Synthese von seitenkettenmodifizierten Analogen des Allergens Primin

Synthesis of Side-Chain-Modified Analogues of the Allergen Primin

Wilfried A. König^{a,*}, Holger Faasch^a, Holger Heitsch^a, Cornelia Colberg^a und Björn M. Hausen^b

^a Institut für Organische Chemie, Universität Hamburg, Martin-Luther-King-Platz 6, D-W-2000 Hamburg 13

^b Allergie-Abteilung, Universitäts-Hautklinik, Martinistraße 52, D-W-2000 Hamburg 20

Z. Naturforsch. **48b**, 387–393 (1993); eingegangen am 13. Juli 1992

Primin, 6-Alkyl-2-methoxy-1,4-benzoquinones, Allergens, ¹H NMR Spectra, Mass Spectra

Benzoquinones such as primin (2-methoxy-6-pentyl-1,4-benzoquinone) from *Primula obconica* HANCE (Primulaceae) are known to be strong sensitizers and thus the source of severe allergic contact dermatitis (cell-mediated type of allergy). In order to determine the relationship between sensitizing capacity and chemical structure the synthesis of 19 side-chain-modified analogues of primin was carried out. With each of these primin derivatives 10 guinea pigs were sensitized using a modified FCA-method (FCA = Freund's complete adjuvant). Elicitation was done open epicutaneously with 0.001 molar concentrations. In these sensitization experiments 2-methoxy-6-alkyl-1,4-benzoquinones (chain length C₁–C₁₃) showed ascending sensitizing potency with increasing number of the side chain carbon atoms reaching maximum activity at an alkyl chain of 10 to 11 carbons. Beyond this point a decrease of the sensitizing potency in correlation with a further prolongation of the side chain was observed.

Einleitung

In der Natur sind Chinone weit verbreitet, z. B. als Inhaltsstoffe von tropischen Hölzern oder in Zierpflanzen [1]. Unter diesen sind einige als mittelstarke bis starke Kontaktallergene Ursache häufig auftretender allergischer Hautveränderungen [2–4]. Das in der Becherprimel – *Primula obconica* HANCE – vorkommende Benzochinon Primin ist in den Trichomen der Blattunterseite und an den Blattstielen lokalisiert [5–6]. Es ist das stärkste bisher in der Natur gefundene Kontaktallergen chinoider Struktur [7]. Erste Untersuchungen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen mit 6-Alkyl-2-methoxy-1,4-benzochinonen an Patienten mit erworbener Primin-Allergie stammen von Hjorth *et al.* [8]. Sie verwandten für ihre Epikutantests Chinone mit geradkettigen und verzweigten Seitenketten von drei bis sechs C-Atomen [9]. Da nur an Primin-sensitiven Probanden geprüft, war eine Aussage über die *absolute* Sensibilisierungspotenz der einzelnen Analoga nicht möglich. Die vorliegende Arbeit beschreibt die Synthese von Analogen

des Primins mit unverzweigter Seitenkette von 1 bis 15 C-Atomen (**4a–o**) sowie unterschiedlich verzweigten Seitenketten mit sechs C-Atomen (**4p–s**). Die Untersuchungen zur experimentellen Bestimmung der Sensibilisierungspotenz mit den dargestellten Verbindungen erfolgte an Albino-Meerschweinchen des Pirbright-white-Stammes in einem modifizierten FCA-Test (Freund's complete adjuvant) und werden an anderer Stelle in einer dermatologischen Zeitschrift veröffentlicht.

Syntheseweg

Die Darstellung der 6-Alkyl-2-methoxy-1,4-benzochinone **4a–s** orientierte sich an der von Schmidt und Schildknecht 1967 beschriebenen Synthese [9], vereinfachte diese jedoch nicht nur deutlich, sondern lieferte auch bessere Ausbeuten.

Ausgangsverbindung war der 2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd **1**, der in einer Grignard-Reaktion mit den entsprechenden Alkylmagnesiumhalogeniden zu den Benzylalkoholen **2b–s** umgesetzt wurde [10]. Diese ließen sich weder durch Destillation – die in allen Fällen nur α -ungesättigte *trans*-konfigurierte Phenole lieferte – noch säulenchromatographisch reinigen. Die niederen Homologe **2b–f** und **2p–s** wurden daher ohne weitere Aufarbeitung im anschließenden Reaktions-

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. W. A. König.

schritt eingesetzt. Die höheren Homologe **2g–o** ließen sich durch Adsorptionschromatographie an Amberlite XAD-2 mit wäßrigem Methanol als Elutionsmittel [11] von dem bei der Grignard-Reaktion gebildeten Kohlenwasserstoff befreien, wobei **2m–o** sogar in analysenreiner Form isoliert werden konnten.

Die gewonnenen Benzylalkohole **2b–s** wurden durch katalytische Hydrierung an Palladium/Aktivkohle in Ethanol in die 6-Alkyl-2-methoxy-phenole **3b–s** überführt [12, 13], während **3a** direkt aus der Hydrierung von **1** resultierte [12]. Die Bildung der erwünschten Phenole **4a–s** erfolgte schließlich durch Oxidation der durch Destillation gereinigten Phenole **3a–s** mit Kaliumnitrosodisulfonat (Fremy-Salz) in Boratpuffer-Lösung bei pH 9 [9, 14–16]. Die Ausbeuten der sofort nach der Oxidation durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigten und aus Chloroform/*n*-Hexan kristallisierten Chinone **4a–s** verringerte sich mit zunehmender Länge der Alkylseitenkette von 77% für **4a** bis auf 8% für **4o** und betrugen bei **4i**, **4l** und **4n** nur noch 3, 4 bzw. 2%. Dieses Phänomen wurde auch von Schildknecht und Schmidt [9] beobachtet und hängt wahrscheinlich mit Lösungsproblemen bei den höheren Homologen zusammen. Zur Darstellung des Kaliumnitrosodisulfonats folgten wir der Vorschrift von Howie und Moser [17], verzichteten jedoch auf die dort angegebene Umkristallisation des Salzes.

Experimenteller Teil

Experimentelle Bestimmung der Sensibilisierungspotenz

Alle von uns synthetisch dargestellten 6-Alkyl-2-methoxy-1,4-benzochinone erwiesen sich im modifizierten FCA-Test als starke bis sehr starke Sensibilisatoren. In der Reihe der primin-analogen Verbindungen mit unverzweigter Seitenkette **4a–o** beobachtete man einen linearen Anstieg der Sensibilisierungspotenz mit wachsender Alkylseitenkette von **4a–j**, wobei die Seitenkette mit 10 bzw. 11 C-Atomen das Maximum an Aktivität aufwies. Nach Überschreiten dieses Maximums fiel die Sensibilisierungsfähigkeit trotz weiter ansteigender Alkylseitenkette von **4k** nach **4o** wieder linear ab. Die verzweigten Priminanaloge **4p–s** wiesen eine dem Primin **4e** vergleichbare Sensibilisierungspotenz auf; die geringste Potenz besaß **4r**. Mit Ausnahme dieser Verbindung waren jedoch die verzweigten Chinone **4p–s** etwas aktiver als das entsprechende unverzweigte 2-Methoxy-6-*n*-hexyl-1,4-benzochinon **4g**. Über die genauen Ergebnisse sowie die Bedingungen der Sensibilisierungsmethode wird an anderer Stelle berichtet werden [18].

Strukturuntersuchungen

Die dargestellten Verbindungen wurden mittels $^1\text{H-NMR}$ - und Massenspektren charakterisiert. Zur Aufnahme der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren diente ein WM 270- (270 MHz)-Gerät der Firma Bruker mit CDCl_3 als Lösungsmittel und Tetramethylsilan als internem Standard. Die Aufnahme der Massen-

X: Br, I

R'	R
a	CH ₃
b	C ₂ H ₅
c	C ₃ H ₇
d	C ₄ H ₉
e	C ₅ H ₁₁
f	C ₆ H ₁₃
g	C ₇ H ₁₅
h	C ₈ H ₁₇
i	C ₉ H ₁₉
j	C ₁₀ H ₂₁
k	C ₁₁ H ₂₃
l	C ₁₂ H ₂₅
m	C ₁₃ H ₂₇
n	C ₁₄ H ₂₉
o	C ₁₅ H ₃₁
p	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂
q	CH ₂ C(CH ₃) ₃
r	CH(CH ₂ CH ₃) ₂
s	CH(CH ₂) ₄

Tab. I. ¹H-NMR-Daten der Verbindungen **4a–s** (Lösungsmittel CDCl₃; interner Standard Tetramethylsilan).

Verb.	δ [ppm] H-3 1H, d	H-5 1H, dt	OCH ₃ 3H, s	H-1' 2H, dt	H-2' 2H, m	(CH ₂) _n 2nH, m	CH ₃ 3H, t	<i>J</i> [Hz] <i>J</i> _{3,5}	<i>J</i> _{1',5}	<i>J</i> _{1',2'}	<i>J</i> _{CH₃}
4a	5,88	6,54	3,84	—	—	—	2,10 ^a	2,2	1,7	—	—
4b	5,89	6,48	3,84	2,51 ^b	—	—	1,20	2,2	1,6	—	7,4
4c	5,89	6,49	3,84	2,43	1,54	—	0,97	2,3	1,4	7,5	7,4
4d	5,90	6,50	3,84	2,45	1,50	1,39 (<i>n</i> = 1)	0,94	2,4	1,4	7,5	7,3
4e	5,86	6,46	3,83	2,41	1,49	1,31 (<i>n</i> = 2)	0,88	2,3	1,4	7,5	6,8
4f	5,87	6,48	3,82	2,43	1,50	1,32 (<i>n</i> = 3)	0,88	2,4	1,4	7,6	6,6
4g	5,88	6,48	3,80	2,44	1,58	1,29 (<i>n</i> = 4)	0,88	2,3	1,4	7,6	6,7
4h	5,87	6,48	3,78	2,43	1,60	1,27 (<i>n</i> = 5)	0,87	2,5	1,5	7,6	6,6
4i	5,87	6,48	3,79	2,45	1,56	1,26 (<i>n</i> = 6)	0,88	2,4	1,5	7,5	6,6
4j	5,87	6,48	3,79	2,43	1,52	1,24 (<i>n</i> = 7)	0,87	2,3	1,5	7,7	6,6
4k	5,85	6,46	3,81	2,40	1,47	1,26 (<i>n</i> = 8)	0,85	2,4	1,2	7,8	6,5
4l	5,87	6,47	3,82	2,42	1,49	1,30 (<i>n</i> = 9)	0,87	2,4	1,4	7,6	6,6
4m	5,87	6,48	3,82	2,43	1,50	1,29 (<i>n</i> = 10)	0,88	2,4	1,4	7,6	6,6
4n	5,87	6,48	3,83	2,42	1,50	1,29 (<i>n</i> = 11)	0,88	2,4	1,4	7,6	6,6
4o	5,87	6,48	3,82	2,42	1,50	1,25 (<i>n</i> = 12)	0,87	2,4	1,4	7,6	6,6
4p	5,88	6,49	3,84	2,42	1,52 ^c	1,23 (<i>n</i> = 1)	0,88	2,4	1,4	7,7	6,6
4q	5,87	6,49	3,83	2,40	1,36	—	0,97 ^d	2,4	1,5	—	—
4r	5,88	6,47	3,83	2,35 ^e	1,48 ^f	1,30 (<i>n</i> = 2)	0,87 ^g	2,4	1,3	7,0	7,4
4s	5,88	6,49	3,83	2,43 ^c	2,04 ^f	1,15 1,64 (<i>n</i> = 4)	—	2,4	1,4	7,4	—

^a d; ^b dq; ^c 3 H: H-2' und H-4'; ^d 9 H, s; ^e dd; ^f 1 H; ^g 6 H.

spektren erfolgte im Direkteinlaßverfahren unter Elektronenstoßionisation (70 eV) am Massenspektrometer CH-7 der Firma Varian MAT.

Synthesen

1. (1'-Hydroxyalkyl)-2-methoxy-phenole **2b–s**

Unter N₂-Atmosphäre wurden 6,4 g (0,263 mol) Mg-Späne in 25 ml trockenem Diethylether mit 0,263 mol des entsprechenden Alkylhalogenids in 25 ml trockenem Diethylether zum Grignard-Reagenz umgesetzt und die resultierende Lösung anschließend 30 min zum Sieden erhitzt. Unter Kühlung wurden 10 g (0,066 mol) 2-Hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd **1**, gelöst in 50 ml trockenem THF, zugetropft und der Ansatz bei R.T. über Nacht gerührt. Nach Hydrolyse durch Zugabe von 150 ml 30-proz. Essigsäure unter Eisbadkühlung wurde der Reaktionsansatz viermal mit 20 ml Essigester nach Abtrennung der organischen Phase

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen und die Essigester-Extrakte wurden mit Wasser, einer gesättigten NaHCO₃-Lösung und erneut mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen und schließlich über MgSO₄ getrocknet. Von den nach Filtration und Abzug des Lösungsmittels als öliger Rückstand zurückgebliebenen 1'-Hydroxyalkyl-Phenolen **2b–s** wurden **2b–e**, **2k**, **2l** und **2p–s** ohne weitere Reinigung bei der folgenden Hydrierung eingesetzt. Die anderen 1'-Hydroxyalkyl-Phenole **2f–j** und **2m–o** wurden durch Adsorptionschromatographie des Rohproduktes an Amberlite XAD-2 mit Methanol/Wasser im Verhältnis 60:40 bei **2f–j** und im Verhältnis 80:20 bei **2m–o** als Elutionsmittel gereinigt bzw. von dem als Nebenprodukt anfallenden Alkan befreit. Nach Abkühlung fiel das Produkt entweder als weißer Niederschlag aus oder wurde aus dem eingeeengten Eluat durch Ausschütteln mit Chloroform gewonnen. Dabei wurden nur **2m–o** in analysenreiner Form erhalten.

Tab. II. Ausbeuten und Analysedaten für die Syntheseprodukte **2m-o**, **3a-s** und **4a-s**.

Verb.	Ausbeute (% d. Th.)	K.p. (°C/Torr)	F.p. (°C)	C ber./gef.	H ber./gef.
2m	64	—	40–41	74,49/74,56	10,63/10,57
2n	87	—	53	74,96/74,93	10,78/10,64
2o	84	—	42	75,38/75,77	10,93/11,02
3a	95	60–62/1,0	38	69,55/69,19	7,30/7,17
3b	77	60–62/0,5	—	71,03/70,25	7,95/8,14 [19]
3c	82	71–72/0,5	—	72,26/71,49	8,49/8,65 [11]
3d	84	89–91/0,8	—	73,30/73,29	8,95/8,97 [11]
3e	86	118/2,3	—	74,19/74,11	9,34/9,43 [9]
3f	50	101/0,5	—	74,96/74,93	9,68/9,74 [11]
3g	57	102/0,35	—	75,63/76,42	9,97/10,11
3h	58	114/1,2	—	76,23/76,51	10,23/10,29
3i	42	115/0,15	—	76,75/76,74	10,47/10,49
3j	54	137/0,5	—	77,22/77,31	10,67/10,97
3k	91	160/0,2	—	77,65/77,91	10,86/10,52
3l	76	—	33	78,03/78,04	11,03/11,36
3m	81	—	35	78,38/78,41	11,18/11,24
3n	75	—	46	78,70/78,69	11,32/11,26
3o	81	—	45	78,99/79,14	11,45/11,88
3p	81	85/0,1	—	74,96/74,97	9,86/9,87
3q	77	76/0,05	—	74,96/74,38	9,68/9,95
3r	39	82/0,1	—	74,96/74,32	9,68/9,36
3s	58	100/0,05	—	75,69/75,88	8,80/8,86
4a	77	—	150	63,15/63,23	5,30/5,36 [19]
4b	70	—	106	65,05/65,05	6,07/6,02 [19]
4c	66	—	78	66,65/66,96	6,71/6,47 [19]
4d	55	—	50	68,02/68,23	7,27/7,19 [19]
4e	51	—	62–63	69,21/69,05	7,74/7,72 [9]
4f	25	—	60	70,29/70,41	8,16/8,10 [19]
4g	24	—	63	71,16/71,29	8,35/8,43
4h	20	—	63	71,97/71,89	8,86/8,88
4i	3	—	71–73	72,69/72,87	9,15/9,06
4j	16	—	60–61	73,35/73,44	9,41/9,39
4k	12	—	72	73,94/73,96	9,65/9,98 [20]
4l	4	—	73	74,47/74,32	9,87/9,83 [20]
4m	11	—	79–80	74,96/74,96	10,06/10,39
4n	2	—	78–80	75,40/75,17	10,25/10,31
4o	8	—	80–82	75,82/75,73	10,41/10,38
4p	54	—	58	70,25/70,20	8,16/8,14
4q	42	—	44	70,25/70,46	8,16/8,18
4r	31	—	33–35	70,25/70,55	8,16/8,33
4s	28	—	57	70,89/70,88	7,32/7,38

2. 6-Alkyl-2-methoxy-phenole **3a-s**

3,5 g (5 mol-%) Palladium/Aktivkohle (10% Pd) wurden in 200 ml trockenem Ethanol für 1 h vorhydriert. Zu diesem Gemisch wurde unter H₂-Atmosphäre das in 150 ml trockenem Ethanol gelöste Carbinol **2b-s** bzw. zur Darstellung von **3a** der Benzaldehyd **1** über 24–36 h hinzuge tropft. Nach Abschluß der Reaktion wurde der Ansatz

filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aus dem erhaltenen Rückstand gewann man die Phenole **3a-k** und **3p-s** durch Vakuum-De stillation, während die Phenole **3l-o** mittels Kristallisation aus Ethanol in der Kälte und/oder durch Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform als Laufmittel gewonnen wurden.

Tab. III. ¹H-NMR-Daten für die Synthesezwischenstufen **2m–o** und **3a–s** (Lösungsmittel CDCl₃, interner Standard Tetramethylsilan).

Verb.	δ [ppm] Ph–H 3 H, m	Ph–OH 1 H, s	OCH ₃ 3 H, s	H-1' 1 H, ddd	OH-1' 1 H, d	H-2' 2 H, m	(CH ₂) _n 2nH, m	CH ₃ 3 H, t	<i>J</i> [Hz] <i>J</i> _{1',2'}	<i>J</i> _{1',OH}	<i>J</i> _{CH₃}
2m	6,80	6,41	3,86	4,86	2,64	1,81	1,25 (<i>n</i> = 10)	0,87	5,8 u. 7,2	5,4	6,6
2n	6,80	6,35	3,88	4,86	2,56	1,81	1,25 (<i>n</i> = 11)	0,88	5,6 u. 7,7	5,6	6,7
2o	6,82	6,35	3,89	4,89	2,55	1,83	1,27 (<i>n</i> = 12)	0,88	5,4 u. 7,2	5,4	6,7

Verb.	δ [ppm] Ph–H 3 H, m	Ph–OH 1 H, s	OCH ₃ 3 H, s	H-1' 2 H, t	H-2' 2 H, m	(CH ₂) _n 2nH, m	CH ₃ 3 H, t	<i>J</i> [Hz] <i>J</i> _{1',2'}	<i>J</i> _{CH₃}
3a	6,74	5,70	3,91	–	–	–	2,30 ^a	–	–
3b	6,76	5,69	3,87	2,69 ^b	–	–	1,22	–	7,4
3c	6,75	5,66	3,87	2,61	1,63	–	0,95	7,5	7,4
3d	6,75	5,67	3,87	2,63	1,57	1,37 (<i>n</i> = 1)	0,92	7,5	7,2
3e	6,75	5,66	3,89	2,64	1,63	1,35 (<i>n</i> = 2)	0,91	7,6	7,1
3f	6,74	5,66	3,85	2,60	1,62	1,32 (<i>n</i> = 3)	0,89	7,8	6,8
3g	6,74	5,66	3,86	2,60	1,62	1,27 (<i>n</i> = 4)	0,87	7,4	6,6
3h	6,76	5,67	3,88	2,60	1,58	1,26 (<i>n</i> = 5)	0,88	7,6	6,9
3i	6,76	5,66	3,86	2,60	1,56	1,27 (<i>n</i> = 6)	0,87	7,5	6,6
3j	6,76	5,66	3,87	2,60	1,55	1,26 (<i>n</i> = 7)	0,87	7,5	6,6
3k	6,73	5,68	3,85	2,62	1,60	1,29 (<i>n</i> = 8)	0,88	7,7	6,6
3l	6,75	5,66	3,86	2,62	1,60	1,30 (<i>n</i> = 9)	0,88	7,8	6,7
3m	6,75	5,68	3,89	2,62	1,60	1,33 (<i>n</i> = 10)	0,88	7,5	6,9
3n	6,0	5,64	3,85	2,62	1,60	1,25 (<i>n</i> = 11)	0,88	7,6	6,6
3o	6,75	5,66	3,87	2,64	1,62	1,29 (<i>n</i> = 12)	0,89	7,7	6,6
3p	6,74	5,68	3,89	2,61	1,60 ^c	1,25 (<i>n</i> = 1)	0,87 ^d	7,8	6,8
3q	6,74	5,68	3,89	2,60	1,49	–	1,01 ^e	8,1	–
3r	6,75	5,67	3,87	2,56 ^f	1,61 ^g	1,32 (<i>n</i> = 2)	0,88 ^h	7,4	7,0
3s	6,75	5,67	3,87	2,64 ^f	2,18 ^g	1,23 1,65 (<i>n</i> = 4)	–	7,6	–

^a s; ^b q; ^c 3 H: H-2' u. H-4'; ^d 6 H, d; ^e 9 H, s; ^f d; ^g 1 H; ^h 6 H, t.

3. 6-Alkyl-2-methoxy-1,4-benzochinone **4a–s**

20 mmol des entsprechenden Phenols **3a–s** wurden in 100 ml Wasser, 40 ml Boratpuffer pH 9 und 28 ml trockenem Ethanol suspendiert. Zur erhaltenen milchig-trüben Suspension wurde unter kräftigem Rühren über einen Zeitraum von 3 h eine Lösung von 16,1 g (60 mmol) Kaliumnitrosodisulfonat (Fremy-Salz) in 800 ml Wasser und 200 ml Boratpuffer pH 9 getropft. Der Ansatz wurde so lange gerührt, bis das Phenol vollständig umgesetzt war (2–5 h). Zur weiteren Aufarbeitung

wurde der Reaktions-Ansatz dreimal mit Chloroform extrahiert, der gelbe Chloroformextrakt über MgSO₄ getrocknet und anschließend im Vakuum zur Trockene eingengt. Der ölige braune Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform als Laufmittel gereinigt. Das Eluat wurde eingengt und der Rückstand aus Chloroform/*n*-Hexan kristallisiert.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bonn, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Tab. IV. Massenspektren der Synthesezwischenstufen **2m–o** und **3a–s** (Elektronenstoß, 70 eV, Direkteinlaß).

Verb.	M <i>m/z</i> (%)	M–H ₂ O <i>m/z</i> (%)	C ₁₀ H ₁₁ O ₂ <i>m/z</i> 163 (%)	C ₉ H ₁₀ O ₂ <i>m/z</i> 150 (%)	C ₈ H ₉ O ₂ <i>m/z</i> 137 (%)	C ₇ H ₈ O <i>m/z</i> 103 (%)
2m	322 (1,10)	304 (61,64)	47,46	67,47	100	33,10
2n	–	318 (53,50)	51,79	68,62	100	32,31
2o	350 (2,00)	332 (48,59)	34,17	52,23	100	21,17

Verb.	M <i>m/z</i> (%)	C ₈ H ₉ O ₃ <i>m/z</i> 137 (%)	C ₇ H ₇ O ₂ <i>m/z</i> 123 (%)	C ₇ H ₆ O <i>m/z</i> 106 (%)	C ₄ H ₉ <i>m/z</i> 57 (%)
3a	138 (85,27)	–	100	–	–
3b	152 (70,66)	100	–	–	–
3c	166 (33,87)	100	–	–	–
3d	180 (42,98)	100	–	8,11	–
3e	194 (86,44)	100	50,19	18,32	–
3f	208 (53,98)	100	7,81	14,58	–
3g	222 (58,17)	100	7,66	14,12	–
3h	236 (66,17)	100	7,99	13,42	–
3i	250 (67,67)	100	6,68	14,04	–
3j	264 (88,51)	100	6,08	12,88	–
3k	278 (41,60)	100	8,04	21,02	92,50
3l	292 (85,27)	100	7,17	17,60	34,48
3m	306 (49,02)	100	5,67	15,77	20,31
3n	320 (62,44)	100	6,13	15,41	14,89
3o	234 (50,02)	100	6,47	20,99	7,12
3p	208 (40,56)	100	6,80	13,68	–
3q	208 (46,93)	100	4,08	–	18,32
3r	208 (33,81)	100	14,14	9,28	–
3s	206 (67,29)	100	18,15	12,18	–

Tab. V. Massenspektren der Syntheseprodukte **4a–s** (Elektronenstoß, 70 eV, Direkteinlaß).

Verb.	M <i>m/z</i> (%)	C ₁₀ H ₁₁ O ₃ <i>m/z</i> 179 (%)	C ₈ H ₁₀ O ₃ <i>m/z</i> 154 (%)	C ₇ H ₇ O ₃ <i>m/z</i> 139 (%)	C ₆ H ₄ O ₃ <i>m/z</i> 124 (%)	C ₃ HO ₂ <i>m/z</i> 69 (%)	Spezifisches Fragment <i>m/z</i> (%)
4a	152 (64,09)	–	–	–	–	100	122 (32,90): M+1–OCH ₃
4b	166 (97,01)	–	–	–	–	100	136 (36,65): M+1–OCH ₃
4c	180 (100)	–	–2H; 12,29	–2H; 22,95	–	54,84	–
4d	194 (85,02)	17,75	–2H; 49,62	–	–	100	–
4e	208 (27,36)	26,91	–H; 100	13,40	51,99	66,19	–
4f	222 (32,46)	–	–H; 100	15,12	50,47	63,59	–
4g	236 (42,52)	–	–H; 100	16,50	37,58	45,57	–
4h	250 (44,08)	–	100	13,91	25,03	34,78	153 (87,46): M+2–C ₇ H ₁₅
4i	264 (39,30)	–	100	13,04	17,67	27,39	153 (80,03): M+2–C ₈ H ₁₇
4j	278 (54,80)	–	100	11,41	17,54	27,73	153 (79,06): M+2–C ₉ H ₁₉
4k	292 (42,05)	18,80	100	11,01	–	25,92	153 (70,42): M+2–C ₁₀ H ₂₁
4l	306 (47,79)	16,50	100	10,05	–	16,49	153 (67,77): M+2–C ₁₁ H ₂₃
4m	320 (54,86)	15,24	100	9,24	–	15,72	153 (67,45): M+2–C ₁₂ H ₂₅
4n	334 (73,01)	14,27	100	–2H; 32,12	–	14,76	153 (65,25): M+2–C ₁₃ H ₂₇
4o	348 (67,41)	11,69	100	–2H; 16,61	–	16,53	153 (59,98): M+2–C ₁₄ H ₂₉
4p	222 (20,24)	9,98	–H; 100	10,72	21,01	37,72	166 (23,83): M+1–C ₄ H ₉
4q	222 (39,33)	9,74	–H; 39,10	–2H; 10,09	55,97	44,25	57 (100): C ₄ H ₉
4r	222 (29,46)	–	–2H; 78,96	–	100	41,67	193 (17,71): M–C ₂ H ₅
4s	220 (26,33)	–2H; 12,25	86,05	–	100	64,48	109 (39,71): M–C ₆ H ₁₁ –CO

- [1] R. H. Thomson, Naturally Occurring Quinones, 2nd Ed., Academic Press, New York (1971).
- [2] B. M. Hausen, *Cont. Derm.* **4**, 204 (1978).
- [3] K. H. Schulz, I. Garbe, B. M. Hausen, M. H. Simatupang, *Arch. Derm. Res.* **258**, 41 (1977) und **264**, 275 (1979).
- [4] B. M. Hausen, Allergiepflanzen – Pflanzenallergene: Handbuch der allergie-induzierenden Wild- und Kulturpflanzen, Ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg/Lech (1988).
- [5] A. Nestler, Hautreizende Primeln, Verlag Gebr. Bornträger, Berlin (1904).
- [6] H. Schildknecht, I. Bayer, H. Schmidt, *Z. Naturforsch.* **22b**, 36 (1967).
- [7] B. M. Hausen, *Materia Med. Nordmark* **31**, 57 (1979).
- [8] N. Hjorth, S. Fregert, H. Schildknecht, *Acta Derm.-Venerol.* **49**, 552 (1969).
- [9] H. Schildknecht, H. Schmidt, *Z. Naturforsch.* **22b**, 287 (1967).
- [10] H. Pauly, R. Frh. v. Buttlar, *Liebigs Ann. Chem.* **383**, 230 (1911).
- [11] M. Dressler, *J. Chromatogr.* **165**, 167 (1979).
- [12] W. H. Hartung, R. Simonoff, *Org. Reactions VII*, **263**, New York (1953).
- [13] G. Büchi, H. Wüest, *J. Org. Chem.* **34**, 1122 (1969).
- [14] H.-J. Teuber, G. Jellinek, *Chem. Ber.* **85**, 95 (1952).
- [15] H. Zimmer, D. C. Lankin, S. W. Morgan, *Chem. Rev.* **71**, 229 (1971).
- [16] P. A. Wehrli, F. Pigott, *Organic Synthesis* **52**, 83 (1972).
- [17] W. Moser, R. A. Howie, *J. Chem. Soc. (A)* **1968**, 3039.
- [18] B. M. Hausen, H. Heitsch, B. Borrmann, D. Koch, R. Rathmann, B. Richter, W. A. König, *Cont. Derm.*, in Vorbereitung.
- [19] H. Schmidt, Dissertation, Heidelberg (1965).
- [20] M. Asano, K. Yamaguti, *Pharm. Soc. Jap.* **60**, 34 (1940).
- [21] J. M. Bowie, D. W. Cameron, R. G. F. Giles, M. D. Williams, *J. Chem. Soc. (B)* **1966**, 335.