

Die früher von uns beobachtete Tatsache, dass Cafestol-acetat mit m-Dinitrobenzol keine Farbreaktion ergibt, stimmt mit dem beim Furfurol erhobenen Befund¹⁾ überein.

Die Analysen wurden teils in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel*, teils im Mikrolaboratorium der E.T.H., Zürich, unter der Leitung von Hrn. *Gubser*, ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.

83. Zur Einführung von Allylresten in aromatische Verbindungen

von P. Karrer und E. Schick.

(19. III. 43.)

Die Einführung von Alkylresten mittelst Alkylhalogeniden in aromatische Verbindungen von Phenolcharakter wurde wohl zuerst bei solchen mehrwertigen Phenolen beobachtet, die infolge ihrer besonderen Konstitution tautomer reagieren, so beim Resorein, Orcin, Phloroglucin. Diese Kohlenstoff-Alkylierungen haben insbesondere *Herzig* und *Zeisel*²⁾ einem eingehenden Studium unterworfen, wobei in allen Fällen das Phenol als Phenolat zur Anwendung kam. Auch die Alkylierungen des Anthranols und Oxanthrols³⁾ sind von ähnlicher Art.

Später hat dann *L. Claisen*⁴⁾ in einer sorgfältigen und breit angelegten Arbeit den Einfluss der chemischen Konstitution der Phenolkomponente einerseits, des verwendeten Halogenalkyls andererseits auf den Reaktionsverlauf untersucht und festzustellen versucht, welche Voraussetzungen erfüllt sein müssen, damit die C-Alkylierung der Phenolate gegenüber der O-Alkylierung begünstigt wird. Dabei fand er, dass

1. die Halogenkomponente sehr reaktionsfähig sein muss; besonders geeignet erwiesen sich für Kohlenstoff-Alkylierungen Allyl-, γ,γ -Dimethyl-allyl-, Benzyl- und auch Cinnamyl-halogenide, also Verbindungen, in denen die Halogenatome unter dem Einfluss benachbarter Kohlenstoffdoppelbindungen gelockert sind;

2. der Eintritt des aliphatischen Restes an ein C-Atom des Benzolkerns stark begünstigt wird, wenn der Umsatz in nicht dissoziierenden Lösungsmitteln (Benzol etc.) erfolgt;

¹⁾ *M. Péronnet* und *R. Truhaut*, J. Pharmac. Chim. [8] **18**, 339 (1933).

²⁾ Literatur bei *L. Claisen*, A. **442**, 211 (1925).

³⁾ *K. H. Meyer*, A. **379**, 47 (1911); *K. H. Meyer* und *Schlösser*, A. **420**, 126 (1920).

⁴⁾ *Claisen*, A. **442**, 210 (1925).

3. mit zunehmender Grösse und Verzweigung des aliphatischen Alkyls die Neigung zum Eintritt in den Kern stetig abnimmt.

Weiterhin stellte *Claisen* in der erwähnten Abhandlung fest, dass auch bei der Einwirkung von Homologen des Allylbromids auf freies Phenol (also nicht Phenolat) eine heftige Reaktion unter Bromwasserstoffbildung vor sich geht. Er sagt hierüber¹⁾:

„Auffallenderweise wirkt das α,γ -Dimethyl-allylbromid auch auf Phenol allein unter beträchtlicher Erhitzung und Abspaltung von Bromwasserstoff ein. Ebenso verhalten sich manche andere Homologe und Analoge des Allylbromids, z. B. $\gamma\gamma$ -Dimethyl-allylbromid, γ,γ,β -Trimethyl-allylbromid und Cinnamylbromid, während Allylbromid selbst ganz wirkungslos ist. Vielleicht kann aus dieser Wärmetönung (gemessen an ein und demselben Phenol) ein Mass für die Haftfestigkeit des Broms in den ungesättigten Bromiden gewonnen werden. Andererseits aber ist diese Reaktionsfähigkeit mit den genannten Bromiden nicht allen Phenolen eigen: stark oder ziemlich stark tritt die Erhitzung mit Phenol, o-Kresol, p-Kresol, as. m-Xylenol, p-Chlor- und p-Bromphenol ein, erheblich schwächer mit Carvacrol, Thymol und α -Naphthol, gar nicht mit Guajacol, Eugenol, Hydrochinon und dessen Monomethyläther, β -Naphthol, o-Nitro- und o,p-Dichlorphenol. Jedenfalls handelt es sich um eine direkte Kohlenstoffkondensation (nicht Ätherbildung), deren näherer Verlauf noch festzustellen bleibt.“

Hydrochinon ist das einzige zweiwertige Phenol, das in diesem Zusammenhang Erwähnung findet.

Dies war ungefähr der Stand unserer Kenntnisse über die C-Alkylierung von Phenolen vor der Durchführung der bekannten Tocopherol-Synthese²⁾ aus Trimethyl-hydrochinon und Phitylbromid bei Gegenwart von etwas Zinkchlorid. Wenn auch die Arbeitsbedingungen hier, namentlich bezüglich der Verwendung von Zinkchlorid als Katalysator, etwas anders liegen als bei *Claisen*, so bleibt der glatte Verlauf dieser Reaktion doch überraschend, wenn man an die vorerwähnten Erfahrungen von *Claisen* denkt, sein negatives Ergebnis mit Hydrochinon und seine Auffassung, dass mit zunehmender Grösse und Verzweigung des Alkyls die Neigung zum Eintritt in den Kern abnimmt.

Wir selbst haben später feststellen können, dass nicht nur Trimethyl-hydrochinon, sondern auch die 3 isomeren Dimethyl-hydrochinone und Monomethyl-hydrochinon mit Phitylbromid zu „Tocolen“ zusammentreten können³⁾, die in ihrer Konstitution dem α -Tocopherol entsprechen. Aber die Ausbeuten an den genannten Kondensationsverbindungen nehmen mit der Zahl der Alkylgruppen im Hydrochinonkern ab.

Es schien uns nun von Interesse, auch C-Methyl-derivate des Brenzcatechins und Resoreins auf ihre Fähigkeit, mit Allylhalogeniden zu Chroman- oder Cumaranderivaten zusammenzutreten, zu prüfen. Dabei sollten im wesentlichen die Bedingungen der Tocopherolsynthese eingehalten werden, d. h. wir arbeiteten mit den freien

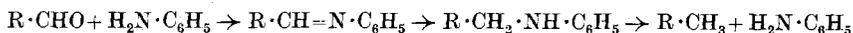
¹⁾ A. 442, 226 (Fussnote) (1925).

²⁾ Helv. 21, 520 (1938).

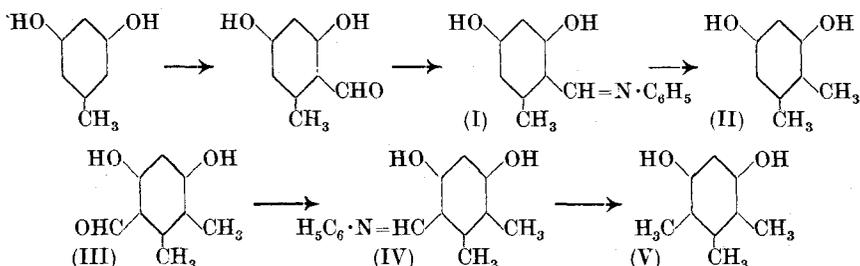
³⁾ Helv. 21, 80, 1234 (1938); 22, 260, 661 (1939).

Phenolen in Benzol oder Ligroin als Lösungsmittel und Zinkchlorid als Katalysator.

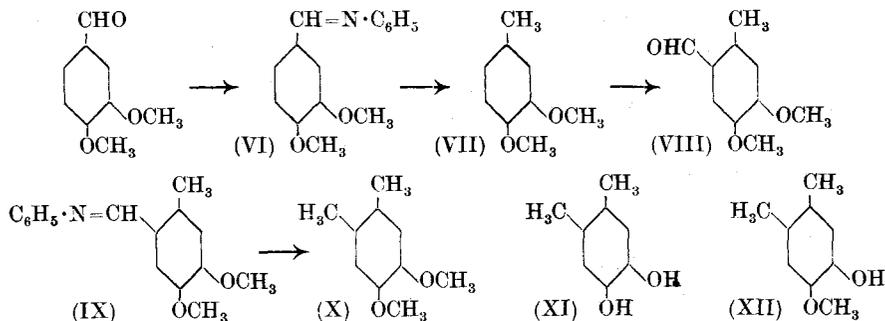
Dimethyl- und namentlich Trimethyl-derivate der zweiwertigen Phenole sind nicht ganz leicht zugänglich. In einigen Fällen sind wir so vorgegangen, dass wir in die Phenole zunächst Aldehydgruppen einföhrten, hierauf aus den Aldehyden und Anilin die *Schiff'schen* Basen darstellten und diese katalytisch reduzierten, wobei über das betreffende Benzylaminderivat als Zwischenprodukt Reduktion zum Methyl-derivat stattfindet:



In dieser Weise haben wir, ausgehend vom Orcin, 4,5-Dimethyl-resorcin (II) und 4,5,6-Trimethyl-resorcin (V) hergestellt:

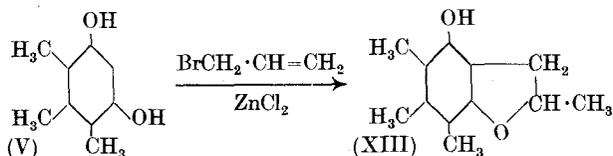


Aus Veratrumaldehyd wurden in analoger Art 4-Methyl-veratrol (VII), 4,5-Dimethyl-veratrol (X) und aus letzterem durch Verseifung 4,5-Dimethyl-brenzcatechin (XI) gewonnen; aus 4,5-Dimethyl-brenzcatechin stellten wir durch partielle Methylierung mit Diazomethan 4,5-Dimethyl-guajacol (XII) her:

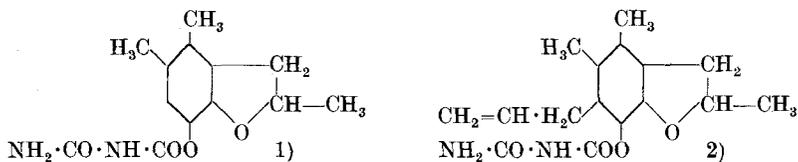


Bei den Versuchen, in diese durch Methylgruppen substituierten Resorcin- und Brenzcatechinderivate nach dem Vorbild der Tocopherolsynthese einen ungesättigten Kohlenwasserstoffrest einzuföhren, bedienten wir uns des Allylbromids. Die Ergebnisse waren aber in allen Fällen unbefriedigend. Aus 4,5,6-Trimethyl-resorcin, Allylbromid und Zinkchlorid entstand in sehr geringen Mengen eine Verbindung, die anscheinend das Cumaran der Formel XIII ist;

die Ausbeute war aber viel zu schlecht, um eine eingehendere Untersuchung der Substanz zu erlauben.



Aus 4,5-Dimethyl-guajacol (XII) und Allylbromid konnten wir bei Verwendung von Zinkchlorid und Aluminiumchlorid als Katalysator überhaupt keine Cumaran-Verbindungen erhalten. 4,5-Dimethylbrenzcatechin ergab dagegen in mässiger Ausbeute ein Reaktionsprodukt, von dem sich ein krystallisiertes Allophanat darstellen liess. Dieses erwies sich indessen nicht als einheitlich, sondern war wahrscheinlich ein Gemisch der beiden Verbindungen 1) und 2), von dem sich schliesslich 2) analysenrein abtrennen liess.



Diese Versuche zeigen, dass unter den zweiwertigen Phenolen die Methylsubstitutionsprodukte des Hydrochinons bezüglich Reaktionsfähigkeit mit Allylhalogeniden eine bevorzugte Stellung einnehmen und dass sich entsprechende C-Methyl-derivate des Resorcins und Brenzcatechins mit Allylhalogeniden und Zinkchlorid als Katalysator nicht oder nur in geringem Umfang zu Cumaran- bzw. Chroman-derivaten umzusetzen vermögen.

Experimenteller Teil.

4,5-Dimethyl-resorcin (Formel II).

Als Ausgangsprodukt diente Orcylaldehyd-anilid (I), das von *Tiemann* und *Helkenberg* beschrieben worden ist¹⁾. Der von den genannten Autoren angegebene Schmelzpunkt $125-126^\circ$ ist etwas zu tief; wir finden für die reine Substanz Smp. $130-132^\circ$.

Zur Reduktion wurden 15,0 g des Orcylaldehyd-anilids in 150 cm³ reinem Aceton gelöst und mit einem auf Kohle „Norit supra“ niedergeschlagenen Palladiumkatalysator, der 170 mg Palladium enthielt, im Nickelautoklaven bei 20 Atmosphären Wasserstoffdruck bei $117-120^\circ$ 5 Stunden reduziert. Das Reaktionsgemisch blieb über Nacht noch unter Wasserstoffdruck stehen, wurde hierauf filtriert, das Filtrat durch Einengen vom Aceton befreit, mit Salzsäure

¹⁾ B. 12, 1002 (1897).

schwach kongosauer gemacht und wiederholt ausgeäthert. Nach dem Verdunsten der Ätherlösung blieb das rohe 4,5-Dimethyl-resorcin als Öl zurück, das in der Kälte krystallin erstarrte. Wir haben es zur Reinigung zuerst in Äther gelöst und mit Petroläther wieder ausgefällt. Es haftet ihm immer noch eine schwer abtrennbare, rote Verunreinigung an, die sich aber durch Sublimation im Vakuum leicht beseitigen liess. Ausbeute 5,6 g reines 4,5-Dimethyl-resorcin, d. h. 61,7% der Theorie.

Die Verbindung schmilzt bei 134—135^o, ist leicht löslich in Äther, heissem Wasser und heissem Benzol, schwer löslich in Ligroin, kaltem Benzol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff und kaltem Wasser.

| | | |
|------------------|--------------|---------|
| $C_8H_{10}O_2$. | Ber. C 69,51 | H 7,28% |
| | Gef. „ 69,24 | „ 7,26% |

2,4-Dioxy-5,6-dimethyl-benzaldehyd (Formel III).

Diese Verbindung haben vor kurzem *Butenandt* und *Stodola*¹⁾ beschrieben. Da unsere Arbeitsweise etwas von der früheren abweicht, führen wir sie im folgenden an. Man gab zu einer Lösung von 10,0 g Dimethyl-resorcin in 75 cm³ wasserfreiem Äther 20 cm³ wasserfreie Blausäure und leitete in die Mischung bei Zimmertemperatur trockenes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung. Dabei scheidet sich das Imidchlorid aus. Nach 20 Stunden giesst man die überstehende Flüssigkeit ab und zersetzt das krystallisierte Imidchlorid durch vorsichtige Zugabe von 150 cm³ kaltem Wasser; dabei ist starke Kühlung notwendig. Die Lösung wird hierauf 30 Minuten gekocht. Beim Abkühlen krystallisiert der 2,4-Dioxy-5,6-dimethyl-benzaldehyd aus. Er bildet nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Methanol schwach gelbe Prismen. Smp. 196^o. Ausbeute 8,1 g = 67% der Theorie.

4,5,6-Trimethyl-resorcin (Formel V).

Zur Darstellung des 2,4-Dioxy-5,6-dimethyl-benzaldehyd-anilids werden 7,5 g des Aldehyds in 25 cm³ heissem, absolutem Alkohol mit 8,0 g Anilin vermischt und 5 bis 10 Minuten auf dem siedenden Wasserbad gehalten. Dann gibt man zu der heissen Lösung so viel Wasser, bis das entstandene Anilid auszukrystallisieren beginnt. Umkrystallisation aus verdünntem Äthanol. Smp. 188^o. Ausbeute 9,0 g = 82% der Theorie.

| | | |
|--------------------|-------------|--------------|
| $C_{15}H_{15}O_2N$ | Ber. N 5,82 | Gef. N 6,04% |
|--------------------|-------------|--------------|

Die Hydrierung des 2,4-Dioxy-5,6-dimethyl-benzaldehyd-anilids mit Palladiumkatalysator wird in gleicher Weise ausgeführt, wie wir dies oben für die Reduktion des Orcylaldehyd-anilids beschrieben haben. Ausbeute 3,2 g 4,5,6-Trimethyl-resorcin aus 9,0 g Anilid, d. h. 57% der Theorie. Smp. 163^o.

¹⁾ A. 539, 40 (1939).

Versuche zur Kondensation von 4,5-Dimethyl-resorcin und 4,5,6-Trimethyl-resorcin mit Allylbromid.

Diese Versuche haben wir in ähnlicher Weise wie die Kondensation von Trimethyl-hydrochinon mit Phitylbromid zu *d, l*- α -Tocopherol¹⁾ und mit Allylbromid zu 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxycumaran²⁾ ausgeführt. Als Lösungsmittel diente Benzol, als Katalysator Zinkchlorid. In der Wärme reagierten die Mischungen unter starker Bromwasserstoffentwicklung. Nach der Zersetzung der Reaktionsmasse mit Wasser zog man mit Äther aus, trennte die ätherlöslichen Anteile in solche, die sich in verdünnter wässriger Lauge lösten und in Neutralprodukte. Aus diesen beiden Fraktionen versuchten wir sowohl durch chromatographische Reinigung wie durch Herstellung von Allophanaten einheitliche Reaktionsprodukte abzutrennen. Aus dem Umsatz mit Dimethyl-resorcin gelang es uns indessen nicht, eine definierte Verbindung zu isolieren, und aus Trimethyl-resorcin und Allylbromid wurden nur Spuren einer kristallisierten Substanz erhalten, die bei 120–121° schmolz und nach der Analyse ein Tetramethyl-oxy-cumaran hätte sein können. Zur genaueren Untersuchung reichte die Substanzmenge nicht aus.

Homoveratrol (Formel VII).

Veratrumaldehyd-anil, eine Verbindung, die bereits *Noelting*³⁾ beschrieben hat, wurde aus den Komponenten Veratrumaldehyd und Anilin in alkoholischer Lösung dargestellt. Ausbeute 97%. Smp. 80–81°. Farblose, glänzende Blättchen.

Die Hydrierung des Veratrumaldehyd-anils zum Homoveratrol führten wir in äthylalkoholischer Lösung mit dem Kohle-Palladiumkatalysator bei 15–18 Atmosphären Wasserstoffdruck und 120° im Nickelautoklaven aus. Hydrierungszeit 8 Stunden. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Verdampfen des Lösungsmittels nahm man den Rückstand mit verdünnter Salzsäure und Äther auf, vertrieb aus der ätherischen Schicht das Lösungsmittel und destillierte den Rückstand unter 11 mm Druck. Dabei ging das gebildete Homoveratrol bei 103–105° konstant über. Ausbeute 72% der Theorie. Smp. 21–22°.

6-Methyl-veratrumaldehyd (Formel VIII).

Diesen Aldehyd, den schon *Perkin*⁴⁾ und *Gattermann*⁵⁾ beschrieben haben, stellten wir aus Homoveratrol mit Blausäure in Benzollösung und Aluminiumchlorid als Katalysator her. Ausbeute 80% der Theorie. Smp. 75°.

¹⁾ Helv. **21**, 520 (1938).

²⁾ Helv. **21**, 939 (1938).

³⁾ Ann. chim. [8] **19**, 535, 538 (1910).

⁴⁾ Soc. **89**, 1650 (1906).

⁵⁾ A. **357**, 321, 322, 370 (1907).

Das bisher noch nicht dargestellte 6-Methyl-veratrumaldehyd-anil erhält man aus den Komponenten (52 g Aldehyd, 31 g Anilin) in Alkohol (150 cm³) durch viertelstündiges Kochen am Rückflusskühler. Nach dem Verdünnen mit Wasser krystallisiert das Anil aus. Nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol bildet es farblose Nadeln. Smp. 92,5—93,5°. Ausbeute 67,8 g = 92,1 % der Theorie.

4,5-Dimethyl-veratrol (Formel X).

Die Hydrierung des 6-Methyl-veratrumaldehyd-anils wurde unter denselben Bedingungen vorgenommen wie die vorbeschriebenen Reduktionen der anderen Anile. Das Reduktionsprodukt haben wir nach der Entfernung des gebildeten Anilins durch Salzsäure aus einem Schwertkolben im Vakuum destilliert. Dabei ging das 4,5-Dimethyl-veratrol unter 13 mm Druck bei 120—121° über und erstarrte in der Vorlage krystallin. Smp. 43—43,5°. Ausbeute 65,5 % der Theorie.

Das 4,5-Dimethyl-veratrol, das in der Literatur bisher nicht beschrieben ist, löst sich leicht in Äther, Äthanol, Petroläther und Benzol; in kaltem Wasser ist es fast unlöslich.

| | | |
|-------------------|--------------|---------|
| $C_{10}H_{14}O_2$ | Ber. C 72,24 | H 8,48% |
| | Gef. „ 72,11 | „ 8,58% |

Versuche, eine Aldehydgruppe in 4,5-Dimethyl-veratrol mit Hilfe von Blausäure, Aluminiumchlorid und Chlorwasserstoff einzuführen, zeitigten negative Ergebnisse. Es wurde stets das Ausgangsmaterial zurückerhalten.

4,5-Dimethyl-brenzcatechin (Formel XI).

Diese Verbindung hat *Diepolder*¹⁾ vor längerer Zeit in kleineren Mengen aus 1,2-Dimethyl-4,5-benzochinon durch Reduktion erhalten. Wir stellten sie durch Verseifen des 4,5-Dimethyl-veratrols mit Bromwasserstoffsäure her.

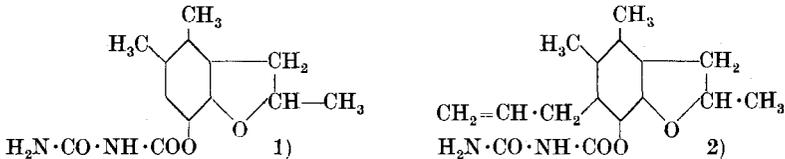
10 g wurden mit 40 cm³ 48-proz. Bromwasserstoffsäure 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann fügte man Wasser hinzu, stumpfte die saure Lösung mit festem Kaliumbicarbonat bis p_H 5—6 ab und ätherte mehrmals aus. Hierauf wurde die Ätherlösung mit 10-proz. wässriger Natronlauge, der etwas Natriumthiosulfat zugesetzt war, durchgeschüttelt, die wässrig-alkalische Phase sofort wieder angesäuert und erneut ausgeäthert. Nach dem Verdampfen des Äthers blieb das rohe 4,5-Dimethyl-brenzcatechin zurück, das wir zur Reinigung im Vakuum sublimierten. Smp. 86—87°. Ausbeute 7,6 g = 91,5 % der Theorie. 4,5-Dimethyl-brenzcatechin löst sich leicht in Wasser, Alkohol und Äther, schwer in Benzol und Petroläther.

¹⁾ B. 42, 2922 (1909); 44, 2501 (1911).

Kondensationsversuch von 4,5-Dimethyl-brenzcatechin mit Allylbromid.

Beim Erwärmen von 4,4 g 4,5-Dimethyl-brenzcatechin in 65 cm³ Benzol mit 4,4 g Allylbromid und 3,2 g wasserfreiem Zinkchlorid (Stickstoffstrom) entwickelte sich Bromwasserstoff. Nach 2 Stunden zersetzte man das Reaktionsgemisch mit Wasser, zog mit Äther aus, schüttelte die Äther-Benzolschicht zur Extraktion saurer Verbindungen mit 2-n. Natronlauge aus und verdampfte das Lösungsmittel. Den öligen Rückstand (3,5 g) versuchten wir in Benzollösung in das Allophanat überzuführen.

Es gelang nach der üblichen Aufarbeitung der Reaktionsmasse, eine aus Methanol krystallisierende Verbindung zu isolieren, die bei ca. 166—169° schmolz. Nach der Analyse handelte es sich indessen noch nicht um ein einheitliches Produkt, sondern wahrscheinlich um eine Mischung der Allophanate 1) und 2).



Durch weiteres wiederholtes Umkrystallisieren gelang es schliesslich, eine Fraktion abzutrennen, deren Zusammensetzung der Formel 2) entsprach.

| | | | |
|--|--------------|--------|---------|
| $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$ | Ber. C 63,15 | H 6,62 | N 9,21% |
| | Gef. „ 63,14 | „ 7,05 | „ 8,90% |

4,5-Dimethyl-guajacol (Formel XII).

Diese Verbindung, die in der Literatur noch nicht beschrieben ist, erhielten wir durch partielle Methylierung des 4,5-Dimethyl-brenzcatechins mit 1 Mol Diazomethan.

Zu der Lösung von 3,8 g 4,5-Dimethyl-brenzcatechin in wenig Äther gab man eine ätherische Lösung von 1,1 Äquivalenten Diazomethan (durch Titration bestimmt). Die Lösung blieb über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und wurde hierauf mit Natronlauge ausgeschüttelt. Den alkalischen Auszug säuerte man sogleich mit Schwefelsäure an und zog ihn mit Äther aus. Der nach dem Verdampfen des Äthers verbliebene Rückstand wurde aus Wasser umkrystallisiert und so in farblosen Krystallen vom Smp. 67—68° erhalten. Die Analyse bestätigte das Vorliegen des 4,5-Dimethyl-guajacols:

| | | | |
|-------------------------------------|--------------|--------|-------------------------|
| $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ | Ber. C 71,00 | H 7,95 | OCH ₃ 20,30% |
| | Gef. „ 71,07 | „ 8,32 | „ 20,18% |

Zürich, Chemisches Institut der Universität.