zur Festlegung des Anwendungsbereichs der Phenolsynthese aus Acyloinen und α, β -ungesättigten Carbonylverbindungen wurde eine Anzahl käuflicher oder leicht zugänglicher α -Hydroxyketone wie Benzoin, o-, m-, p-Anisoin, Pyridoin, Furoin, Propionoin, aber auch Bromdesoxybenzoin, Benzoinmethyläther und Benzoinacetat mit Methylvinylketon und mit Benzalacetone umgesetzt. Bei Gelegenheit sollen die Versuche später auch auf Acetoin, Acetol, Cortison, Dehydroascorbinsäure, Desoxycorticosteron, Dihydroxyaceton, Fructose, Glucose und Glucosepentamethyläther als α -Hydroxy- oder α -Methoxyketone und auf Aethylvinylketon, Dibenzalacetone, Mesityloxid, α, β, γ -Jonon, Phoron und Phthalaldehyd als α, β -ungesättigte Ketone ausgedehnt werden.

Benzoin gab mit Methylvinylketon in Dioxan-Wasser mit Kalilauge als Base ein Oel, welches sich im Chromatogramm als frei von Benzoin erwies und im IR-Spektrum eine Hydroxylbande und die Carbonylbande eines α, β -ungesättigten Ketons zeigte. Aus dem Produkt, dem in Analogie zum später synthetisierten, kristallinen 3,4-Di-(α -furyl)-4-hydroxycyclohex-2-enon (64) die Struktur 45 zukommt,



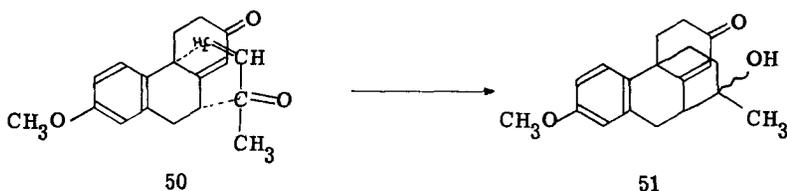
- 46 R = H
- 47 R = Ac
- 48 R = $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_3-3,5-(\text{NO}_2)_2$
- 49 R = $-\text{CH}_2\text{CH}_3$

entstand durch Wasserabspaltung mit 85-proz. Phosphorsäure das bereits bekannte, auf anderem Wege hergestellte 3,4-Diphenylphenol (46) in 70-proz. Ausbeute. Das, in 2N Natronlauge unlösliche Phenol 46 wurde als kristallines Acetyl- und 3,5-Dinitrobenzoyl-Derivat (47 und 48) charakterisiert und identifiziert. Auch durch Verseifung der kristallinen Derivate 47 und 48 wurde das 3,4-Diphenylphenol (46) bisher nicht kristallin erhalten.

Die neue Herstellungsweise des Phenols 46 ist in Bezug auf Arbeitsaufwand und Ausbeuten den bekannten Verfahren^{1) 2)} weit überlegen.

Bemerkenswerterweise wurde bei der chromatographischen Reinigung des Diphenylphenols 46 in geringer Menge ein kristallines Nebenprodukt $C_{20}H_{18}O$ vom Schmelzpunkt 95° isoliert, welches anhand des IR-Spektrums (keine funktionellen Gruppen) und des NMR-Spektrums (vgl. exptl. Teil) als Diphenylphenoläthyläther erkannt wurde. Das Präparat erwies sich in der Folge identisch mit dem aus 3,4-Diphenylphenol (46) und Äthyljodid zu Vergleichszwecken hergestellten Äther 49.

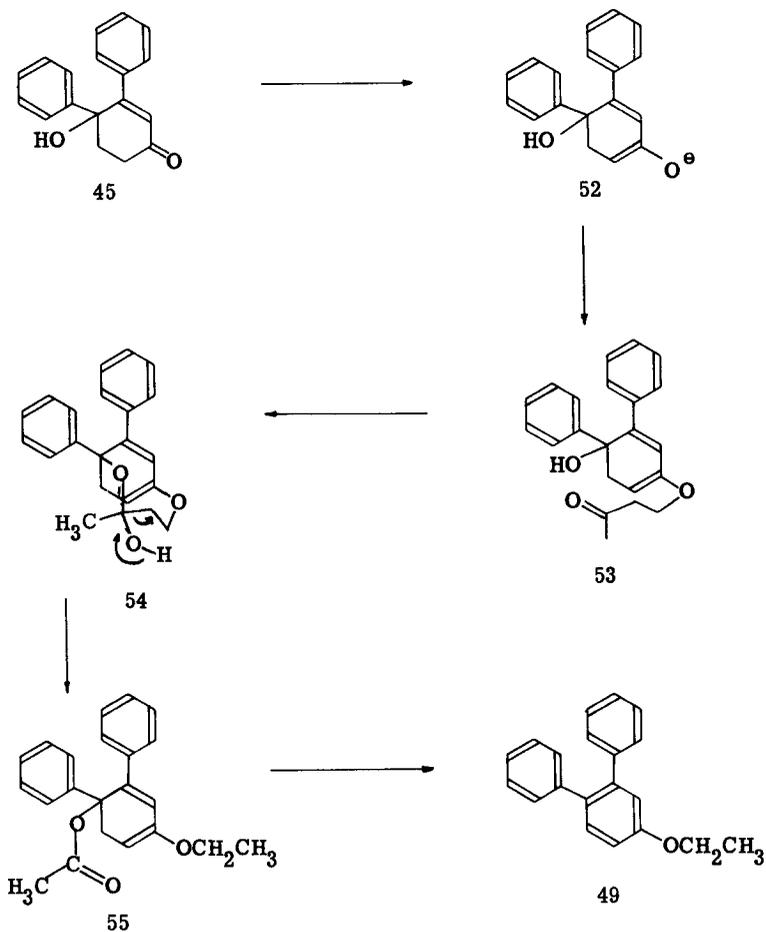
Zunächst schien die Bildungsweise des Diphenylphenoläthyläthers 49 rätselhaft. Einen Hinweis hiezu lieferte schliesslich die Beobachtung der japanischen Forscher W. Nagata et al.³⁾, die bei der Kondensation von 6-Methoxytetralon-(2) (33) mit Methylvinylketon unter anderen ein Nebenprodukt isolierten, dem sie die Struktur 51 zuordneten, und welches durch Michael-Addition und Aldolisierung eines zweiten Mol Methylvinylketon an das primäre Reaktionsprodukt 50 entstanden sein dürfte.



Das Produkt 51 würde das für die Bildungsweise des 3,4-Diphenylphenoläthyläthers (49) vorgeschlagene Reaktionsschema zwanglos erklären. Hierbei wird ange-

- 1) H. E. Zimmermann und D. J. Schuster, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 4527 (1962).
- 2) W. Polaczkowa und N. Porowska, *Roczniki chem.* **34**, 1659 (1960).
- 3) W. Nagata, S. Hirai, T. Terasawa, I. Kikkawa und K. Takeda, *Chem. & Pharm. Bull.* **9**, 756 (1961).

nommen, dass die Enolform 52 des öligen Zwischenproduktes 45 mit überschüssigem Methylvinylketon zum Enoläther 53 reagiert. Aus der Halbacetalform 54 des Enoläthers 53, welche unter Beteiligung der tertiären Hydroxylgruppe entsteht, kann durch Elektronenverschiebung und die dadurch bedingte Wanderung des Hydroxylprotons das Aethyläther-acetat 55 formuliert werden. Abspaltung von Essigsäure liefert daraus den 3,4-Diphenylphenoläthyläther (49).



Die Umsetzung von Methylvinylketon und Benzoinmethyläther lieferte in Analogie zum 3,4-Diphenyl-4-hydroxycyclohex-2-enon (45) das kristalline 3,4-Diphenyl-4-methoxycyclohex-2-enon (56) in 37-proz. Ausbeute, dessen Struktur durch die Interpretation des NMR-Spektrums (Fig. 3) bestätigt wurde, und das in 87-proz. Ausbeute zum erwähnten, öligen 3,4-Diphenylphenol (46) führte.

Ferner gab die Kondensation von Benzoinacetat mit Methylvinylketon in ähnlichen Ausbeuten die gleichen Produkte wie die Umsetzung von Benzoin und Methylvinylketon.

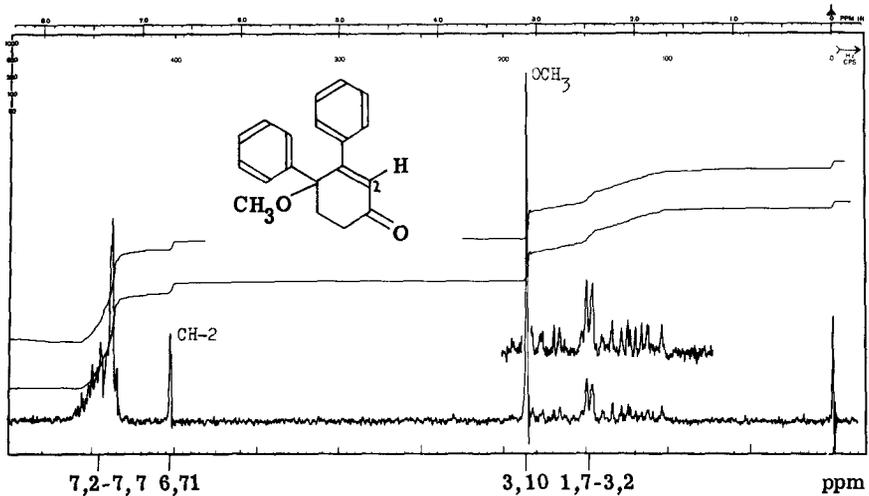
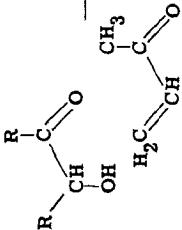
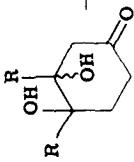
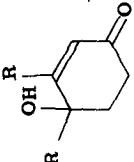
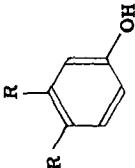


Fig. 3 NMR-Spektrum von 3,4-Diphenyl-4-methoxycyclohex-2-enon (56) (in CDCl₃)

Die gute Ausbeute, die bei der Kondensation von Benzoin mit Methylvinylketon erzielt worden war, rechtfertigte eine weitere Untersuchung dieser Reaktion mit anderen α -Hydroxyketonen. In der Tabelle I sind alle mit Methylvinylketon durchgeführten Kondensationen an α -Hydroxyketone aufgeführt. Sie gaben ausser dem 3,4-Diphenylphenol (46) durchwegs neue Verbindungen.

Die Kondensation von 3,3'-Dimethoxybenzoin (m-Anisoin) mit Methylvinylketon führte zu zwei stabilen Cyclohexanon-Derivaten, dem öligen, α,β -ungesättigten Hydroxyketon 60 und dem kristallinen 3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-3,4-dihydroxy-

Tabelle I

			
R	Verbdg. Smp. Ausbeute	Verbdg. Smp. Ausbeute	Verbdg. Smp. Ausbeute
Phenyl	59	45	46
p-Methoxyphenyl	141°	57	58
m-Methoxyphenyl	18 %	60	61
o-Methoxyphenyl	68 %	64	63
α-Pyridyl	147°	139°	152°
α-Furyl	68 %	93 %	85 ¹⁾
			Aus 59: 33 % Aus 60: 62 %
			70 % 50 % 51 % 43 % 87 %

1) 3,4-Di-(α-furyl)-phenolacetat

cyclohexanon (59). Die Hydroxylgruppe des Aldols 59 war hier offenbar noch nicht abgespalten worden. Die Struktur der Verbindung 59 wurde durch IR-Spektrum, Elementaranalyse und Wasserabspaltung zum 3,4-Di-(*m*-methoxyphenyl)-phenol (61) bewiesen. Es ist erwähnenswert, dass die Wasserabspaltung aus dem Hydroxyaldol 59 unter energischeren Bedingungen und einer wesentlich schlechteren Ausbeute vor sich ging als beim α,β -ungesättigten Hydroxyketon 60, da durch die Einwirkung von Säure als Nebenreaktion das Glycol 59 eine Pinakolin-Umlagerung erleiden kann.

Die Umsetzung von α -Pyridoin mit Methylvinylketon lieferte ausschliesslich das 3,4-Di-(α -pyridyl)-3,4-dihydroxycyclohexanon (62), weil hier die beiden Hydroxylgruppen eine Wasserstoff-Brückenbindung zum Stickstoffatom des Pyridinrings ausbilden konnten und dadurch die Tendenz zur Wasserabspaltung klein wurde.

Das 2,2'-Dimethoxybenzoin (*o*-Anisoin) reagierte mit Methylvinylketon nicht. Je nach den angewandten Reaktionsbedingungen wurde entweder das Ausgangsprodukt regeneriert oder 2,2'-Dimethoxybenzil isoliert.

Die Reaktion von α -Furoin mit Methylvinylketon führte in ausgezeichneter Ausbeute zum gut kristallisierenden 3,4-Di-(α -furyl)-4-hydroxycyclohex-2-enon (64), dessen sauber interpretierbares NMR-Spektrum in Fig. 4 dargestellt ist.

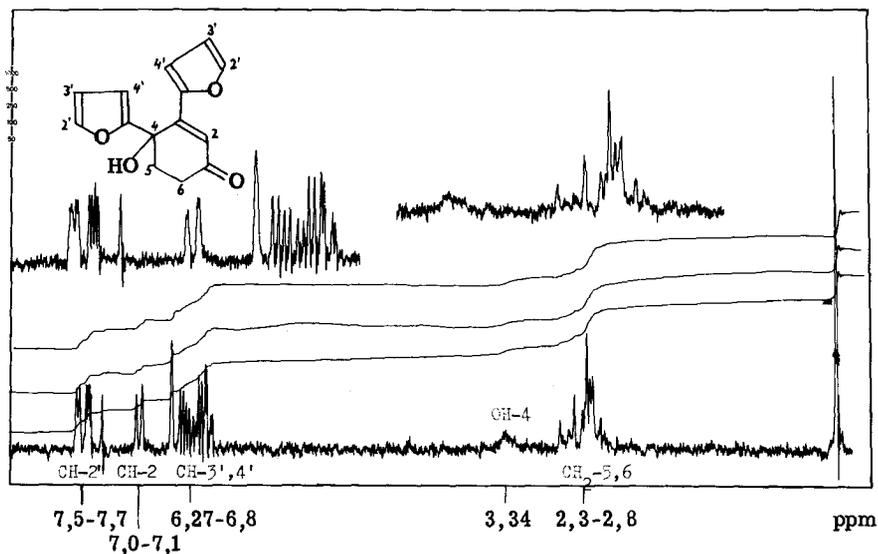


Fig. 4 NMR-Spektrum von 3,4-Di-(α -furyl)-4-hydroxycyclohex-2-enon (64) (in CDCl_3)

Wegen der Empfindlichkeit von Furanderivaten gegenüber Mineralsäuren bot die Wasserabspaltung aus dem α, β -ungesättigten Hydroxyketon 64 grosse Schwierigkeiten. Wurden saure Katalysatoren angewandt oder das Hydroxyketon 64 unter Stickstoff bei Normaldruck auf 230° erhitzt, so wurden nur dunkelbraune Harze erhalten. Schliesslich gelang die Herstellung des 3,4-Di-(α -furyl)-phenolacetats (65) durch Acetylierung des 3,4-Di-(α -furyl)-4-hydroxycyclohex-2-enons (64) mit Acetanhydrid und Pyridin und nachfolgende Abspaltung von Essigsäure mit Kalium-*t*-amylat. Das ölige, analysenreine Phenolacetat 65 verfärbte sich schon nach wenigen Stunden. Da bereits das 3,4-Di-(α -furyl)-phenolacetat (65) instabil war, wurde die Verseifung zum wahrscheinlich noch unstabileren, freien Phenol unterlassen. Neben dem Acetat 65 wurden aus dem Chromatogramm des Rohproduktes 58 % des Hydroxyketons 64 wieder unverändert zurück erhalten.

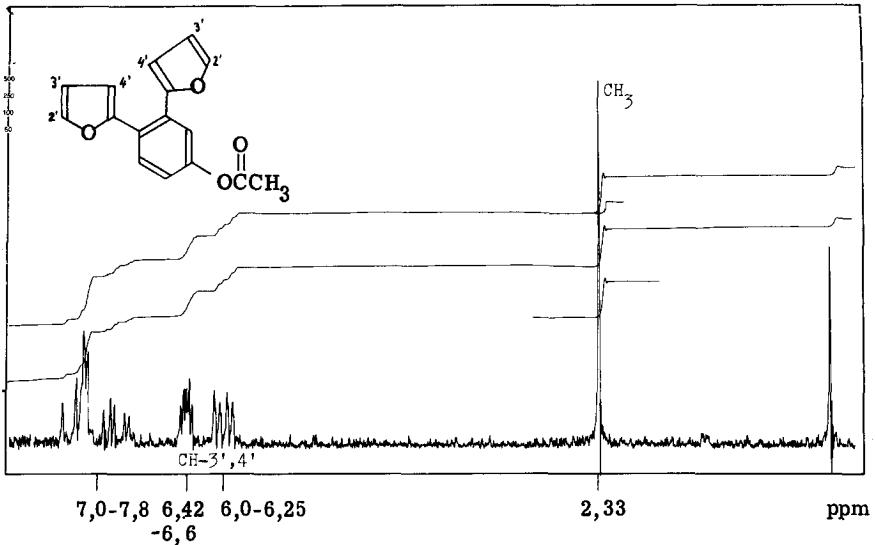
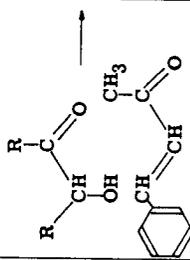
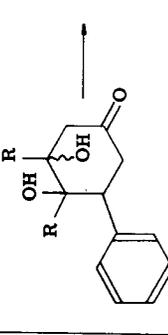
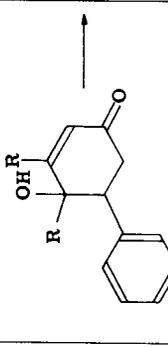
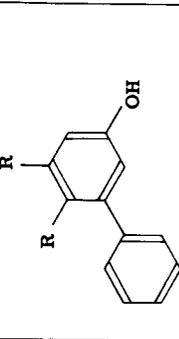


Fig. 5 NMR-Spektrum von 3,4-Di-(α -furyl)-phenolacetat (65) (in CDCl_3)

In einer Serie weiterer Versuche wurde statt Methylvinylketon Benzalacetone an α -Hydroxyketone angelagert. Die Ergebnisse sind in der Tabelle II zusammengestellt. Allgemein wurden bei den Kondensationen mit Benzalacetone bessere Ausbeuten erzielt. Bei der Reaktion von Anisoin mit Benzalacetone musste eine stärkere Base (Kalium-*t*-butylat) verwendet werden, da unter den normalen Bedingungen als

Table II

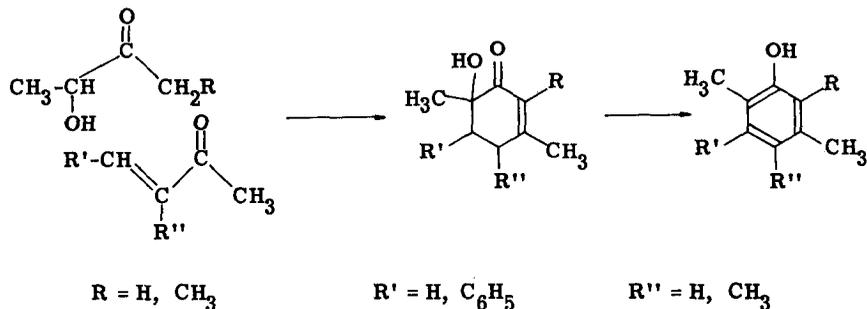
			
R	Verbdg.	Verbdg.	Verbdg.
	Smp.	Smp.	Smp.
Phenyl	—	—	—
p-Methoxyphenyl	70	66	67
m-Methoxyphenyl	199°	252°	228°
o-Methoxyphenyl	10 %	89 %	100 %
	—	100 %	80 %
	—	87 %	Aus 70: 14 % Aus 71: 81 %

Hauptprodukt das Anisil isoliert wurde. Aussergewöhnlich verhielt sich wieder das 3,3'-Dimethoxybenzoin (m-Anisoin), das neben 87 % des normalen Kondensationsproduktes 71 in 10-proz. Ausbeute zum Hydroxyaldol 70 führte, das mit 85-proz. Phosphorsäure das 3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-5-phenylphenol (72) nur in schlechter Ausbeute lieferte, wohl infolge einer Pinakolin-Umlagerung als Nebenreaktion.

Das 2,2'-Dimethoxybenzoin (o-Anisoin) ging auch mit Benzalaceton keine Kondensation ein.

Beim genauen Studium der Literatur wurde gefunden, dass im Jahre 1893 A. Smith¹⁾ das 3,4,5-Triphenyl-4-hydroxycyclohex-2-enon (66) schon hergestellt hatte durch Erhitzen von Benzoin und Aceton mit Kaliumcyanid als Katalysator auf 110° im Bombenrohr. Er erhielt dabei ein Produkt (Smp. 248°), das er durch Erhitzen mit Acetanhydrid und anschliessende Verseifung des Acetats zum 3,4,5-Triphenylphenol (67) dehydratisieren konnte. In ähnlichen Versuchen erhielt J. B. Garner²⁾ aus Anisoin und Benzalaceton das 3,4-Di-(p-methoxyphenyl)-5-phenyl-4-hydroxycyclohex-2-enon (68), Smp. 207°, in einer Ausbeute von 43 %.

Im Verlaufe der vorliegenden Arbeit wurde auch eine Veröffentlichung von J. Colonge und P. Brison³⁾ gefunden, die die Michael-Addition und Aldolkondensation von Benzalaceton und 2-Methylbut-1-en-3-on an aliphatische α -Hydroxyketone (2-Hydroxybutan-3-on und 2-Hydroxypentan-3-on zum Gegenstand hatte. Die Autoren stellten auf Grund der Ergebnisse ihrer Versuche das folgende Reaktionsschema auf:



1) A. Smith, Ber. deutsch. chem. Ges. 26, 65 (1893).

2) J. B. Garner, Amer. chem. J. 31, 143 (1904).

3) J. Colonge und P. Brison, Bull. Soc. chim. France 1962, 96.

Bei der Aldol-Kondensation reagierte hier nicht die Methylgruppe des α, β -ungesättigten Ketons als Methylenkomponente, sondern die zum Carbonyl α -ständige Methylengruppe des α -Hydroxyketons.

Die Angaben von J. Colonge und P. Brison¹⁾ wurden durch die Kondensation von Propionoin mit Methylvinylketon nachgeprüft, da es denkbar war, dass mindestens zu einem Teil die Reaktion analog dem in der aromatischen Reihe gefundenen Weg verlaufen könnte. Es zeigte sich aber, dass auf Grund des NMR-Spektrums als einziges Cyclohexanon-Derivat die ölige Verbindung 73 gebildet wurde. Die Wasserabspaltung lieferte als einziges Phenol das kristalline 6-Aethyl-2,3-dimethylphenol (74). Von L. I. Smith und J. W. Opie²⁾ war dasselbe Produkt 74 auf anderem Wege erhalten worden. Das NMR-Spektrum (Fig. 6) des Phenols 74 wies bei 1,20 ppm ein Triplett einer an eine Methylengruppe gebundenen Methylgruppe und bei 2,52 ppm das Quadruplett der entsprechenden Methylengruppe auf. Bei 2,10 ppm und 2,20 ppm erschienen zwei Singlette der zwei aromatisch gebundenen Methylgruppen. Die zwei aromatischen Protonen gaben ein AB-System mit einer Kopplungskonstante J_{AB} von 8 Hz, was zwei ortho-ständigen Protonen entspricht.

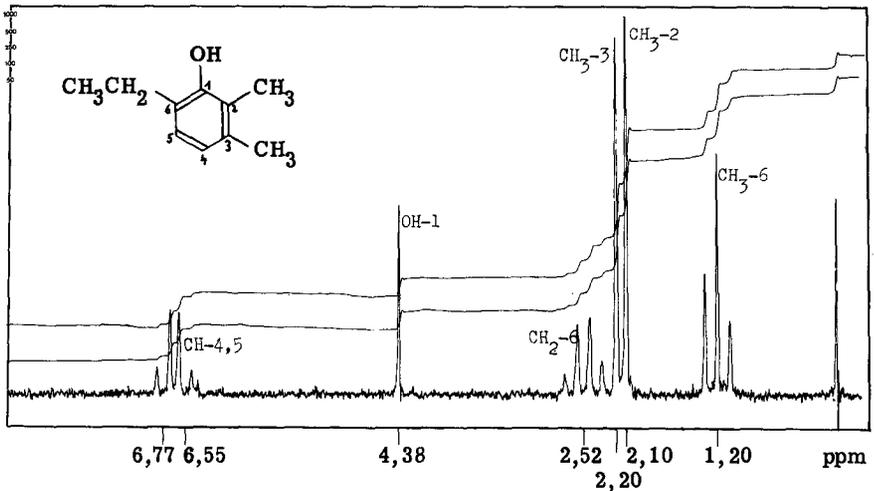
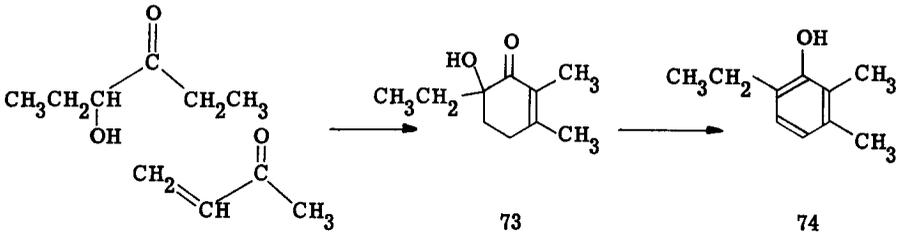


Fig. 6 NMR-Spektrum von 6-Aethyl-2,3-dimethylphenol (74) (in CCl_4)

- 1) J. Colonge und P. Brison, Bull. Soc. chim. France 1962, 96.
- 2) L. I. Smith und J. W. Opie, J. org. Chemistry 6, 427 (1941).

Die Reaktion war also eindeutig und nur auf dem Weg, wie ihn J. Colonge und P. Brison¹⁾ vorschlugen, abgelaufen.



Eine interessante Erweiterung der Phenolsynthese wäre die Kondensation α, β -ungesättigter Ketone mit α -Halogenketonen. Mehrere Ansätze mit Methylvinylketon und Bromdesoxybenzoin unter verschiedenen Reaktionsbedingungen und mit verschiedenen Katalysatoren verliefen bisher erfolglos.

1) J. Colonge und P. Brison, Bull. Soc. chim. France 1962, 96.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert.

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Die Kernresonanzspektren (NMR-Spektren) wurden auf einem Varian-Spektrographen Modell A 60 bei 60 Megahertz und einer Feldänderungsgeschwindigkeit von 1 Hz/sec. aufgenommen. Die Lage der Signale wird in ppm angegeben. Als interne Referenz diente Tetramethylsilan. Die Signale werden durch folgende Abkürzungen charakterisiert: s = Singlett, d = Doublett, t = Triplet, q = Quadruplett und m = Multiplett. Die in den Klammern angeführten Zahlen geben die durch elektronische Integration ermittelten Protonenzahlen.

Mit grobem Kieselgel wird das Kieselgel der Firma Merck mit der Korngrösse von 0,2-0,05 mm bezeichnet. Feines Kieselgel bedeutet Kieselgel der gleichen Herkunft mit einer Korngrösse unter 0,08 mm.

Synthese von Orchinol

6, 8-Dimethoxy-3, 4-dihydro-1-methylnaphtalin (15)

Zu Methylmagnesiumjodid aus 1,7 g (12,0 mMol) Methyljodid und 0,292 g (12,0 mMol) Magnesium in 20 ml abs. Aether wurde eine Lösung von 2,0 g (9,7 mMol) 6, 8-Dimethoxytetralon-(1) (6) in 200 ml abs. Aether langsam zuge-
tropft. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt, mit Was-
ser zersetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit 2N
Kaliumbicarbonat und mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Sikkon getrocknet
und eingedampft. Das Rohprodukt wurde im Kugelrohr bei 135^o, 0,5 Torr destil-
liert und gab als Destillat 1,679 g (85 %) farbloses Oel.

Bei der Chromatographie an Aluminiumoxid der Aktivität II konnte mit Petrol-
äther analysenreines Produkt eluiert werden.

3,317 mg Substanz gaben 9,295 mg CO₂ und 2,376 mg H₂O

C ₁₃ H ₁₆ O ₂	Ber.	C 76,44	H 7,90 %
	Gef.	C 76,47	H 8,02 %

IR-Spektrum (liquid) Banden bei 1620 (C=C), 1590 (Ar), 1560 (Ar) cm⁻¹.

6, 8-Dimethoxy-1-methyltetralon-(2) (17)

Zu 1,529 g (7,5 mMol) 6, 8-Dimethoxy-3, 4-dihydro-1-methylnaphtalin (15)
in 10 ml Eisessig wurden unter Rühren bei 0^o langsam 3,7 ml (9,7 mMol)
19-proz. Peressigsäure getropft. Das Reaktionsgemisch wurde bei 20^o 3 Std. ge-
rührt, nach Zugabe von 20 mg Kupferpulver eingedampft, in 10 ml Aethanol auf-
genommen, mit 5 ml 2N Salzsäure versetzt und 1 Std. am Rückfluss gekocht. Die
klare, violette Lösung wurde eingeeengt und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether-
auszug wurde mit 2N Kaliumbicarbonat und mit ges. Kochsalzlösung gewaschen,
über Sikkon getrocknet und eingedampft. Das Präparat (1,320 g) wurde an feinem
Kieselgel chromatographiert. Mit Methylenchlorid konnten 551 mg (33 %) leicht gelb-
liches Oel eluiert werden.

3,591 mg Substanz gaben 9,316 mg CO₂ und 2,332 mg H₂O

C ₁₃ H ₁₆ O ₃	Ber.	C 70,89	H 7,32 %
	Gef.	C 70,78	H 7,27 %

IR-Spektrum (liquid) Banden bei 1710 (C=O), 1600 (Ar), 1580 (Ar) cm^{-1} .

Mit Methylenchlorid wurden 372 mg (21 %) 6,8-Dimethoxy-5 oder 7-hydroxy-1-methyltetralon-(2) (18 bzw. 19) eluiert, das nach dem Sublimieren im Hochvakuum bei 118° schmolz.

3,659 mg Substanz gaben 8,833 mg CO_2 und 2,253 mg H_2O

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$	Ber.	C 66,08	H 6,83 %
	Gef.	C 65,88	H 6,89 %

IR-Spektrum (in CCl_4) Banden bei 3540 (OH), 1710 (C=O), 1620 (Ar), 1590 (Ar) cm^{-1} .

NMR-Spektrum (in CDCl_3) 1,32 d (3), 1,5-3,7 m (5), 3,79 s (3), 3,90 s (3), 5,38 s (1,OH), 6,43 s (1).

2,4-Dinitrophenylhydrazon. Aus Essigester, Smp. 206° .

3,446 mg Substanz gaben 7,158 mg CO_2 und 1,612 mg H_2O

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{N}_4$	Ber.	C 56,99	H 5,04 %
	Gef.	C 56,67	H 5,23 %

5,7-Dimethoxy-2-keto-4a-methyl-2,3,4,4a,9,10-hexahydrophenanthren (23)

Zu einer Lösung von 0,40 g (7,15 mMol) Kaliumhydroxid in 20 ml Methanol und 10 ml Wasser wurden bei 0° und unter Stickstoff 1,272 g (5,8 mMol) 6,8-Dimethoxy-1-methyltetralon-(2) (17) in 10 ml Methanol und bei -20° 420 mg (6,0 mMol) Methylvinylketon zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Min. bei -20° und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und 3 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz mit 2N Salzsäure angesäuert, eingengt und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether wurde mit 2N Kaliumbicarbonat und mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Sikkon getrocknet und eingedampft. Vom bräunlichen Oel (1,30 g) wurden 265 mg an feinem Kieselgel chromatographiert. Chloroform eluierte 84 mg (26 %) Kristalle; aus Aether-Petroläther Smp. 103° .

3,210 mg Substanz gaben 8,792 mg CO_2 und 2,040 mg H_2O

$C_{17}H_{20}O_3$	Ber.	C 74,97	H 7,40 %
	Gef.	C 74,75	H 7,11 %

IR-Spektrum (in CCl_4) Banden bei 1670 (C=O), 1620 (C=C), 1600 (Ar), 1575 (Ar) cm^{-1} .

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) 1,60 s (3), 2,3-3,0 m (8), 3,69 s (3), 3,72 s (3), 5,70 s (1), 6,10 d (1), 6,25 d (1).

2,4-Dinitrophenylhydrazon. Aus Essigester, Smp. 197° .

3,281 mg Substanz gaben 7,248 mg CO_2 und 1,651 mg H_2O

$C_{23}H_{24}O_6N_4$	Ber.	C 61,05	H 5,35 %
	Gef.	C 60,29	H 5,62 %

6,8-Dimethoxy-1-tetralon-p-toluolsulfonylhydrazon (24)

335 mg (1,6 mMol) 6,8-Dimethoxytetralon-(1) (6) wurden in 5 ml Aethanol gelöst und mit 350 mg (1,9 mMol) p-Toluolsulfonylhydrazin 30 Min. am Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen schied sich ein kristallines Produkt ab, welches abfiltriert und mehrmals mit kaltem Aethanol gewaschen wurde; Ausbeute 532 mg (87 %), aus Aethanol Smp. 138° .

3,644 mg Substanz gaben 8,134 mg CO_2 und 1,940 mg H_2O

$C_{19}H_{22}O_4N_2S$	Ber.	C 60,95	H 5,92 %
	Gef.	C 60,92	H 5,96 %

5,7-Dimethoxy-1,2-dihydronaphtalin (27)

Zu 760 mg (20 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml abs. Aether wurde unter Rühren eine Lösung von 5,0 g (24 mMol) 6,8-Dimethoxytetralon-(1) (6) in 150 ml abs. Aether zugetropf, 2 Std. gerührt, das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid durch vorsichtige Zugabe von Wasser zerstört und das Reaktionsgemisch mit 2N Salzsäure angesäuert. Der Ansatz wurde mit Aether ausgeschüttelt und der Aether mit 2N Kaliumbicarbonat und ges. Kochsalzlösung gewaschen.

Nach dem Eindampfen der über Sikkon getrockneten Lösung wurde das Rohprodukt im Kugelrohr bei 130° , 1 Torr destilliert. Als Destillat wurden 4,107 g

(89 %) farbloses Oel erhalten.

3,819 mg Substanz gaben 10,614 mg CO₂ und 2,535 mg H₂O

C ₁₂ H ₁₄ O ₂	Ber.	C 75,76	H 7,43 %
	Gef.	C 75,85	H 7,43 %

IR-Spektrum (liquid) Banden bei 1630 (C=C), 1610 (Ar), 1580 (Ar) cm⁻¹.

6,8-Dimethoxytetralon-(2) (28)

7,6 g (40,5 mMol) 5,7-Dimethoxy-1,2-dihydronaphtalin (27) wurden bei 0° zu einer Lösung von 6,1 g (44,0 mMol) Perbenzoesäure in 400 ml Chloroform gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei -10° und 8 Std. bei 0° stehen gelassen, dann mit 200 ml 2N Salzsäure 2 Std. geschüttelt. Nach Abtrennen der wässrigen Schicht wurde die Chloroformlösung mit 2N Kaliumbicarbonat und mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Sikkon getrocknet und eingedampft; 5,347 g (64 %) Rohprodukt.

Nach Chromatographieren an feinem Kieselgel konnten mit Chloroform 2,613 g (31 %) kristallines Produkt (Smp. 55°) isoliert werden.

3,498 mg Substanz gaben 8,953 mg CO₂ und 2,149 mg H₂O

C ₁₂ H ₁₄ O ₃	Ber.	C 69,88	H 6,84 %
	Gef.	C 69,84	H 6,87 %

IR-Spektrum (in CCl₄) Banden bei 1720 (C=O), 1610 (Ar), 1590 (Ar) cm⁻¹.

NMR-Spektrum (in CCl₄) 2,41 m (2), 2,97 t (2), 3,29 s (2), 3,75 s (3), 3,79 s (3), 6,21 s (2).

Die analysenreine Substanz war bei 0° einige Tage haltbar. Das Rohprodukt zersetzte sich bei Raumtemperatur rasch.

5,7-Dimethoxy-1,2-dihydro-3-acetoxynaphtalin

300 mg (1,45 mMol) 6,8-Dimethoxytetralon-(2) (28) wurden in 40 ml Acetanhydrid und 10 ml Pyridin 60 Std. bei 20° unter Stickstoff gerührt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand, 323 mg Oel, wurde an feinem Kieselgel chromatographiert. Benzol-Essigester 9:1 eluierten 92 mg (26 %) kristallines Enolacetat; Smp. 49°.

3,270 mg Substanz gaben 8,100 mg CO₂ und 1,829 mg H₂O

C ₁₄ H ₁₆ O ₄	Ber.	C 67,73	H 6,50 %
	Gef.	C 67,60	H 6,33 %

IR-Spektrum (in CCl₄) Banden bei 1740 (C=O), 1650 (C=C), 1595 (Ar),
1570 (Ar) cm⁻¹.

Dehydroorchinol (4)

Zu einer auf -20° gekühlten Lösung von 230 mg (1,1 mMol) 6,8-Dimethoxy-tetralon-(2) (28) in 1 ml Methanol wurden gleichzeitig Lösungen von 78 mg (1,3 mMol) Methylvinylketon in 1 ml Methanol und von 84 mg Kaliumhydroxid in 0,2 ml Wasser und 1 ml Methanol tropfenweise gegeben. Die Temperatur wurde im Verlaufe 1 Std. auf 0° gesteigert, die Mischung bei Raumtemperatur 16 Std. gerührt und 3 Std. am Rückfluss gekocht. Alle Operationen wurden unter Stickstoff ausgeführt. Der Ansatz wurde mit 2N Salzsäure neutralisiert, in Aether aufgenommen und der Aether mit ges. Kochsalzlösung gewaschen.

Nach dem Eindampfen der über Sikkon getrockneten Lösung blieben 240 mg braunes Oel zurück, welches mit 500 mg 10-proz. Palladiumkohle in 20 ml p-Cymol 30 Min. am Rückfluss gekocht wurde. Die Suspension wurde durch Celite filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand an Aluminiumoxid der Aktivität II chromatographiert. Aether und Chloroform eluierten 38 mg (13,5 %) chromatographisch reines Dehydroorchinol (4). Aus Benzol Smp. 169-170°.

Der Mischschmelzpunkt mit dem von M. Schellenbaum¹⁾ durch Dehydrierung aus natürlichem Orchinol (2) erhaltenen Dehydroorchinol (4) gab keine Depression.

Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 140° sublimiert.

3,182 mg Substanz gaben 8,776 mg CO₂ und 1,589 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₄ O ₃	Ber.	C 75,57	H 5,55 %
	Gef.	C 75,27	H 5,58 %

IR-Spektrum (in KBr) Banden bei 1620 (Ar), 1583 (Ar) cm⁻¹.

1) M. Schellenbaum, Diss. ETH, Prom. Nr. 2977 (1959).

Orchinol (2)

0,72 g (10,3 mMol) Methylvinylketon wurden in 50 ml Methanol bei -20° mit einer Lösung von 1,12 g (20 mMol) Kaliumhydroxid in 10 ml Wasser tropfenweise versetzt. Dazu wurden bei -20° unter Stickstoff 2,093 g (10,2 mMol) rohes 6,8-Dimethoxytetralon-(2) (28)¹⁾ in 30 ml Methanol gegeben. Die Mischung wurde in 1 Std. auf 0° , dann auf Raumtemperatur gebracht, 16 Std. stehen gelassen und 3 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz mit 2N Salzsäure angesäuert, durch Einengen vom Methanol befreit und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aetherauszug gab 1,795 g Rückstand, wovon 265 mg in 2N Natronlauge löslich waren.

Bei der Chromatographie der in Lauge löslichen Anteile an Aluminiumoxid der Aktivität II konnten mit Benzol-Aether 1:1 82 mg rohes Orchinol (2) eluiert werden. Nochmaliges Chromatographieren an feinem Kieselgel gab 48 mg (1,8 %) kristallines Orchinol (2); aus Methylenchlorid-Petroläther Smp. $127-128^{\circ}$.

Die Mischprobe mit natürlichem Orchinol (2) gab keine Depression.

IR-Spektrum (in CCl_4) Banden bei 3610 (OH), 1610 (Ar), 1575 (Ar) cm^{-1} .

UV-Spektrum (in Feinsprit) Maxima bei 214, 280, 295 m μ .

Minimum bei 248 m μ .

1) Ungereinigtes, öliges Oxidationsprodukt aus 5,7-Dimethoxy-1,2-dihydro-naphthalin (27).

Synthese von neuen Phenolen

3, 4-Diphenyl-4-hydroxycyclohex-2-enon (45)

Die Lösung von 2,0 g (9,4 mMol) Benzoin und 0,66 g (9,4 mMol) Methylvinylketon in 30 ml Dioxan wurde bei 0° unter Stickstoff tropfenweise mit einer ebenfalls auf 0° gekühlten Lösung von 0,62 g (11 mMol) Kaliumhydroxid in 10 ml Wasser versetzt, 30 Min. unter Eiskühlung gerührt und 2 Tage bei 20° stehen gelassen.

Der Ansatz wurde zur Trockene eingedampft, mit 2N Salzsäure angesäuert und mit Aether extrahiert. Der Aetherauszug wurde mit 2N Sodalösung und mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Sikkon getrocknet und eingedampft. Das dunkelgelbe Oel (2,32 g, 93 %) wurde an Aluminiumoxid der Aktivität II chromatographiert, widerstand jedoch allen Kristallisationsversuchen und wurde deshalb ohne Reinigung weiter verarbeitet.

IR-Spektrum (in CCl_4) Banden bei 3590 (OH), 1680 (C=O), 1600 (Ar), 1570 (Ar) cm^{-1} .

3, 4-Diphenylphenol (46)

2,23 g (8,4 mMol) 3,4-Diphenyl-4-hydroxycyclohex-2-enon (45) wurden mit 30 ml 85-proz. Phosphorsäure unter Stickstoff 4 Std. auf 150° erhitzt und nach dem Erkalten auf Eis gegossen. Die wässrige Suspension wurde mit Aether extrahiert, der Aether mit 2N Sodalösung und mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Sikkon getrocknet und eingedampft. Vom Rohprodukt (1,82 g) wurden 1,428 g an Aluminiumoxid der Aktivität II chromatographiert. Benzol-Aether 4:1 eluierten 1,135 g (70 %) chromatographisch reines 3,4-Diphenylphenol (46).

Eine Probe, die an Aluminiumoxid der Aktivität II chromatographiert und im Kugelrohr bei 240°, 0,05 Torr destilliert wurde, gab als Destillat ein farbloses Oel.

2,960 mg Substanz gaben 9,512 mg CO_2 und 1,550 mg H_2O

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}$	Ber.	C 87,77	H 5,73 %
	Gef.	C 87,70	H 5,86 %

IR-Spektrum (in CCl_4) Banden bei 3600 (OH), 1610 (Ar), 1580 (Ar), 1570 (Ar) cm^{-1} .

NMR-Spektrum (in CCl_4) 4,62 s (1, OH), 6,8-7,4 m (13).

Mit Benzol wurden 184 mg (8 %) 3,4-Diphenylphenoläthyläther (49) eluiert. Aus Petroläther und Aethanol-Wasser; Smp. 95° .

3,284 mg Substanz gaben 10,461 mg CO_2 und 1,966 mg H_2O

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}$	Ber.	C 87,55	H 6,62 %
	Gef.	C 86,94	H 6,73 %

IR-Spektrum (in CCl_4) Banden bei 1610 (Ar), 1570 (Ar), 1205 (=C-O-C), 1060 (=C-O-C) cm^{-1} .

NMR-Spektrum (in CDCl_3) 1,43 t (3), 4,12 q (2), 6,8-7,5 m (13).

Der Mischschmelzpunkt mit dem Produkt, das mit Aethyljodid aus 3,4-Diphenylphenol (46) hergestellt worden war, gab keine Depression.

3,4-Diphenylphenoläthyläther (49)

Zu 65 mg (0,26 mMol) 3,4-Diphenylphenol (46) in 10 ml abs. Aceton wurden 81 mg (0,52 mMol) Aethyljodid und 300 mg Pottasche gegeben. Der Ansatz wurde 72 Std. unter Stickstoff am Rückfluss gekocht, mit Aether versetzt, filtriert und eingedampft. Das Präparat (70 mg, 97 %) wurde aus Hexan kristallisiert; Smp. 95° .

3,210 mg Substanz gaben 10,280 mg CO_2 und 1,947 mg H_2O

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}$	Ber.	C 87,55	H 6,62 %
	Gef.	C 87,38	H 6,78 %

NMR-Spektrum (in CCl_4) 1,43 t (3), 4,03 q (2), 6,7-7,3 m (13).

3,4-Diphenylphenolacetat (47)

630 mg (2,56 mMol) 3,4-Diphenylphenol (46) wurden mit 500 mg (4,9 mMol) Acetanhydrid in 30 ml Pyridin 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt und auf Eis gegossen. Das 3,4-Diphenylphenolacetat (47) (580 mg, 80 %) fiel in weissen Kristallen aus.

Aus Methylenchlorid-Hexan, Smp. 131° .

3,637 mg Substanz gaben 11,088 mg CO_2 und 1,815 mg H_2O

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2$	Ber.	C 83,31	H 5,59 %
	Gef.	C 83,20	H 5,58 %

NMR-Spektrum (in CDCl_3) 2,30 s (3), 6,9-7,6 m (13).

3,4-Diphenylphenol-3',5'-dinitrobenzoat (48)

Aus 520 mg (2,12 mMol) 3,4-Diphenylphenol (46) mit 1,0 g (4,34 mMol) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in 3 ml abs. Pyridin über Nacht bei 20° .

Ausbeute 730 mg (79 %) gelbliche Kristalle. Aus Aether, Smp. 146° .

3,268 mg Substanz gaben 8,152 mg CO_2 und 0,995 mg H_2O

$\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_2$	Ber.	C 68,18	H 3,66 %
	Gef.	C 68,07	H 3,41 %

IR-Spektrum (in CHCl_3) Banden bei 1750 (C=O), 1630 (Ar), 1600 (Ar) cm^{-1} .

NMR-Spektrum (in CDCl_3) 7,0-7,5 m (13), 9,0 s (3).

3,4-Diphenyl-4-methoxycyclohex-2-enon (56)

Aus 3,23 g (14,3 mMol) Benzoinmethyläther und 1,0 g (14,3 mMol) Methylvinylketon in 40 ml Methanol und 1,12 g (20 mMol) Kaliumhydroxid in 10 ml Wasser analog der Herstellung des 3,4-Diphenyl-4-hydroxycyclohex-2-enons (45).

Das Produkt (3,69 g) wurde an grobem Kieselgel chromatographiert. Tetrachlorkohlenstoff-Chloroform 15:1 eluierten 1,468 g (37 %) Kristalle. Aus Methanol-Wasser, Smp. 76° .

3,170 mg Substanz gaben 9,514 mg CO_2 und 1,852 mg H_2O

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2$	Ber.	C 81,98	H 6,52 %
	Gef.	C 81,89	H 6,54 %

IR-Spektrum (in CCl_4) Bande bei 1680 cm^{-1} (C=O).

NMR-Spektrum (in CDCl_3) 1,7-3,2 m (4), 3,10 s (3), 6,71 s (1), 7,2-7,7 m (10).

3,4-Diphenylphenol (46)

Aus 1,04 g (3,74 mMol) 3,4-Diphenyl-4-methoxycyclohex-2-enon (56) mit 40 ml 85-proz. Phosphorsäure analog der Wasserabspaltung aus 3,4-Diphenyl-4-hydroxycyclohex-2-enon (45).

Das Rohprodukt (927 mg) wurde an Aluminiumoxid der Aktivität II chromatographiert. Aether eluierte 768 mg (87 %) reines, öliges 3,4-Diphenylphenol, das für die Mischprobe als 3,4-Diphenylphenolacetat (47) charakterisiert wurde.

3,4-Diphenylphenolacetat (47)

Aus 190 mg (0,77 mMol) 3,4-Diphenylphenol (46) analog der auf Seite 44 beschriebenen Vorschrift; Smp. 128-130°.

Die Mischprobe mit dem auf anderem Wege dargestellten 3,4-Diphenylphenolacetat (47) gab keine Depression.

3,4-Di-(p-methoxyphenyl)-4-hydroxycyclohex-2-enon (57)

Aus 3,0 g (11,0 mMol) Anisoin, 770 mg (11,0 mMol) Methylvinylketon und 750 mg (13,5 mMol) Kaliumhydroxid in 10 ml Wasser, analog der Herstellung des 3,4-Diphenyl-4-hydroxycyclohex-2-enons (45).

Das ölige Präparat (2,624 g, 72 %) wurde ohne Reinigung weiter verarbeitet.

IR-Spektrum (in CCl_4) Banden bei 3600 (OH), 1670 (C=O), 1620 (Ar),
1580 (Ar) cm^{-1} .

3,4-Di-(p-methoxyphenyl)-phenol (58)

Analog der Herstellung des 3,4-Diphenylphenols (46) wurden 1,805 g (5,6 mMol) 3,4-Di-(p-methoxyphenyl)-4-hydroxycyclohex-2-enon (57) mit 30 ml 85-proz. Phosphorsäure unter Stickstoff 5 Std. auf 150° erhitzt.

Das ölige Rohprodukt (1,28 g) wurde an Aluminiumoxid der Aktivität II chromatographiert. Benzol-Aether 4:1 eluierten 853 mg (50 %) kristallines 3,4-Di-(p-methoxyphenyl)-phenol (58). Aus Aethanol-Wasser, Smp. 159°.

2,280 mg Substanz gaben 6,533 mg CO_2 und 1,256 mg H_2O

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3$	Ber.	C 78,41	H 5,92 %
	Gef.	C 78,20	H 6,16 %

IR-Spektrum (in CCl_4) Banden bei 3580 (OH), 1610 (Ar), 1570 (Ar) cm^{-1} .

NMR-Spektrum (in CDCl_3) 3,78 s (6), 5,32 s (1), 6,6-7,3 m (11).

Aus dem Chromatogramm wurden als Nebenprodukt 193 mg (14 %) Anisil isoliert.

3,4-Di-(p-methoxyphenyl)-phenol-3',5'-dinitrobenzoat

Aus 110 mg (0,36 mMol) 3,4-Di-(p-methoxyphenyl)-phenol (58) und 500 mg (2,4 mMol) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in 3 ml abs. Pyridin.

Aus Benzol-Cyclohexan 135 mg (75 %), Smp. 166°.

3,286 mg Substanz gaben 7,796 mg CO_2 und 1,212 mg H_2O

$\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_2$	Ber.	C 64,79	H 4,03 %
	Gef.	C 64,75	H 4,13 %

3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-4-hydroxycyclohex-2-enon (60)

Aus 961 mg (3,52 mMol) 3,3'-Dimethoxybenzoin und 248 mg (3,52 mMol) Methylvinylketon in 50 ml Methanol und 250 mg (4,47 mMol) Kaliumhydroxid in 10 ml Wasser nach der Vorschrift für das 3,4-Diphenyl-4-hydroxycyclohex-2-enon (45).

Das Produkt (1,08 g) wurde an grobem Kieselgel chromatographiert. Benzol-Chloroform 1:1 eluierten 580 mg (51 %) Oel, das ohne weitere Reinigung zur Wasserabspaltung angesetzt wurde.

IR-Spektrum (in CHCl_3) Banden bei 3580 (OH), 1660 (C=O), 1590 (Ar), 1570 (Ar) cm^{-1} .

Aus dem Chromatogramm wurden mit Benzol 71 mg (8 %) 3,3'-Dimethoxybenzil und mit Benzol-Chloroform 1:1 93 mg (10 %) 3,3'-Dimethoxybenzoin isoliert.

Chloroform eluierte 215 mg (18 %) kristallines 3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-3,4-dihydroxycyclohexanon (59), das sich ebenfalls zum 3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-phenol (61) dehydratisieren liess. Aus Aceton-n-Hexan, Smp. 141°.

3,718 mg Substanz gaben 9,559 mg CO_2 und 2,141 mg H_2O

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5$	Ber.	C 70,15	H 6,48 %
	Gef.	C 70,16	H 6,44 %

IR-Spektrum (in CHCl_3) Banden bei 3550 (OH), 1700 (C=O), 1590 (Ar), 1570 (Ar) cm^{-1} .

3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-phenol (61)

a) Aus 3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-4-hydroxycyclohex-2-enon (60)

Analog der Wasserabspaltung zum 3,4-Diphenylphenol (46) wurden 580 mg (1,79 mMol) 3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-4-hydroxycyclohex-2-enon (60) mit 50 ml 85-proz. Phosphorsäure unter Stickstoff 5 Std. auf 150° erhitzt.

Das Produkt (540 mg) wurde an grobem Kieselgel chromatographiert. Benzol-Essigester 10:1 eluierten 340 mg (62 %) kristallines 3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-phenol (61). Aus Aceton-Hexan, Smp. 133°.

3,661 mg Substanz gaben 10,516 mg CO₂ und 1,917 mg H₂O

C ₂₀ H ₁₈ O ₃	Ber.	C 78,41	H 5,92 %
	Gef.	C 78,39	H 5,86 %

IR-Spektrum (in CHCl₃) Banden bei 3590 (OH), 1590 (Ar), 1570 (Ar) cm⁻¹.

NMR-Spektrum (in D-Aceton) 2,78 s (1, OH), 3,60 s (3), 3,62 s (3), 6,6-7,4 m (11).

b) Aus 3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-3,4-dihydroxycyclohexanon (59)

Nach der Vorschrift für die Wasserabspaltung zum 3,4-Diphenylphenol (46) wurden 48 mg (0,14 mMol) 3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-3,4-dihydroxycyclohexanon (59) mit 10 ml 85-proz. Phosphorsäure unter Stickstoff 5 Std. auf 170° erhitzt.

Bei der Chromatographie des öligen Rohproduktes (41 mg) an grobem Kieselgel wurden 14 mg (33 %) kristallines 3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-phenol (61) (Smp. 131°) eluiert. Der Mischschmelzpunkt mit dem 3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-phenol (61) aus 3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-4-hydroxycyclohex-2-enon (60) gab keine Depression.

IR-Spektrum (in CHCl₃) Banden bei 3590 (OH), 1590 (Ar), 1570 (Ar) cm⁻¹.

3,4-Di-(α-pyridyl)-3,4-dihydroxycyclohexanon (62)

In gleicher Weise wie bei der Herstellung des 3,4-Diphenyl-4-hydroxycyclohex-2-enons (45) wurden 5,0 g (23,3 mMol) α-Pyridoin, 1,63 g (23,3 mMol) Methylvinylketon in 70 ml Dioxan und 1,4 g (25,0 mMol) Kaliumhydroxid in 20 ml Wasser zur Reaktion angesetzt.

Vom teilweise kristallinen Produkt (5,60 g) wurden 1,05 g an grobem Kieselgel chromatographiert. Chloroform eluierte 841 mg (68 %) Kristalle. Aus Benzol-Cyclohexan und Aethanol-Wasser, Smp. 147^o.

3,653 mg Substanz gaben 9,034 mg CO₂ und 1,836 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₆ O ₃ N ₂	Ber.	C 67,59	H 5,62 %
	Gef.	C 67,49	H 5,62 %

IR-Spektrum (in CHCl₃) Banden bei 3230 (OH), 1720 (C=O), 1600 (Ar), 1575 (Ar) cm⁻¹.

NMR-Spektrum (in CDCl₃) 1,9-3,7 m (6), 7,0-7,3 m (2), 7,5-8,1 m (4), 8,25-8,5 m (2).

3,4-Di-(α -pyridyl)-phenol (63)

Aus 388 mg (1,37 mMol) 3,4-Di-(α -pyridyl)-3,4-dihydroxycyclohexanon (62) mit 30 ml 85-proz. Phosphorsäure analog der Herstellung des 3,4-Diphenylphenols (46).

Das Produkt (158 mg Oel) wurde an grobem Kieselgel chromatographiert. Essigester eluierten 146 mg (43 %) kristallines 3,4-Di-(α -pyridyl)-phenol (63); Smp. 151-152^o.

Aus Benzol-Cyclohexan und Aethanol-Wasser, Smp. 153^o.

3,622 mg Substanz gaben 10,265 mg CO₂ und 1,625 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₂ ON ₂	Ber.	C 77,40	H 4,87 %
	Gef.	C 77,34	H 5,02 %

IR-Spektrum (in CHCl₃) Banden bei 3700 (OH), 3150 (OH), 1600 (Ar), 1590 (Ar) cm⁻¹.

NMR-Spektrum (in CDCl₃) 6,7-7,7 m (9), 8,45-8,7 m (2).

3,4-Di-(α -furyl)-4-hydroxycyclohex-2-enon (64)

Aus 5,0 g (26,0 mMol) α -Furoin in 70 ml Dioxan, 1,82 g (26,0 mMol) Methylvinylketon und 1,68 g (30 mMol) Kaliumhydroxid in 20 ml Wasser analog der Herstellung des 3,4-Diphenyl-4-hydroxycyclohex-2-enons (45).

Der Ansatz gab 5,902 g (93 %) kristallines Produkt. Aus Benzol-Cyclohexan und Aethanol-Wasser, Smp. 139°.

3,744 mg Substanz gaben 9,430 mg CO₂ und 1,740 mg H₂O

C ₁₄ H ₁₂ O ₄	Ber.	C 58,84	H 4,96 %
	Gef.	C 68,74	H 5,20 %

IR-Spektrum (in CHCl₃) Banden bei 3570 (OH), 1650 (C=O), 1590 (Ar) cm⁻¹.

NMR-Spektrum (in CDCl₃) 2,3-2,8 m (4), 3,34 s (1,OH), 6,27-6,8 m (4),
7,0-7,1 m (1), 7,5-7,7 m (2).

3,4-Di-(α -furyl)-phenolacetat (65)

1,0 g (4,2 mMol) 3,4-Di-(α -furyl)-4-hydroxycyclohex-2-enon (64) in 10 ml Pyridin und 10,8 g (0,106 Mol) Acetanhydrid wurden unter Stickstoff zusammengegeben und 48 Std. gerührt. Ausgehend von 800 mg Kalium und 20 ml t-Amylalkohol wurde eine Lösung von Kalium-t-amylat hergestellt und bei 20° zum Reaktionsgemisch getropft. Der Ansatz wurde 3 Std. am Rückfluss gekocht, eingeeengt, der Rückstand mit Eis versetzt und mit 2N Salzsäure auf pH = 6 angesäuert. Die saure Lösung wurde rasch mit Essigester extrahiert, der Essigesterauszug mit eiskaltem 2N Kaliumbicarbonat und mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Sikkon getrocknet und eingedampft.

Das dunkelbraune Oel (3,5 g) wurde an grobem Kieselgel chromatographiert. Benzol-Essigester 10:1 eluierten 308 mg (67 % berechnet auf umgesetztes Ausgangsprodukt) Oel. Eine nochmalige Chromatographie gab noch 180 mg reine Substanz und 182 mg gelbes Harz.

Das analysenreine 3,4-Di-(α -furyl)-phenolacetat (65) verfärbte sich beim Stehen über Nacht.

3,277 mg Substanz gaben 8,598 mg CO₂ und 1,322 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₂ O ₄	Ber.	C 71,63	H 4,51 %
	Gef.	C 71,60	H 4,51 %

IR-Spektrum (in CHCl₃) Banden bei 1760 (C=O), 1620 (Ar) cm⁻¹.

NMR-Spektrum (in CDCl₃) 2,33 s (3), 6,0-6,25 m (2), 6,42-6,6 m (2), 7,0-7,8 m (5).

3, 4, 5-Triphenyl-4-hydroxycyclohex-2-enon (66)

Aus 2,0 g (9,4 mMol) Benzoin und 1,38 g (9,4 mMol) Benzalaceton in 100 ml Dioxan und 0,60 g (10,7 mMol) Kaliumhydroxid in 20 ml Wasser analog der Herstellung des 3,4-Diphenyl-4-hydroxycyclohex-2-enons (45).

Der Ansatz gab 2,689 g (89 %) Kristalle; Smp. 240°. Aus Benzol und Essigester, Smp. 252°.

3,482 mg Substanz gaben 10,788 mg CO₂ und 1,840 mg H₂O

C ₂₄ H ₂₀ O ₂	Ber.	C 84,68	H 5,92 %
	Gef.	C 84,53	H 5,91 %

IR-Spektrum (Nujol) Banden bei 3390 (OH), 1650, 1640, 1630, 1590 cm⁻¹.

3, 4, 5-Triphenylphenol (67)

Analog der Herstellung des 3,4-Diphenylphenols (46) wurde aus 1,0 g (2,9 mMol) 3,4,5-Triphenyl-4-hydroxycyclohex-2-enon (66) mit 50 ml 85-proz. Phosphorsäure Wasser abgespalten.

Das kristalline Produkt (0,95 g, 100 %) schmolz bei 224° und gab mit dem Ausgangsprodukt keine Depression.

Eine Probe wurde im Hochvakuum sublimiert, mehrmals aus Benzol-Cyclohexan umkristallisiert, wobei jeweils die zuerst ausgefallenen Kristalle verworfen wurden, und noch einmal sublimiert; weisse Kristalle, Smp. 228°.

3,738 mg Substanz gaben 12,262 mg CO₂ und 1,876 mg H₂O

C ₂₄ H ₁₈ O	Ber.	C 89,41	H 5,63 %
	Gef.	C 89,52	H 5,62 %

IR-Spektrum (in CCl₄) Banden bei 3600 (OH), 1600 (Ar), 1580 (Ar), 1570 (Ar) cm⁻¹.

NMR-Spektrum (in D-Dimethylsulfoxid) 6,7-7,5 m (17), 9,42 s (1, OH).

3, 4-Di-(p-methoxyphenyl)-5-phenyl-4-hydroxycyclohex-2-enon (68)

2,0 g (7,35 mMol) Anisoin und 1,10 g (7,4 mMol) Benzalaceton wurden in 100 ml t-Butanol aufgeschlämmt. Ausgehend von 500 mg (9,0 mMol) Kalium und 10 ml t-Butanol wurde eine Lösung von Kalium-t-butylat hergestellt und zum Reaktions-

gemischt getropft, wobei ein dicker Brei ausfiel. Der Ansatz wurde 16 Std. stehen gelassen, eingeengt, der Rückstand mit 2N Salzsäure angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether wurde mit 2N Kaliumbicarbonat und mit ges. Kochsalz-lösung gewaschen, über Sikkon getrocknet und eingedampft.

Ausbeute 2,98 g (100 %); aus Benzol, Smp. 209^o.

3,144 mg Substanz gaben 8,958 mg CO₂ und 1,658 mg H₂O

C ₂₆ H ₂₄ O ₄	Ber.	C 77,98	H 6,04 %
	Gef.	C 77,76	H 5,90 %

IR-Spektrum (in CHCl₃) Banden bei 3530 (OH), 1650 (C=O), 1600 (Ar), 1560 (Ar) cm⁻¹.

NMR-Spektrum (in CDCl₃) 1,58 m (1), 2,42 s (1), 2,68-3,0 m (2), 3,72 s (3), 3,78 s (3), 6,6-7,5 m (14).

3,4-Di-(p-methoxyphenyl)-5-phenylphenol (69)

Aus 281 mg (0,70 mMol) 3,4-Di-(p-methoxyphenyl)-5-phenyl-4-hydroxy-cyclohex-2-enon (68) mit 20 ml 85-proz. Phosphorsäure analog der Herstellung des 3,4-Diphenylphenols (46).

Das ölige Produkt (251 mg) wurde an feinem Kieselgel-Celite 3:1 chromatographiert. Benzol eluierte 214 mg (80 %) 3,4-Di-(p-methoxyphenyl)-5-phenylphenol (69).

Eine Probe wurde im Kugelrohr bei 220^o, 0,05 Torr destilliert und gab als Destillat Kristalle vom Smp. 119^o.

3,620 mg Substanz gaben 10,829 mg CO₂ und 1,795 mg H₂O

C ₂₆ H ₂₂ O ₃	Ber.	C 81,65	H 5,80 %
	Gef.	C 81,64	H 5,55 %

IR-Spektrum (in CHCl₃) Banden bei 3600 (OH), 1605 (Ar), 1590 (Ar), 1570 (Ar) cm⁻¹.

NMR-Spektrum (in CDCl₃) 3,68 s (3), 3,75 s (3), 5,25 s (1), 6,6-7,3 m (15).

3, 4-Di-(m-methoxyphenyl)-5-phenyl-4-hydroxycyclohex-2-enon (71)

Aus 2,15 g (7,9 mMol) 3,3'-Dimethoxybenzoin und 1,15 g (7,9 mMol) Benzalacetone in 50 ml Methanol und 500 mg (8,9 mMol) Kaliumhydroxid in 10 ml Wasser analog der Herstellung des 3,4-Diphenyl-4-hydroxycyclohex-2-enons (45).

Der kristalline Niederschlag (2,74 g, 87 %) wurde aus Aceton-Hexan umkristallisiert; Smp. 172°.

3,759 mg Substanz gaben 10,709 mg CO₂ und 1,960 mg H₂O

C ₂₆ H ₂₄ O ₄	Ber.	C 77,98	H 5,83 %
	Gef.	C 77,75	H 5,83 %

IR-Spektrum (in CHCl₃) Banden bei 3500 (OH), 1650 (C=O), 1590 (Ar), 1570 (Ar) cm⁻¹.

NMR-Spektrum (in CDCl₃) 2,79 s (1), 2,8-3,9 m (3), 3,69 s (3), 3,75 s (3), 6,68 s (1), 6,7-7,5 m (13).

Die Mutterlauge wurde eingeengt, mit 2N Salzsäure angesäuert und in Chloroform aufgenommen. Der Chloroformauszug wurde mit 2N Kaliumbicarbonat und mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Sikkon getrocknet und eingedampft. Bei der Chromatographie an grobem Kieselgel eluierten Benzol-Essigester 1:1 316 mg (10 %) kristallines 3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-5-phenyl-3,4-dihydroxycyclohexanon (70), das ebenfalls zum 3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-5-phenylphenol (72) dehydratisiert werden konnte. Aus Benzol-Cyclohexan, Smp. 199°.

3,804 mg Substanz gaben 10,432 mg CO₂ und 2,088 mg H₂O

C ₂₆ H ₂₆ O ₅	Ber.	C 74,62	H 6,26 %
	Gef.	C 74,84	H 6,14 %

IR-Spektrum (in CHCl₃) Banden bei 3620 (OH), 1720 (C=O), 1600 (Ar), 1590 (Ar) cm⁻¹.

3, 4-Di-(m-methoxyphenyl)-5-phenylphenol (72)

a) Aus 3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-5-phenyl-4-hydroxycyclohex-2-enon (71)

Analog der Herstellung des 3,4-Diphenylphenols (46) wurde aus 1,44 g (3,6 mMol) 3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-5-phenyl-4-hydroxycyclohex-2-enon (71)

mit 40 ml 85-proz. Phosphorsäure Wasser abgespalten.

Das Produkt (1,412 g) wurde an grobem Kieselgel chromatographiert. Benzol-Essigester 10:1 eluieren 112 mg (81 %) Kristalle; aus Methylenchlorid-Hexan, Aethanol-Wasser und Aether-Hexan, Smp. 147^o.

3,224 mg Substanz gaben 9,654 mg CO₂ und 1,708 mg H₂O

C ₂₆ H ₂₂ O ₃	Ber.	C 81,65	H 5,80 %
	Gef.	C 81,72	H 5,80 %

IR-Spektrum (in CHCl₃) Banden bei 3610 (OH), 1580 (Ar), 1570 (Ar) cm⁻¹.

NMR-Spektrum (in CDCl₃) 3,43 s (3), 3,55 s (3), 5,38 s (1), 6,3-7,2 m (15).

b) Aus 3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-5-phenyl-3,4-dihydroxycyclohexanon (70)

Aus 311 mg (0,75 mMol) 3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-5-phenyl-3,4-dihydroxycyclohexanon (70) mit 25 ml 85-proz. Phosphorsäure analog der Herstellung des 3,4-Diphenylphenols (46).

Bei der Chromatographie des Produktes an grobem Kieselgel eluierte Benzol 40 mg (14 %) Kristalle; Smp. 144^o.

Der Mischschmelzpunkt mit 3,4-Di-(m-methoxyphenyl)-5-phenylphenol aus der Verbindung 71 gab keine Depression.

6-Aethyl-2,3-dimethyl-6-hydroxycyclohex-2-enon (73)

Aus 3,0 g (26,0 mMol) Propionoin und 1,82 g (26,0 mMol) Methylvinylketon und 1,7 g (30 mMol) Kaliumhydroxid in 10 ml Wasser analog der Herstellung des 3,4-Diphenyl-4-hydroxycyclohex-2-enons (45).

Das Produkt (4,0 g) wurde an grobem Kieselgel chromatographiert. Benzol-Essigester 10:1 eluieren 2,51 g (57 %) Oel. Eine Probe wurde im Kugelrohr bei 90^o, 0,05 Torr destilliert.

3,118 mg Substanz gaben 8,166 mg CO₂ und 3,660 mg H₂O

C ₁₀ H ₁₆ O ₂	Ber.	C 71,39	H 9,59 %
	Gef.	C 71,50	H 9,53 %

IR-Spektrum (liquid) Banden bei 3530 (OH), 1675 (C=O), 1640 (C=C) cm⁻¹.

6-Aethyl-2,3-dimethylphenol (74)¹⁾

Nach der Vorschrift für das 3,4-Diphenylphenol (46) wurde aus 2,04 g (12 mMol) 6-Aethyl-2,3-dimethyl-6-hydroxycyclohex-2-enon (73) mit 50 ml 85-proz. Phosphorsäure Wasser abgespalten.

Ausbeute 1,68 g, wovon 1,5 g an grobem Kieselgel chromatographiert wurden. Benzol eluierte 563 mg Oel, das bei nochmaliger Chromatographie 349 mg (23 %) kristallines Phenol 74 gab; Smp. 48-50°.

Eine Probe wurde sublimiert; Smp. 52°.

3,422 mg Substanz gaben 10,005 mg CO₂ und 2,852 mg H₂O

C ₁₀ H ₁₄ O	Ber.	C 79,95	H 9,39 %
	Gef.	C 79,79	H 9,33 %

IR-Spektrum (liquid) Banden bei 3620 (OH), 1620 (Ar), 1580 (Ar) cm⁻¹.

NMR-Spektrum (in CCl₄) 1,20 t (3), 2,10 s (3), 2,20 s (3), 2,52 q (2), 4,38 s (1), 6,55 d (1), 6,77 d (1).

6-Aethyl-2,3-dimethylphenolacetat

Aus 90 mg (0,6 mMol) 6-Aethyl-2,3-dimethylphenol (74) in 5 ml Pyridin und 0,864 g (8,5 mMol) Acetanhydrid über Nacht bei 20°.

Das Produkt, 95 mg Oel, wurde zweimal an grobem Kieselgel chromatographiert und zur Analyse im Kugelrohr bei 120°, 0,05 Torr destilliert.

3,811 mg Substanz gaben 10,437 mg CO₂ und 2,768 mg H₂O

C ₁₂ H ₁₆ O ₂	Ber.	C 74,97	H 8,39 %
	Gef.	C 74,74	H 8,18 %

IR-Spektrum (liquid) Bande bei 1770 cm⁻¹ (C=O).

NMR-Spektrum (in CCl₄) 1,10 t (3), 1,96 s (3), 2,22 s (6), 2,30 q (2), 6,87 s (2).

1) L. I. Smith und J. W. Opie, J. org. Chemistry 6, 427 (1941).

Zusammenfassung

Dem Orchinol $C_{16}H_{16}O_3$ als Abwehrstoff der *Orchis militaris* L. gegen den Mykorrhizenpilz *Rhizoctonia repens* Bern. wurden von M. Schellenbaum zwei mögliche Konstitutionsformeln zugeschrieben, das 2,4-Dimethoxy-6-hydroxy-9,10-dihydrophenanthren und das 2,4-Dimethoxy-7-hydroxy-9,10-dihydrophenanthren.

H. R. Biland und N. Rigassi synthetisierten das 2,4-Dimethoxy-6-hydroxyphenanthren und J. Seres das 2,4-Dimethoxy-8-hydroxyphenanthren. Keines der synthetischen Präparate war mit dem Dehydrierungsprodukt von Orchinol $C_{16}H_{14}O_3$, dem Dehydroorchinol, identisch.

In der vorliegenden Arbeit wurde zuerst aus 6,8-Dimethoxytetralon-(1) über das 5,7-Dimethoxy-1,2-dihydronaphthalin das 6,8-Dimethoxytetralon-(2) hergestellt. Dehydrierung des Kondensationsproduktes aus 6,8-Dimethoxytetralon-(2) und Methylvinylketon gab 2,4-Dimethoxy-7-hydroxyphenanthren, welches mit Dehydroorchinol verglichen und als identisch erkannt wurde. Durch die erfolgreiche Verknüpfung von synthetischem Produkt mit dem Abbauprodukt kam nun Orchinol eindeutig die Struktur des 2,4-Dimethoxy-7-hydroxy-9,10-dihydrophenanthrens zu.

Synthetisches Orchinol wurde als Nebenprodukt aus der Kondensation von unreinigtem 6,8-Dimethoxytetralon-(2), das, wie angenommen wird, 6,8-Dimethoxy-1-hydroxytetralon-(2) enthielt, mit Methylvinylketon erhalten. Für die Bildungsweise des Präparates wird ein Reaktionsweg vorgeschlagen, der zur genaueren Untersuchung der bisher kaum bekannten Michael-Addition und Aldol-Kondensation von α, β -ungesättigten Carbonylverbindungen an α -Hydroxyketone führte. Die Arbeiten bestätigten die vorgeschlagene Bildungsweise des Orchinols und lieferten über die 4-Hydroxycyclohex-2-enon-Derivate oder in einigen Fällen über die 3,4-Dihydroxycyclohexanon-Derivate durch Wasserabspaltung die entsprechenden neuen Phenole in sehr guten Ausbeuten. Die untersuchten Reaktionen stellen eine vorteilhafte Synthese von schwer zugänglichen Phenolen dar.

Die Phenolsynthese wurde erfolgreich auch an α -Methoxy- und α -Acetoxycetonen durchgeführt.

Lebenslauf

Am 20. Februar 1937 wurde ich als Sohn des Christian Egli von Schangnau (Kt. Bern) und der Katharina, geb. Egli, in Beinwil (Freiamt) geboren. Nach dem Besuch der Primarschule in Merenschwand und der Bezirksschule in Muri (Kt. Aargau) trat ich im Frühjahr 1953 in die Kantonsschule Aarau ein. Im Frühling 1957 bestand ich die Maturitätsprüfung Typus B. Im Herbst des gleichen Jahres begann ich mein Studium an der Abteilung für Chemie an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich. Im Herbst 1961 erwarb ich dort das Diplom als Ingenieur-Chemiker.

Die vorliegende Promotionsarbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Hardegger im Laboratorium für Organische Chemie an der Eidgenössischen Technischen Hochschule ausgeführt und im Juni 1964 beendet.

Vom Oktober 1963 an war ich Praktikumsassistent am organisch-chemischen Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule.

Zürich, im Juni 1964

Christian Egli