

1-Phenyl-4-[pyridyl-(2)]-buten-(1)-on-(3).

0.50 g 1-Phenyl-4-[pyridyl-(2)]-buten-(1)-ol-(3) wurden mit 0.4 g Pd-Mohr 45 Min. auf 150° erhitzt. Dann wurde im Hochvakuum bei 130—150° Luftbadtemperatur destilliert, wobei 0.36 g eines stark gelb gefärbten Öles, das bald krystallisierte, übergingen. Zur Reinigung wurde das Pikrat dargestellt, das aus Methylalkohol gut krystallisierte und bei 132—133° schmolz. Ausb. 0.62 g.

5.290 mg Sbst.: 10.825 mg CO₂, 1.850 mg H₂O.

C₁₁H₁₆O₈N₄. Ber. C 55.73, H 3.57. Gef. C 55.81, H 3.91.

Die aus dem Pikrat hergestellte freie Base (III) schmolz nach dem Umlösen aus Petroläther bei 110—111°. Sie war ausgesprochen gelb.

4.766 mg Sbst.: 14.105 mg CO₂, 2.620 mg H₂O.

C₁₆H₁₃ON. Ber. C 80.68, H 5.87. Gef. C 80.71, H 6.15.

113. Walter John und Philipp Günther: Synthesen von Chromanderivaten mit dem Ringsystem des α -Tokopherols,

IV. Mitt.: Synthese des Iso- α -Tokopherols aus Pseudocumol^{*)} **).

[Aus d. Allgem. Chem. Universitätslaborat. Göttingen.]

(Eingegangen am 8. April 1941.)

Der Aufbau von Chromanderivaten mit dem Ringsystem des α -Tokopherols, die in der 2-Stellung des Chromanringes neben einer Methylgruppe eine beliebig gebaute normale oder verzweigte Seitenkette enthalten, besitzt aus zwei Gründen ein Interesse:

1) Im Zusammenhang mit dem Studium der Konstitutionsspezifität der Vitamin E-Wirksamkeit interessiert die Frage der Abhängigkeit der physiologischen Wirksamkeit von der Länge und der Struktur dieser Seitenkette.

2) Die Ausarbeitung von Verfahren zur Einführung von Seitenketten in die 2-Stellung des Chromanringesystems macht einen Aufbau des α -Tokopherols möglich, der unabhängig von dem relativ schwer zugänglichen und daher teuren Phytol durchzuführen ist.

Die erste Frage hat schon von verschiedenen Seiten eine Bearbeitung gefunden, deren Ergebnisse kurz zusammengefaßt seien. Fehlt die 2-ständige Seitenkette vollständig in dem sonst analog dem α -Tokopherol substituierten Chromanringesystem, wie im Falle des 2.5.7.8-Tetramethyl-6-oxy-chromans oder des 2.2.5.7.8-Pentamethyl-6-oxy-chromans, so fehlt im Rattentest auch in Dosen bis zu 100 mg jedes Anzeichen einer biologischen Wirksamkeit. Das 2.2-Dipropyl-5.7.8-trimethyl-6-oxy-chroman ist ebenfalls unwirksam¹⁾. Ebenso wenig sind beim 2.2-Didodecyl-6-oxy-chroman, das wir in einer Reihe von Tierversuchen in Dosen von 50 mg geprüft haben, die Vorbedingungen

^{*)} Die wesentlichen Ergebnisse dieser Arbeit sind auf der Tagung der Nordwestdeutschen Chemiedozenten am 4. August 1939 in Rostock vorgetragen worden (Angew. Chem. 52, 576 [1939]).

^{**) III. Mitt.: John u. Schmeil, B. 72, 1653 [1939].}

¹⁾ John, Günther u. Schmeil, B. 71, 2637 [1938]; v. Werder, Moll u. Jung, Ztschr. physiol. Chem. 257, 129 [1939]; Evans, Emerson u. Emerson, Science [New York] 88, 38 [1938]; Evans, Emerson, Emerson, Smith, Ungnade, Pritchard, Austin, Hoehn, Opie u. Wawzonek, Journ. org. Chemistry 4, 376 [1939].

für eine Wirksamkeit als Antisterilitätsfaktor gegeben, obwohl dieser Stoff sowohl in seinem Redox-Verhalten als auch in seinen Löslichkeitseigenschaften dem α -Tokopherol weitgehend ähnlich ist. Auch das dem α -Tokopherol schon sehr nahe stehende 2-[4',8'-Dimethyl-nonyl]-2.5.7.8-tetramethyl-6-oxy-chroman²⁾ ist mit 20 mg im Rattentest noch unwirksam. Das 2-Dodecyl-2.5.7.8-tetramethyl-6-oxy-chroman besitzt jedoch in Dosen von 50—60 mg bereits eine deutliche Vitamin E-Wirksamkeit, wie wir durch eigene Versuche im Göttinger Biochemischen Laboratorium und durch Versuche, die gleichzeitig bei der Firma E. Merck in Darmstadt durchgeführt wurden, feststellen konnten³⁾. Im ganzen betrachtet, scheint demnach die Vitamin E-Wirksamkeit von tokopherolähnlich substituierten Chromanderivaten ziemlich spezifisch an die Gestalt der Seitenkette der natürlichen Tokopherole gebunden zu sein. Es ist unsere Absicht, diese Seitenkettenspezifität der Tokopherole noch näher zu untersuchen, indem wir durch Anwendung neu ausgearbeiteter Wege weitere Chromanderivate mit verschiedenen Seitenketten synthetisieren und biologisch prüfen werden. Im folgenden berichten wir über die Darstellung des 2-Cetyl-2.5.7.8-tetramethyl-6-oxy-chromans, eines Isomeren des α -Tokopherols, das sich von diesem nur durch die geradlinige Anordnung der Seitenkette unterscheidet, wir wollen es daher als Iso- α -tokopherol bezeichnen.

Im Mittelpunkt unserer Synthesen steht das 3.4.6-Trimethyl-2.5-dioxybenzyl-aceton IX, das wir schon früher beschrieben haben**). Es gelingt relativ leicht, in dieses durch Grignard-Umsetzungen beliebige Seitenketten einzuführen und das entstandene tertiäre Carbinol durch eine Säurebehandlung in ein Chromanderivat überzuführen. Der bereits beschriebene Weg zur Darstellung des Ketohydrochinons IX ist jedoch zu umständlich und daher für praktische Zwecke nicht geeignet. Das als Ausgangsmaterial verwandte Pseudocumohydrochinon ist selbst schon ein Stoff, der ziemlich umständlich und über zum Teil nur mäßig ergiebige Stufen dargestellt werden muß⁴⁾. Der Arbeitsgang vom Pseudocumohydrochinon zum Ketohydrochinon IX benötigt noch weitere 5 Stufen mit ebenfalls nicht immer sehr guten Ausbeuten. Unser erstes Bestreben war daher, zur Darstellung des Ketohydrochinons IX ein billiges Ausgangsmaterial und ein möglichst einfaches Darstellungsverfahren zu finden.

Als Ausgangsmaterial kommt nur das aus der Teerdestillation billig erhältliche technische Pseudocumol in Frage. In dieses hat schon Gattermann⁵⁾ eine Aldehydgruppe eingeführt. Wir kondensieren nun den 3.4.6-Trimethyl-benzaldehyd I mit Aceton, unter der Einwirkung von Natriumalkoholat, wobei als Hauptprodukt der Kondensation 3.4.6-Trimethylbenzylidenaceton II und in geringeren Mengen Bis-trimethyl-benzylidenaceton entsteht. Durch katalytische Hydrierung des Trimethyl-benzylidenacetons II mit Palladiummohr erhält man das 3.4.6-Trimethyl-benzylaceton III. Dieses läßt sich mit Kaliumnitrat-Schwefelsäure leicht nitrieren zum 2.5-Dinitro-3.4.6-trimethyl-benzylaceton VI vom Schmp. 136.5⁰, das so in etwa 50-proz. Ausbeute erhältlich ist. In glatter Reaktion läßt sich der Dinitrokörper VI mit Stannochlorid in Eisessig reduzieren zum 2.5-Diamino-3.4.6-

²⁾ Karrer u. Jensen, *Helv. chim. Acta* **21**, 1622 [1938].

³⁾ John, *Angew. Chem.* **52**, 413 [1939].

⁴⁾ James, Snell u. Weißgerber, *Journ. Amer. chem. Soc.* **60**, 98, 2085 [1938].

⁵⁾ A. **347**, 347 [1906].

trimethyl-benzylaceton VII, das in Form seines Zinndoppelsalzes nach wenigen Minuten aus der Reaktionslösung auskristallisiert. Einige Schwierigkeit bereitete die Auffindung eines Verfahrens, das in genügender Ausbeute die Oxydation des Diamins zum Chinon VIII gestattete. Wir haben schließlich eine wiederholte vorsichtige Oxydation mit Chromsäure bei 30° als zweckmäßig gefunden. Man erhält dabei das Chinon VIII in einer Ausbeute von 40—50%, bezogen auf den Dinitrokörper. Das Chinon VIII, das wir früher schon beschrieben haben, ist so in 6 Stufen darstellbar, von denen 2 Stufen nur Ausbeuten von rd. 50% ergeben, die anderen Stufen verlaufen jedoch mit über 70-proz. bis nahezu quantitativer Ausbeute.

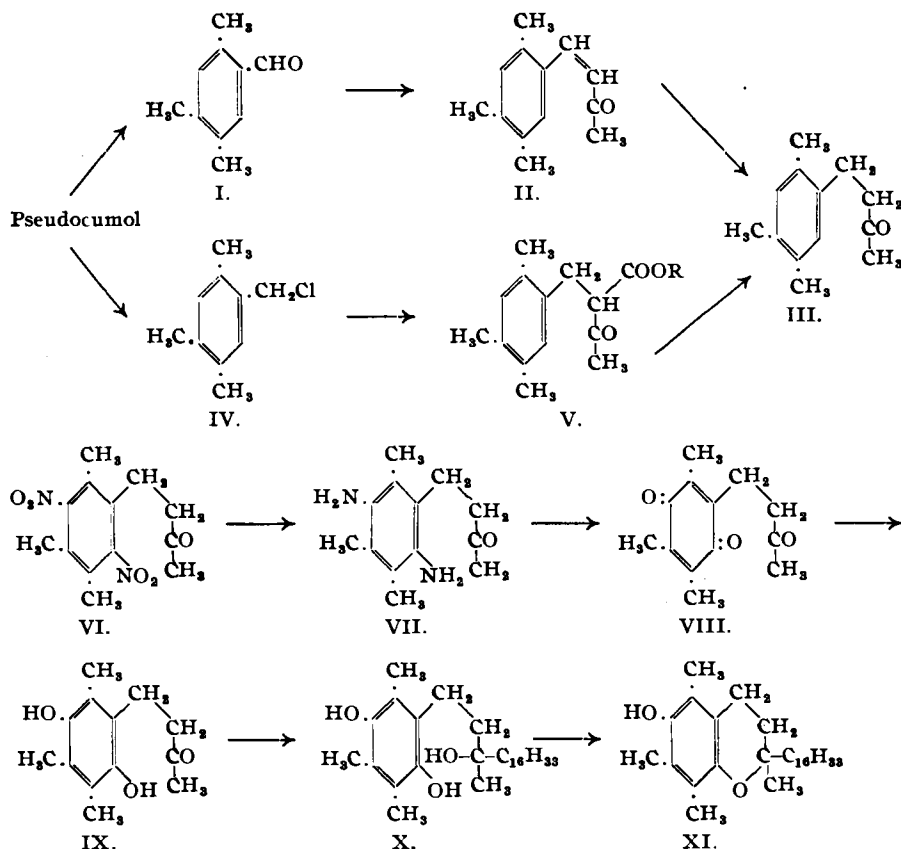
Zahlreiche Versuche, die beschriebene Reihenfolge der Reaktionen abzuändern, haben sich als unzweckmäßig erwiesen. Nitriert man schon den Trimethylbenzaldehyd, wie es bereits Gattermann durchgeführt hat, so muß man *o*- und *m*-Nitro-trimethyl-benzaldehyd voneinander trennen; außerdem läßt sich bei der Kondensation des *o*-Nitro-trimethyl-benzaldehyds mit Aceton die außerordentlich leichte Bildung des Hexamethyl-indigos kaum vermeiden⁶⁾. Ebenso wenig zweckmäßig ist die Umsetzung des Trimethylbenzylacetons mit Grignard-Verbindungen zum tertiären Carbinol, da sich dieses Carbinol zwar leicht darstellen, aber nicht befriedigend nitrieren läßt. Dagegen gestattet ein zweites Verfahren den Dinitrokörper VI mit etwas geringerem Arbeitsaufwand, aber mit erheblich kleineren Ausbeuten darzustellen. In Pseudocumol wird nach dem Verfahren von v. Braun⁷⁾ mit Formaldehyd und Salzsäure eine Chlormethylgruppe eingeführt. Man erhält aus dem technischen Pseudocumol das 1-Chlormethyl-3.4.6-trimethyl-benzol IV in 40—45-proz. Ausbeute, daneben ein krystallisiertes Bichlormethyl-3.4.6-trimethylbenzol. Das Chlormethyl-trimethyl-benzol IV wird mit Natriumacetatessigester umgesetzt, ähnlich wie es zu gleichartigen Zwecken auch L. I. Smith und Mitarbb.⁸⁾ durchgeführt haben. Den entstandenen Ester haben wir ohne weitere Reinigung verseift und das Trimethylbenzylaceton III durch Destillation gereinigt. Die vollständige Reinigung des Trimethylbenzylacetons bis zum krystallisierenden und richtig schmelzenden Produkt ist indessen mühsam, so daß wir darauf verzichtet und die anfallenden Öle direkt nitriert haben, nachdem wir die Erfahrung gemacht hatten, daß das Trimethylbenzylaceton sich auch in weniger reinem Zustande gut nitrieren und der gut krystallisierende Dinitrokörper VI sich ohne Schwierigkeiten reinigen läßt. Die Ausbeuten an Dinitrokörper betragen auf diesem Wege indessen höchstens 5% bezogen auf Pseudocumol.

Das 1-[γ -Keto-butyl]-3.4.6-trimethyl-benzochinon VIII ist durch das ausgearbeitete Verfahren zu einer relativ einfach und in größeren Mengen zugänglichen Verbindung geworden. Eine Verwendung des Chinons selbst zu Grignard-Umsetzungen ist allerdings unzweckmäßig; man reduziert es daher mit naszierendem oder katalytisch erregtem Wasserstoff zum Hydrochinon IX. Aus diesem haben wir schon früher durch Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid und anschließender Einwirkung von starken Säuren das 2.2.5.7.8-Pentamethyl-6-oxy-chroman sowie durch Reaktion mit Dodecyl-magnesiumbromid

⁶⁾ Nach Versuchen von E. Dietzel.

⁷⁾ v. Braun u. Nelles, B. **67**, 1094 [1934]; Smith u. MacMullen, Journ. Amer. chem. Soc. **58**, 633 [1936].

⁸⁾ Smith, Ungnade, Opie, Prichard, Carlin u. Kaiser, Journ. org. Chemistry **4**, 323 [1939].



und nachfolgendem Ringschluß das 2-Dodecyl-2.5.7.8-tetramethyl-6-oxychroman dargestellt.

In gleicher Weise wie die Methylgruppe oder die Dodecylseitenkette läßt sich nun jede beliebige Alkylkette, von der Magnesiumhalogenverbindungen darstellbar sind, in die 2-Stellung des Chromanringsystems einführen. Das bedeutet aber, daß die Variationsmöglichkeiten zur Abänderung der Seitenkette des α -Tokopherols praktisch unbeschränkt sind, denn Alkylhalogenide lassen sich leicht in beliebiger Zahl mit gerader oder verzweigter Kette von gesättigtem oder ungesättigtem Charakter darstellen. Nach dem Verfahren von Karrer ist dagegen nur eine relativ kleine Zahl von Seitenketten-Homologen des α -Tokopherols zugänglich, da nur einige wenige der dazu notwendigen langkettigen α,β -ungesättigten Alkohole bekannt sind und zu ihrer Darstellung bisher nur wenige einfach durchführbare Verfahren vorliegen⁹⁾. Somit eröffnen sich durch das beschriebene Verfahren zahlreiche weitere Möglichkeiten zum Studium der Spezifität der Vitamin E-Wirksamkeit. Wir haben daher begonnen, eine Reihe neuer Homologer des α -Tokopherols aufzubauen und beabsichtigen, deren Wirksamkeit im Ratten-Test zu prüfen. Über die Einführung des Hexahydrofarnesylrestes und des Dihydrophytyl-

⁹⁾ Karrer u. Yap, *Helv. chim. Acta* **23**, 581 [1940].

restes als Seitenkette sowie über die Synthese des α -Tokopherols selbst werden wir demnächst berichten.

Im folgenden beschreiben wir vorerst die Darstellung des Iso- α -tokopherols XI, das entsteht, wenn Cetylmagnesiumchlorid mit 1-[γ -Ketobutyl]-3.4.6-trimethyl-hydrochinon IX zum Carbinol X umgesetzt und aus dem letztgenannten durch starke Säuren Wasser abgespalten wird. Die Verwendung von Cetylchlorid an Stelle von Cetylbromid hat sich als vorteilhaft erwiesen, da das erstgenannte weniger leicht zur Bildung des Kohlenwasserstoffes $C_{32}H_{66}$ Anlaß gibt und bessere Ausbeuten an Iso- α -tokopherol liefert. Die Bildung schwer löslicher Additionsprodukte der metallorganischen Verbindung mit dem Hydrochinon ist bei längeren Ketten bei Zusatz von Benzol zum Lösungsmittel nicht zu befürchten. Nicht vermeidbar ist vorläufig noch die Notwendigkeit, mindestens 3 Mol. der Grignard-Verbindung zur Anwendung zu bringen, solange es nicht gelingt, einfach darzustellende und ebenso leicht zu spaltende Äther des Hydrochinons IX aufzufinden. Über unsere weiteren Versuche in dieser Richtung berichtet die folgende V. Mitteilung. Es haben sich jedoch gegenüber dem hier beschriebenen Verfahren bisher kaum wesentliche Vorteile erzielen lassen. Die beiden überschüssigen Mol. Cetylmagnesiumchlorid reagieren mit den Hydroxylgruppen des Hydrochinons unter Bildung von Hexadecan. Dieses ist zusammen mit überschüssigem nicht mit Magnesium in Reaktion getretenem Cetylchlorid leicht durch eine Filtration durch Aluminiumoxyd abzutrennen, da diese gar nicht, das gewünschte Chromderivat jedoch stark adsorbiert wird. Zu vermeiden ist bei der Durchführung der Grignard-Umsetzung die Einwirkung von Luftsauerstoff, da dieser zur Bildung von Cetylalkohol Anlaß gibt, der weniger leicht aus den Reaktionsprodukten zu entfernen ist. Die gesamten Reaktionsprodukte haben wir zur Reinigung stets zunächst in die Allophanate übergeführt, da diese sich bequem umkrystallisieren und leicht rein gewinnen lassen. Das so erhaltene Iso- α -tokopheryl-allophanat ist dem α -Tokopheryl-allophanat sehr ähnlich, es scheidet sich wie jenes aus methyllkoholischen Lösungen in fein krystalliner Form meist an der Gefäßwand aus (Schmp. 174—175°). Das freie Iso- α -tokopherol (Schmp. 64°) reduziert alkoholische Silbernitratlösung und gibt in alkoholischer Lösung mit konz. Salpetersäure die bekannte intensiv-rote Färbung. Auch bezüglich ihrer U.V.-Absorption verhalten sich Iso- α -tokopherol und sein Allophanat genau wie das α -Tokopherol bzw. dessen Allophanat. Bemerkenswert ist lediglich die meist geringere Löslichkeit der Derivate des Iso- α -tokopherols. Die Ergebnisse der Prüfung der Vitamin E-Wirksamkeit im Ratten-Test liegen noch nicht vor.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit, ebenso der Firma E. Merck, Darmstadt, für manche Unterstützungen; Frl. M. Schmeil und Frl. H. Herrmann danken wir für die Durchführung zahlreicher Versuche.

Beschreibung der Versuche.

1) 3.4.6-Trimethyl-benzylidenaceton: Ausgangsmaterial der Synthese ist die von 160—170° siedende Fraktion des technischen Pseudocumols. Nach Gattermann⁵⁾ erhält man daraus den Trimethylbenzaldehyd in einer Ausbeute von 70%. Wir haben es vorgezogen, den Aldehyd nicht über die Bisulfitverbindung, sondern durch Destillation zu reinigen, wobei er bei 0.5 mm zwischen 105° und 110° übergeht.

Man bereitet eine Lösung von 32 g des so erhaltenen Trimethylbenzaldehyds in 44 ccm Aceton sowie eine Lösung von 0.44 g Natrium in 12 ccm absol. Äthanol. Etwa $\frac{1}{4}$ der Aldehydlösung gibt man in einen bei guter Eiskühlung gehaltenen Reaktionskolben, der 144 ccm Aceton enthält, den Rest der Aldehydlösung läßt man unter lebhaftem Rühren im Verlaufe von $\frac{1}{2}$ Stde. gleichzeitig mit der Lösung des Natriumalkoholats langsam in das Reaktionsgefäß eintropfen. Man rührt noch weiter $\frac{1}{2}$ Stde. bei Eiskühlung, dann 1 Stde. bei Zimmertemperatur und zuletzt 2 Std. bei 35°. Das Reaktionsprodukt versetzt man mit Wasser, fügt wenig verd. Schwefelsäure hinzu bis zur schwach sauren Reaktion und extrahiert mit Äther. Aus dem Äther erhält man ein rotbraunes Öl, das in Benzin gelöst und durch eine Säule von etwa 200 g techn. Aluminiumoxyd filtriert wird; dadurch werden geringe Beimengungen von Phenyl-acetonylcarbinol und andere Nebenprodukte entfernt. Man wäscht mit Benzin (etwa 1 l) so lange nach, bis das Filtrat praktisch keine gelösten Stoffe mehr enthält, was erreicht ist, wenn das zuerst gelbliche Filtrat farblos geworden ist. Das Filtrat besteht nach dem Abdampfen des Lösungsmittels aus 38 g eines gelben Öles, das im Vakuum der Ölpumpe bei 2 mm destilliert wird. Ohne Vorlauf gehen bei 120–130° 24 g Trimethyl-benzylidenacetone über. Das so erhaltene Produkt kann ohne weitere Reinigung hydriert werden. Das Trimethyl-benzylidenacetone krystallisiert aus niedrig siedendem Petroläther bei guter Kühlung, oder aus verd. Alkohol. Es bildet schöne lange farblose Nadeln vom Schmp. 51°.

5.120 mg Sbst.: 15.505 mg CO₂, 3.87 mg H₂O.

C₁₃H₁₆O. Ber. C 82.92, H 8.57. Gef. C 82.67, H 8.47.

Semicarbazone des Trimethyl-benzalacetons: Schwer löslich in allen Lösungsmitteln, aus Chloroform farbloses Pulver. Schmp. 220° (Zers.).

5.100 mg Sbst.: 12.835 mg CO₂, 3.530 mg H₂O. — 2.690 mg Sbst.: 0.412 ccm N₂ (24°, 750 mm).

C₁₄H₁₉ON₃. Ber. C 68.53, H 7.81, N 17.14. Gef. C 68.64, H 7.74, N 17.37.

Der oben erhaltene Destillationsrückstand besteht fast vollständig aus Hexamethyl-dibenzylidenacetone, das aus Alkohol in blaßgelben Nadeln vom Schmp. 165.5° krystallisiert.

4.786 mg Sbst.: 15.195 mg CO₂, 3.540 mg H₂O.

C₂₈H₃₆O. Ber. C 86.74, H 8.23. Gef. C 86.59, H 8.27.

Verwendet man zur Kondensation des Trimethylbenzaldehyds mit Aceton wäßr. Natronlauge an Stelle von Natriumalkoholat, wie wir es bei der Kondensation des Dimethoxy-trimethylbenzaldehyds mit Aceton beschrieben haben¹⁹⁾, so erhält man neben Trimethyl-benzylidenacetone als Nebenprodukt das entsprechende Aldol, das Phenyl-acetonylcarbinol im Mengenverhältnis 3:1. Das Aldol läßt sich durch Destillation schwer abtrennen. Die Abtrennung gelingt jedoch durch chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd, wodurch das Aldol festgehalten wird; mit Äther-Alkohol kann es wieder eluiert werden. Die Trennung kann auch durch Umkrystallisation aus Petroläther, in dem das Aldol schwerer löslich ist, erreicht werden. Es bildet ein farbloses feinkrystallines Pulver vom Schmp. 92°.

5.411 mg Sbst.: 15.015 mg CO₂, 4.190 mg H₂O.

C₁₃H₁₈O₂. Ber. C 75.68, H 8.80. Gef. C 75.68, H 8.66.

¹⁹⁾ Ph. Günther, Dissertat. Göttingen, S. 41 (D 7).

2) 3.4.6-Trimethyl-benzylacetone: 24 g Trimethyl-benzyliden-aceton, wie es bei der Destillation der Aceton-Kondensationsprodukte erhalten wird, werden in 200 ccm reinem Äthanol gelöst und mit 1 g Palladiummohr in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach Aufnahme von 2800 ccm Wasserstoff (22°, 756 mm) im Verlaufe von 3—4 Std. kommt die Hydrierung zum Stillstand. Das Trimethyl-benzylacetone wird aus niedrig siedendem Petroläther umkrystallisiert. Bei starker Kühlung über fester Kohlensäure scheidet es sich in langen farblosen Nadeln vom Schmp. 48° aus. Ausb. an krystallisiertem Produkt 19 g. Aus den Mutterlaugen erhält man weitere halbfeste krystalline Produkte, die bei Zimmertemperatur stark sintern oder schmelzen. Es ist anzunehmen, daß diese Schmelzpunktserniedrigung durch eine Verunreinigung mit Isomeren, die aus dem technischen Pseudocumol stammen, hervorgerufen wird; zum größten Teil bestehen jedoch auch diese Reste aus Trimethyl-benzylacetone, denn sie ergeben bei der folgenden Nitrierung ebenfalls gute Ausbeuten an Dinitro-trimethyl-benzylacetone. Das mehrfach aus Petroläther umkrystallisierte Trimethyl-benzylacetone schmilzt bei 55°.

5.073 mg Subst.: 12.265 mg CO₂, 4.250 mg H₂O.

C₁₃H₁₈O. Ber. C 82.04, H 9.54. Gef. C 82.07, H 9.37.

Semicarbazone des Trimethyl-benzylacetons: Farbloses mikrokristallines Pulver. Schwer löslich in Alkohol, löslich in Chloroform. Schmp. 185—187°.

4.592 mg Subst.: 11.455 mg CO₂, 3.390 mg H₂O. — 2.068 mg Subst.: 0.315 ccm N₂ (23°, 750 mm).

C₁₄H₂₁ON₃. Ber. C 67.96, H 8.56, N 17.00. Gef. C 68.03, H 8.25, N 17.33.

Durch Umsetzung des Trimethyl-benzylacetons mit 1 Mol. Methylmagnesiumjodid erhält man den tertiären β -[3.4.6-Trimethyl-phenyl]-amylalkohol vom Schmp. 44°, umkrystallisiert aus niedrig sd. Petroläther.

3.036 mg Subst.: 9.095 mg CO₂, 2.870 mg H₂O.

C₁₄H₂₂O. Ber. C 81.51, H 10.76. Gef. C 81.70, H 10.58.

Dinitrobenzoat des β -[3.4.6-Trimethyl-phenyl]-amylalkohols. Schmp. 134° aus Aceton-Methanol.

4.789 mg Subst.: 10.950 mg CO₂, 2.620 mg H₂O. — 4.750 mg Subst.: 0.295 ccm N₂ (23°, 750 mm).

C₂₁H₂₈O₆N₂. Ber. C 62.97, H 6.04, N 7.00. Gef. C 62.36, H 5.98, N 7.07.

Die Nitrierung des Trimethyl-phenylbutylalkohols ließ sich nicht mit befriedigenden Ergebnissen durchführen.

3) 2.5-Dinitro-3.4.6-trimethyl-benzylacetone: 12 g fein pulverisiertes Kaliumnitrat werden in 200 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und in Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt. Unter gutem Rühren läßt man eine Lösung von 10 g Trimethyl-benzylacetone (Schmp. 48°) in 70 ccm hochsied. Petroläther eintropfen und regelt die Geschwindigkeit so, daß die Reaktionstemperatur nicht über —5° steigt. Nach Beendigung des Eintropfens schüttelt man das Reaktionsgemisch einige Minuten bei Zimmertemperatur kräftig durch und gießt dann langsam auf Eis. Der Dinitrokörper scheidet sich dabei in fester Form ab und kann abfiltriert werden. Wir haben jedoch stets mit Äther extrahiert, wozu ziemlich viel Äther verwendet werden muß, da der Nitrokörper in Äther nicht sehr leicht löslich ist. Eine geringe Menge festes Material, das in Äther ungelöst bleibt, wird abfiltriert; es ist ein Neben-

produkt der Reaktion von der analytischen Zusammensetzung $C_{13}H_{16}O_6N_2$. Aus der äther. Lösung erhält man den Dinitrokörper $C_{13}H_{16}O_6N_2$, der aus Methanol in feinen hellgelben Nadeln vom Schmp. 136.5° krystallisiert. Ausb. 6.5—7.5 g.

4.100, 3.397 mg Sbst.: 8.400, 6.930 mg CO_2 , 2.110, 1.800 mg H_2O . — 3.012, 2.087 mg Sbst.: 0.253, 0.178 ccm N (22° , 754 mm, 23° , 756 mm).

$C_{13}H_{16}N_2O_6$. Ber. C 55.69, H 5.76, N 9.99.
Gef. „ 55.88, 55.64, „ 5.76, 5.93, „ 9.64, 9.78.

Das ätherunlösliche Nebenprodukt wird aus Methanol umkrystallisiert. Es bildet hellgelbe Nadeln vom Schmp. 151° . Nach seiner analytischen Zusammensetzung besteht die Möglichkeit, daß es sich um das Dinitroderivat des Aldols handelt, das bei der Acetonkondensation als Nebenprodukt entstehen kann. Die Ausbeute beträgt nur etwa 50 mg. Eine nähere Untersuchung des neuen Stoffes haben wir nicht vorgenommen.

4.849 mg Sbst.: 9.440 mg CO_2 , 2.490 mg H_2O . — 3.310 mg Sbst.: 0.279 ccm N (24.5° , 755 mm).

$C_{13}H_{16}N_2O_6$. Ber. C 52.68, H 5.45, N 9.46. Gef. C 53.10, H 5.88, N 9.61.

4) 2,5-Diamino-3,4,6-trimethyl-benzylaceton: 10 g Dinitro-trimethyl-benzylaceton werden in 85 ccm Eisessig gelöst und bis eben zum Sieden erhitzt. 75 g krystallisiertes Stannochlorid werden in 85 ccm konz. Salzsäure gelöst, auf etwa 80° erhitzt und in die Lösung des Dinitrokörpers eingegossen, nachdem vorher die Wärmezufuhr abgestellt worden ist. Das Gemisch färbt sich langsam schwach gelbbraun und kommt nach kurzer Zeit von selbst zum Sieden, wobei spontane Krystallisation einsetzt und das Zinnsalz des Diamins sich abscheidet; nach einigen Minuten klingt die Reaktion ab und wird durch weiteres Erhitzen in 10 Min. zu Ende geführt. Dann unterbricht man das Erhitzen und vervollständigt die Krystallisation durch kurzes Stehenlassen im Eisschrank; die Krystalle werden abgesaugt und mit einem Gemisch Eisessig — konz. Salzsäure 1:1 gewaschen. Das Präparat wird über Ätzkali im Vak. getrocknet. In feuchtem Zustand ist es sehr hygroskopisch. Ausb. 21 g. Das Zinnsalz ist ausgezeichnet krystallisiert, besitzt aber keinen Schmelzpunkt. Es wird direkt zur folgenden Oxydation verwendet.

5) 1-[γ -Keto-butyl]-3,4,6-trimethyl-benzochinon: 20 g Zinnsalz des Diamino-trimethyl-benzylacetons werden in 560 ccm 2-n. Schwefelsäure gelöst und auf $+5^{\circ}$ gekühlt. Zu dieser Lösung gibt man bei fortdauernder Eiskühlung kleine Portionen einer Lösung von 25 g Chromsäure in 150 ccm 2-n. Schwefelsäure zunächst so lange zu, wie die an der Einflußstelle auftretende Trübung sich beim Umschütteln noch eben wieder auflöst. Dann läßt man die Lösung 1 Stde. bei Zimmertemperatur und 2 Stdn. bei 30° stehen und versetzt von Zeit zu Zeit mit einigen ccm der Chromsäurelösung, so daß die gelbrote Farbe der Chromsäure immer erhalten bleibt, sich aber kein Niederschlag bildet. Nach 3 Stdn. wird das gebildete Chinon mit Äther ausgezogen, die wäßr. Lösung erneut mit einem Teil obiger Chromsäurelösung versetzt und wieder 3 Stdn. bei 30° gehalten. Nach weiteren 3 Stdn. und in derselben Weise noch 2-mal nach je 3-stdg. Stehenlassen bei 30° wird die Oxydationsmischung mit Äther ausgezogen. Die Ätherauszüge werden mit Wasser gewaschen, getrocknet, der Äther abgedampft. Der Rückstand krystallisiert spontan und wird aus Äther-Petroläther umkrystallisiert.

Gelbe Nadeln, Schmp. 56° . Ausb. 3.2—3.5 g, das sind etwa 40—45% bezogen auf Dinitro-trimethyl-benzylaceton.

5.098 mg Sbst.: 13.240 mg CO_2 , 3.220 mg H_2O .

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$. Ber. C 70.87, H 7.32. Gef. C 70.62, H 7.07.

Das Produkt ist identisch mit dem früher aus 1-[γ -Oxy-butyl]-3.4.6-trimethyl-benzochinon gewonnenen Ketochinon.

Versuche, die Oxydation des Zinnsalzes mit Ferrichlorid in salzsaurer Lösung durchzuführen, ergaben wesentlich schlechtere Ausbeuten an Ketochinon; da uns die dabei leicht ausfallende Zinnsäure für die Oxydation hinderlich zu sein schien, haben wir zunächst aus der salzsauren Lösung des Zinnsalzes das Zinn mittels Schwefelwasserstoffs entfernt und dann Ferrichlorid zur Oxydation zugesetzt. Dadurch ließen sich die Ausbeuten zwar wesentlich erhöhen, doch haben wir mit Chromsäure, wie es oben beschrieben ist, die besseren Erfolge erzielt.

6) 1-[γ -Keto-butyl]-3.4.6-trimethyl-benzohydrochinon: Das früher beschriebene Verfahren**) zur Reduktion des Chinons haben wir wie folgt verbessert: 2 g Ketochinon werden in 50 ccm Methanol gelöst, 3 g Zinkstaub zugesetzt und eine abgekühlte Mischung von 1.5 ccm konz. Schwefelsäure, 5 ccm Wasser und 10 ccm Methanol zugegeben. Nach wiederholtem Schütteln wird die Lösung schnell völlig farblos; nach $\frac{1}{4}$ Stde. wird abfiltriert und das Filtrat bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt. Das Ketohydrochinon krystallisiert in farblosen Nadeln vom Schmp. 115 — 118° , die hartnäckig Wasser festhalten. Man krystallisiert daher am besten aus Petroläther um, den man heiß durch eine Schicht von wasserfreiem Natriumsulfat filtriert. Man erreicht dadurch den Schmp. 125° (früher 122°).

5.183 mg Sbst.: 13.420 mg CO_2 , 3.940 mg H_2O .

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$. Ber. C 70.23, H 8.17. Gef. C 70.60, H 8.51.

7) 1-Chlormethyl-3.4.6-trimethyl-benzol: 50 g Pseudocumol (Sdp. 160 — 170°) werden mit 50 g Formaldehyd und 250 ccm konz. Salzsäure bei 70° unter gleichzeitigem Einleiten von Chlorwasserstoff während 8 Stdn. stark gerührt, so daß eine gleichmäßige Emulsion entsteht. Das nach Beendigung der Reaktion sich absetzende Öl wird in Äther aufgenommen, gewaschen, getrocknet und destilliert. Bei 1 mm geht nach einem geringen Vorlauf von unverändertem Pseudocumol das Chlormethyl-trimethyl-benzol in einer von 90 — 110° aufgefundenen Fraktion über. Im Rückstand verbleiben reichliche Mengen eines braunen Öles, das nach dem Erkalten erstarrt; es besteht im wesentlichen aus Bichlormethyl-trimethylbenzol. Die Hauptfraktion wird zur Reinigung nochmals destilliert, wobei die beste Fraktion zwischen 98° und 108° bei 1 mm übergeht. Ausb. 28—30 g. Im Rückstand verbleibt wieder eine kleine Menge des zweifach substituierten Produktes.

4.766 mg Sbst.: 12.505 mg CO_2 , 3.250 mg H_2O . — 17.000 mg Sbst.: 14.170 mg AgCl.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{Cl}$. Ber. C 71.19, H 7.77, Cl 21.03. Gef. C 71.56, H 7.63, Cl 20.62.

Das Bichlormethyl-trimethyl-benzol läßt sich nur teilweise unzersetzt destillieren, bei 120 — 130° (1 mm), wobei es in der Vorlage in schönen farblosen Nadeln krystallisiert. Diese können durch vorsichtiges Waschen mit Petroläther von anhaftenden öligen Teilen befreit und aus Methanol umkrystallisiert werden. Schmp. 99 — 101° .

1.205 mg Sbst.: 2.690 mg CO_2 , 0.740 mg H_2O . — 2.579 mg Sbst.: 3.355 mg AgCl.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2$. Ber. C 60.83, H 6.50, Cl 32.67. Gef. C 60.88, H 6.87, Cl 32.18.

8) Umsetzung mit Acetessigester: 6 g Natrium werden in 80 ccm absol. Äthanol gelöst und 33.8 g Acetessigester zugegeben. Dazu gibt man 200 ccm absol. Benzol und engt im Vak. möglichst weitgehend ein, gibt noch 4-mal weiteres Benzol zu und engt wiederum ein. Das ausgeschiedene Natriumsalz des Acetessigesters suspendiert man zuletzt in etwa 300 ccm Benzol und läßt unter gutem Rühren eine Lösung von 33.7 g Chlormethyl-trimethyl-benzol in 100 ccm Benzol langsam einfließen. Man rührt zunächst 2 Stdn. bei Zimmertemperatur und kocht dann 5 Stdn. am Rückflußkühler. Nach dem Abkühlen wird die Benzollösung mit 0.5-n. Salzsäure durchgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Benzol im Vak. entfernt. Das verbliebene Öl wird ohne weitere Reinigung zur Verseifung in 120 ccm 10-proz. methylalkohol. Kalilauge gelöst und 4 Stdn. bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Dann versetzt man mit Wasser und bis zur sauren Reaktion mit Schwefelsäure und extrahiert mit Äther. Nach dem Abdampfen des Äthers erhält man etwa 43 g Öl, das bei 1 mm im Vak. destilliert wird. Wir haben dabei die folgenden Fraktionen aufgefangen:

- | | |
|---------------------------------|---------------------------|
| 1) Wenig Vorlauf unter 120°, | 3) 6 g Fraktion 130—136°, |
| 2) 14 g Hauptfraktion 120—130°, | 4) 8 g Fraktion 136—150°, |
- Rückstand 13 g zähes rötlich-braunes Öl.

9) Nitrierung: Die Fraktionen 2) und 3) wurden jede für sich unter denselben Bedingungen wie in Versuch III nitriert.

Aus den Nitrierungsprodukten der Fraktion 2) erhält man durch direkte Krystallisation 4—5 g Dinitro-trimethyl-benzylaceton, das meist etwas tiefer schmilzt als das aus Versuch III erhaltene Produkt. Die Mutterlaugen werden aus Benzollösung durch eine Säule von Aluminiumoxyd filtriert. Festgehalten werden stark gefärbte Teile, der Dinitrokörper geht bei genügendem Durchwaschen vollständig ins Filtrat. Aus diesem lassen sich durch Umkrystallisieren aus Methanol noch 0.5—1 g Dinitrokörper isolieren.

Die Nitrierungsprodukte der Fraktion 3) sind direkt überhaupt nicht zur Krystallisation zu bringen. Nach Abtrennung eines Teiles der Verunreinigungen durch Filtration durch Aluminiumoxyd krystallisierten 0.5—1 g aus.

Nach mehrwöchentlichem Stehenlassen scheiden alle Mutterlaugen langsam noch krystallisierten Dinitrokörper aus. Die erhaltenen Produkte mußten alle mehrfach umkrystallisiert werden, in den Mutterlaugen verblieben dann noch tiefer schmelzende Nitrokörper, die wir nicht näher untersuchten. Alle über 130° schmelzenden Krystallisate lassen sich in guter Ausbeute wie in Versuch IV zum Diamin reduzieren.

Beim Nitrieren der Fraktion 4 aus Versuch VIII konnten wir keinen krystallisierten Dinitrokörper isolieren.

10) 2-Cetyl-2.5.7.8-tetramethyl-6-oxy-chroman (Iso- α -tokopherol): 1.46 g getrocknete Magnesiumspäne werden mit 10 ccm absol. Äther überschichtet und 1 g Cetyl bromid, in 5 ccm Äther gelöst, zugegeben. Wenn die Reaktion nicht mit einem Körnchen Jod in Gang gebracht werden kann, gibt man 2 Tropfen Methyljodid zu. Nachdem die Reaktion eingesetzt hat, wartet man noch etwa 2 Min. und beginnt dann langsam 14 g Cetylchlorid in 50 ccm Äther eintropfen zu lassen, wobei, nötigenfalls durch gelindes Erwärmen, immer für ein gleichmäßiges Fortschreiten der Reaktion Sorge getragen wird. Man läßt die Mischung zuletzt noch 1 Stde. sieden, gießt dann vom nicht aufgelösten Magnesium ab (etwa 10%) und verdünnt die

Grignard-Lösung mit etwa 60 ccm Benzol. Alle Operationen werden unter Stickstoff durchgeführt. Dann läßt man eine Lösung von 2.2 g des Keto-hydrochinons aus Versuch VI in je 50 ccm Äther und Benzol langsam in die siedende Grignard-Lösung einfließen. Nach 1-stdg. Sieden destilliert man die Hauptmenge des Äthers ab und kocht weitere 4 Stdn. am Rückflußkühler. Nach beendeter Umsetzung wird die Reaktionslösung mit Eis-Salzsäure zersetzt; die organischen Teile werden mit Äther extrahiert, die Lösung getrocknet, im Vak. eingedampft und der Rückstand in etwa 150 ccm Eisessig aufgenommen. Der dabei auskrystallisierende Kohlenwasserstoff $C_{32}H_{66}$ wird abfiltriert. Die Lösung wird dann mit etwas Zinkstaub versetzt und zum Sieden erhitzt. Wenn sie völlig farblos geworden ist, wird eine Lösung von 20 g *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ccm Eisessig zugesetzt und weiter 1 Stde. am Rückflußkühler gekocht. (Ebensogut kann der Ringschluß unter Zusatz von Zinkstaub mit Bromwasserstoffsäure durchgeführt werden.) Sodann gießt man in Wasser, extrahiert mit peroxydfreiem Äther, wäscht diesen mit Natriumbicarbonatlösung, trocknet und dampft im Vak. ein. Der Rückstand wird noch 2-mal mit Benzol eingedampft, dann in 200 ccm Benzol aufgenommen und unter Kühlung Cyansäuregas aus etwa 10 g Cyanursäure im trocknen Kohlendioxydstrom eingeleitet. Nach 5-tägig. Stehenlassen im Eisschrank filtriert man vom Niederschlag ab, dampft den benzollöslichen Teil völlig zur Trockne, nimmt erneut in wenig Benzol auf und filtriert durch eine Säule von Aluminiumoxyd (Merck, standartisiert nach Brockmann) von 15 cm Höhe und 2 cm Durchmesser, worauf man mit 1 l Benzin-Benzol-Gemisch (1:1) nachwäscht.

Wir haben die Säule nach der Behandlung in 5 gleiche Schichten eingeteilt und diese getrennt mit Äther-Alkohol (1:1) eluiert. Die beiden obersten Schichten, die ganz schwach gelblich gefärbt sind, enthalten alles Iso- α -tokopheryl-allophanat. Dieses schmilzt zunächst bei 140—160°, durch mehrfaches Umlösen aus Methanol und Aceton steigt der Schmp. auf 174—175°. In Petroläther und Benzol ist es bei Zimmertemperatur leicht löslich und kann von u. U. beigemengtem, schwerlöslichem Allophanat des Cetylalkohols abgetrennt werden. Das Iso- α -tokopheryl-allophanat ist in weniger reinem Zustande ein mikrokristallines weißes Pulver, das sich aus Methanol genau wie das α -Tokopheryl-allophanat beim Stehenlassen im Eisschrank in dünner Schicht an der Gefäßwand abscheidet. Nach einigen Umkrystallisationen erhält man schließlich kugelige Gebilde mit deutlich kristalliner Struktur und zuletzt einzelne Nadeln. U.V.-Absorptionsmaximum liegt bei 280 m μ , $\epsilon = 1740$. Ausb. 0.3—0.5 g.

4.442, 4.115 mg Sbst.: 11.690, 10.840 mg CO_2 , 4.050, 3.710 mg H_2O . — 4.167, 2.195 mg Sbst.: 0.198, 0.098 ccm N (23°, 24.5°, 759, 763 mm).

$C_{31}H_{52}N_2O_4$. Ber. C 72.03, H 10.15, N 5.42.
Gef. „ 71.77, 71.84, „ 10.06, 10.09, „ 5.47, 5.14.

In den 3 unteren Schichten ist nur sehr wenig von 70—80° schmelzendes Allophanat enthalten, durch Umkrystallisieren der Allophanate aus der 3. Schicht läßt sich mitunter noch etwas Iso- α -tokopheryl-allophanat gewinnen, dessen Schmelzpunkt aber schwer über 140° zu bringen ist und dessen Kohlenstoffgehalt immer etwas zu klein bleibt. Die niedrig schmelzenden Allophanate erreichen nach mehrfachem Umkrystallisieren den Schmp. 93°. Nach den Ergebnissen der Elementaranalyse handelt es sich um das Urethan des Cetylalkohols. Es krystallisiert in feinen weichen Nadeln.

5.083 mg Sbst.: 13.330 mg CO₂, 5.630 mg H₂O. — 3.359 mg Sbst.: 0.149 ccm N (24°, 751 mm).

C₁₇H₂₅NO₃. Ber. C 71.51, H 12.36, N 4.98. Gef. C 71.52, H 12.49, N 5.04.

Das Allophanat des Cetylalkohols bleibt, wenn es in nennenswerten Mengen vorhanden ist, in den bez unlöslichen Rückständen der Allophanierung, aus denen es mit heißem Äthanol herausgelöst und umkrystallisiert werden kann. Es krystallisiert in schönen Nadeln vom Schmp. 153°.

2.893 mg Sbst.: 6.940 mg CO₂, 2.810 mg H₂O. — 2.776 mg Sbst.: 0.206 ccm N (21°, 760 mm).

C₁₈H₃₆N₂O₃. Ber. C 65.79, H 11.05, N 8.53. Gef. C 65.42, H 10.87, N 8.66.

114. Walter John u. Franz H. Rathmann: *Synthesen von Chromanderivaten mit dem Ringsystem des α-Tokopherols*, V. Mitteil.: *Synthese des Iso-α-tokopherols aus Pseudocumohydrochinon-mono-methyläther**).

[Aus d. Allgem. chem. Universitätslaborat. Göttingen.]

(Eingegangen am 8. April 1941.)

In der II. Mitteilung dieser Reihe¹⁾ beschrieben wir die Einführung einer Ketobutyl-Seitenkette in Pseudocumohydrochinon-dialkyläther. Die Keto-Gruppe der Seitenkette wurde dann mit Grignard-Verbindungen zur Umsetzung gebracht, und aus dem entstandenen tertiären Carbinol sollte nun unter gleichzeitiger Abspaltung der Äthergruppen durch Ringschluß das Chromanringsystem mit einer Seitenkette an C₂ hergestellt werden. Im einfachsten Falle, mit einer C₂-Methylgruppe, ließ sich unsere Absicht verwirklichen; unser eigentliches Vorhaben jedoch, auf diesem Wege tokopherol-ähnlich substituierte Chromanderivate mit längeren Seitenketten aufzubauen, scheiterte an der außerordentlich schweren Abspaltbarkeit der Äthergruppen.

Auch einige seitdem weiter unternommene Versuche, die Verätherung des Pseudocumohydrochinons mit solchen Gruppen vorzunehmen, die sich leichter wieder abspalten lassen würden, haben bisher zu keinen befriedigenden Ergebnissen geführt. Von einer Beschreibung dieser Versuche sei abgesehen, da inzwischen L. I. Smith und Mitarbeiter²⁾ eine Reihe solcher Versuche beschrieben haben, die sie in derselben Absicht wie wir durchgeführt haben, u. die zum Teil mit unseren Versuchen identisch sind. Auch Smith ist es in Übereinstimmung mit unseren Erfahrungen bisher nicht gelungen, einen für die beabsichtigten Zwecke geeigneten Äther zu finden; er beschließt daher seine Versuche mit der Feststellung: „It appeared, then, that any synthesis in which the hydroxyl groups were protected as ether groups was attended with so much difficulty as to be impracticable, —“³⁾.

*) IV. Mitteil., s. vorangehende Arbeit.

¹⁾ John u. Günther, B. **72**, 1649 [1939].

²⁾ Smith, Ungnade, Opie, Prichard, Carlin u. Kaiser, Journ. org. Chemistry **4**, 323 [1939].

³⁾ Nach Abschluß dieser Arbeit erhielten wir Kenntnis von einer neueren Arbeit von Smith, Ungnade u. Irwin, Journ. Amer. chem. Soc. **62**, 142 [1940], nach der es den Autoren gelungen ist, mit überschüssigem Grignard-Reagens wenigstens eine teilweise Ätherspaltung zu erzielen, die indessen nur qualitativ nachweisbar war.