

Bestimmung des Tachysterins.

Dieses wird erhalten aus der Differenz der Werte: Bestimmung ohne Maleinsäure-anhydrid-Behandlung minus Bestimmung mit Maleinsäure-anhydrid-Behandlung.

Bestimmung der Vitamine D in Öl.

Liegen Vitamin D-Konzentrate vor, welche mindestens $500000 \text{ IED/cm}^3 = 12,5 \text{ mg}$ Vitamin D₂ enthalten, so kann man das Vitamin D direkt ohne vorherige Verseifung bestimmen. Hiefür ist es aber notwendig, den Blindwert des Öles zu ermitteln. Bei niedrigeren Vitamin D-Konzentrationen wird nach den Vorschriften des Schweiz. Lebensmittelbuches verseift und das Vitamin D im Unverseifbaren in der angegebenen Weise ermittelt.

Wissenschaftliche Forschungsabteilung
der Dr. A. Wander A.G. Bern, und Laboratorium für
physikalisch-chemische Biologie der Universität Bern.

43. Über die Reduktion von Diphenyl-tetraketon und von Benzoyl-formoin

(Synthesen in der 1,4-Diphenyl-butan-Reihe III¹⁾)

von Paul Ruggli †, Hans Dahn und Peter Fries.

(21. I. 46.)

Während die Reduktion von vic. Diketonen²⁾ und vic. Triketonen³⁾ bereits ausführlich bearbeitet worden ist, fehlen noch entsprechende Untersuchungen über die Reduktion von vic. Tetraketonen. Um festzustellen, an welcher Ketongruppe die Reaktion einsetzt, unternahmen wir Reduktionsversuche mit dem einfachsten Tetraketon der aromatischen Reihe, dem Diphenyl-tetraketon⁴⁾ (I), dessen mögliche Reduktionsprodukte uns auch in anderem Zusammenhang interessierten.

Das Tetraketon (I) lässt sich aus dem ausführlich untersuchten und einfach zugänglichen Benzoyl-formoin⁵⁾ (II) durch Oxydation mit Salpetersäure leicht darstellen. Wir verwendeten zu den weiteren Versuchen das dabei entstehende Tetraketon-Monohydrat.

Bei Einwirkung von Wasserstoff in Gegenwart von Platin als Katalysator wird das Tetraketon-Hydrat leicht zum Benzoyl-formoin (II) reduziert. Dass die Reduktion an einer der mittleren

¹⁾ II. Mitt. P. Ruggli, P. Zeller, Helv. **28**, 741 (1945).

²⁾ Reduktion von Benzil: J. A. Pearl, W. M. Dehn, Am. Soc. **60**, 57 (1938).

³⁾ Hydrierung von Diphenyl-triketon: L. A. Bigelow, H. G. Rule, W. A. P. Black, Soc. **1935**, 83.

⁴⁾ P. W. Abenius, H. G. Söderbaum, B. **24**, 3034 (1891). Vgl. A. H. Blatt, W. L. Hawkins, Am. Soc. **58**, 1894 (1936).

⁵⁾ P. W. Abenius, H. G. Söderbaum, loc. cit.

Carbonylgruppen einsetzt, steht in Einklang mit der Reduktion von Diphenyl-triketon, die in erster Stufe Dibenzoyl-carbinol



liefert¹⁾.

Setzt man die Hydrierung des Tetraketons nach Aufnahme von 2 H fort, so werden in viel langsamerer Reaktion alle verbliebenen Carbonylgruppen in einer Stufe reduziert und man erhält 1,4-Diphenyl-butantetrol (III). Mit *Raney*-Nickel an Stelle von Platin setzt diese Hydrierung erst oberhalb von 65° ein, geht dann aber rasch unter Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff vor sich. In beiden Fällen lässt sich leicht in 20—25% Ausbeute ein einheitliches Diphenyl-butantetrol vom Smp. 176° isolieren. Der Rest des Reaktionsproduktes besteht aus einem öligen Gemisch von vermutlich stereoisomeren²⁾ Diphenyl-butantetrolen. Es gelang, durch langwierige fraktionierte Krystallisationen aus diesem Gemisch vier weitere Tetrole in sehr geringen Ausbeuten (aus 40 g Ausgangsmaterial nur wenige Zehntelgramm) zu isolieren und, mit einer — durch Materialmangel bedingten — Ausnahme, durch Derivate zu charakterisieren. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst, in der die Tetrole in der Reihenfolge ihrer Schmelzpunkte geordnet sind.

	Tetrol Smp.	Acetat Smp.	Acetonid Smp.
B	249°	252°	89° (Di-ip.)
C	196°	170°	128° (Mono-ip.) ³⁾
E	181°	175°	128° (Mono-ip.) ³⁾
A	176°	121°	232° (Di-ip.)
D	163°		

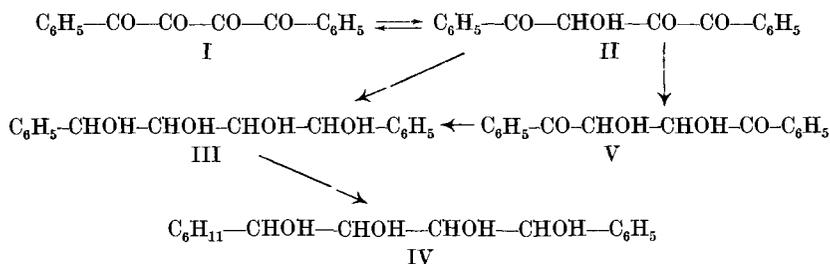
Die so gewonnenen Tetrole sind krystallographisch einheitlich und deutlich voneinander verschieden. Während die Tetrole A, B, C und E auch konstanten Schmelzpunkt aufweisen, kann der wahre Schmelzpunkt des Tetrols D noch um 1—2° höher liegen, da aus Materialmangel nicht bis zur völligen Konstanz des Schmelzpunktes umkrystallisiert werden konnte; immerhin ist auch diese Fraktion einheitlich krystallisiert und in ihrem Krystallhabitus deutlich von den anderen verschieden.

¹⁾ L. A. Bigelow, H. G. Rule, W. A. P. Black, Soc. 1935, 83. P. Ruggli und W. Frey (unveröffentlichte Versuche) haben festgestellt, dass die Hydrierung auch mit *Raney*-Nickel gelingt und leicht an der Stufe des Dibenzoyl-carbinols aufzuhalten ist. Es wurden aber nur 40% an diesem Körper gefunden neben 10% an — durch Umlagerung entstandenen — Phenacyl-benzoat und 30% eines unlöslichen, nicht näher untersuchten Körpers.

²⁾ Bei Diphenyl-butantetrol sind wie bei den Hexiten 6 Stereoisomere möglich, von denen 2 Mesoformen und 4 Racemate sind.

³⁾ Das Gemisch der beiden auch im Habitus verschiedenen Mono-acetonide C und E zeigt deutliche Schmelzpunktserniedrigung.

Wie weit diese 5 Körper auch stereochemisch einheitlich sind, lässt sich nur schwer beurteilen. So ist z. B. vom Hydrobenzoin¹⁾ bekannt, dass das Gemisch der beiden Stereoisomeren einheitlich krystallisiert und scharf und konstant bei 95° schmilzt; erst nach häufigem Umkrystallisieren trennen sich die Isomeren vom Smp. 138° und 119—120°. Für eine so weitgehende Reinigung standen nur bei Tretol A genügende Mengen zur Verfügung; bei ihm blieb der Schmelzpunkt konstant. Für die Einheitlichkeit der anderen sprechen zwar ihre scharf und konstant schmelzenden Derivate; doch genügt dies nicht, um das Vorliegen von Mischkrystallen völlig auszuschliessen, zumal in dieser Reihe die Schmelzpunktserniedrigung von Gemischen (besonders zwischen sehr entfernt schmelzenden Komponenten) ausbleiben kann.



Da das Tetraketone (I) zunächst immer zu Benzoyl-formoin (II) reduziert wird, unternahmen wir die weiteren Reduktionsversuche mit dieser Verbindung. Mit Platin als Katalysator nimmt Benzoyl-formoin noch mehr als 3 Mol Wasserstoff auf. Aus dem Produkt liess sich ein nach der Analyse wasserstoffreicherer Tetra-oxykörper isolieren. Die erhaltenen Daten legen die Annahme nahe, dass einer der Benzolkerne hydriert und 1-Phenyl-4-cyclohexyl-butantetrol (IV) gebildet worden ist. Der Körper konnte durch sein Acetat charakterisiert werden.

Die Einwirkung geringerer Mengen als 3 Mol Wasserstoff auf Benzoyl-formoin führte dagegen nicht zu den erwarteten Zwischenprodukten²⁾. Unterbricht man vor Ende der Hydrierung, so findet man im Produkt nur die entsprechende Menge unumgesetztes Benzoyl-formoin.

Von den als Zwischenprodukten der Hydrierung möglichen Oxyketonen der Diphenyl-butan-Reihe ist ausser Benzoyl-formoin (II) nur eines bekannt: Dibenzoyl-äthylenglykol (V). *Fuson*³⁾ erhielt diesen Körper aus Phenylglyoxal durch eine Pinakonsynthese mittels Magnesium und Magnesiumjodid in einem Benzol-Äther-Gemisch. In wenig guter

¹⁾ *A. Breuer, Th. Zincke, A.* **198**, 152 (1879); *C. Paal, B.* **16**, 637 (1883).

²⁾ Im Gegensatz zu Diphenyl-triketon, bei dem *Bigelow, Rule* und *Black* (loc. cit.) durch Variation der Katalysator- und Wasserstoffmengen verschiedene Zwischenstufen isolieren konnten.

³⁾ *R. C. Fuson, C. H. McBurney, W. E. Holland, Am. Soc.* **61**, 3248 (1939).

Ausbeute entstand hierbei eine Mischung der beiden Stereoisomeren, die er durch fraktionierte Krystallisation trennte. Das niedriger schmelzende Isomere entstand auch aus trans-Dibenzoyl-äthylen durch Hydroxylierung mit Kaliumpermanganat¹⁾ oder Wasserstoffperoxyd-Osmiumtetroxyd in tert. Butanol²⁾. Da bei dieser Reaktion stets Addition der beiden Hydroxyle in cis-Stellung erfolgt³⁾, muss in dieser niedriger schmelzenden Form das Racemat vorliegen. Demgemäss wäre das höher schmelzende Isomere die Mesoform.

Wir versuchten, durch Oxydation des Diphenyl-butantetrols (III) zu Oxyketonen zu gelangen, jedoch ohne Erfolg. Selbst die für die Oxydation von Hexiten usw. zu Zuckern empfohlenen milden Oxydationsmittel griffen entweder die Substanz nicht an (Wasserstoffperoxyd-Eisen(II)-sulfat⁴⁾ oder wirkten, ebenso wie stärkere Oxydationsmittel, spaltend (Bleidioxyd-Salzsäure⁵⁾). Bei der Spaltung wurde (neben unverändertem Ausgangsmaterial) stets nur Benzaldehyd gefasst; dieser Ort der Kettensprengung steht in Einklang mit der *O. Schmidt'schen* Spaltungsregel⁶⁾.

Versuche, eines der gewünschten Oxyketone durch chemische Reduktion von Benzoyl-formoin zu erhalten, wurden zunächst mit Zinkstaub und Eisessig unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Man erhielt ein Gemisch von öligen und harzigen Produkten, aus dem man eine Reihe von krystallisierten Substanzen in kleinen Mengen isolieren konnte; zur Aufklärung ihrer Struktur reichte das Material nicht aus⁷⁾. Diese Schwierigkeit, zu einheitlichen Produkten zu kommen, wird verständlich, wenn man bedenkt, dass Benzoyl-formoin in Wirklichkeit nicht nur in der Oxy-triketon-Struktur vorliegt (II), sondern dass ein tautomeres Gemisch von (II) mit einer Cyclo-halbacetalform (VI) und Endiolformen wie (VII) anzunehmen ist⁸⁾.



Zu einem Zwischenprodukt führte schliesslich die Einwirkung von Magnesium-Magnesiumjodid⁹⁾ auf Benzoyl-formoin. Dieses reagiert zunächst mit der ätherischen Magnesiumjodidlösung unter Abgabe von Jodwasserstoffsäure und Bildung eines intensiv roten, öligen, in Äther unlöslichen Komplexes.

Ähnliche Komplexe bilden sich aus Benzoyl-formoin (II) mit Magnesiumbromid, an der Oberfläche von Aluminiumoxyd oder wasserfreiem Calciumchlorid¹⁰⁾. *Blatt*¹¹⁾ hat

¹⁾ Methode von *F. Straus, A. Rohrbacher*, B. **54**, 69 (1921).

²⁾ Methode von *N. A. Milas, S. Sussman*, Am. Soc. **58**, 1302 (1936).

³⁾ *N. A. Milas, S. Sussman*, loc. cit.; siehe auch *W. Hüchel*, Theoret. Grundlagen, Band I, S. 405 (1940).

⁴⁾ *H. J. Fenton* u. M., Soc. **75**, 1 (1899); *K. Neuberg*, Z. physiol. Ch. **36**, 219 (1902).

⁵⁾ *E. Fischer*, B. **27**, 1528 (1894).

⁶⁾ *O. Schmidt*, Z. physikal. Ch. [A] **159**, 349 (1932); Z. El. Ch. **39**, 969 (1933).

⁷⁾ Diese Körper sind in der Diss. *P. Fries*, Basel 1943, ausführlich beschrieben.

⁸⁾ *A. H. Blatt*, Am. Soc. **58**, 1894 (1936); *P. Karrer* und Mitarbeiter, Helv. **18**, 273, 1140 (1935); **19**, 829 (1936).

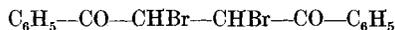
⁹⁾ Methode von *M. Gomberg, W. Bachmann*, Am. Soc. **49**, 241 (1927).

¹⁰⁾ *A. Werner*, B. **41**, 1070 (1908), stellte fest, dass Benzoyl-formoin ein ausgeprägter Beizenfarbstoff ist. ¹¹⁾ Am. Soc. **58**, 1894 (1936).

eine tiefrote Modifikation von Benzoyl-formoin isoliert und ihr Endiolstruktur (wie VII) zugewiesen. Wir vermuten, dass Magnesiumjodid ein Salz oder einen Komplex dieser Endiolform bildet; dieses Salz muss recht beständig sein, da es mit verdünnter Mineralsäure nicht vollständig zu zerlegen ist. Derivate des Benzoyl-formoins, in denen die Ringformel (VI) festgelegt ist, geben keine Spur von Rotfärbung. Im Fall des Ring-Äthyläthers des Benzoyl-formoins¹⁾ konnte deutlich verfolgt werden, wie die Färbung der Lösung mit der Verseifung der Äthergruppe parallel ging.

Behandelt man den Niederschlag aus Benzoyl-formoin und Magnesiumjodid mit Magnesium, so lassen sich nach Zersetzung des Komplexes mit Säuren neben viel Ausgangsmaterial farblose Krystallblättchen (bis zu 20% d. Th.) isolieren, die sich als die höher schmelzende Form (meso) von Dibenzoyl-äthylenglykol (V) erweisen. Bei längerer und stärkerer Einwirkung des Reduktionsmittels bilden sich durch Überreaktion undefinierte Öle; daher muss man immer auf einen grossen Überschuss an Ausgangsmaterial achten, was die Aufarbeitung beträchtlich erschwert.

Wir versuchten noch, auf einfacherem Wege zu diesem meso-Dibenzoyl-äthylenglykol (V) zu gelangen. Oxydationsversuche mit cis-Dibenzoyl-äthylen gaben jedoch keine befriedigenden Resultate. Versuche, im Dibrom-dibenzoyl-äthan



Halogen durch Gruppen wie --OH , --OCH_3 , --OCOCH_3 zu ersetzen, waren schon von Lutz²⁾ ausgeführt worden. Durch Wasserabspaltung entstand hierbei regelmässig das Diphenyl-butan-trion-enol bzw. seine Derivate. Das gleiche ergab sich, wenn man von Dibenzoyl-äthylenoxyd ausging²⁾. Diese Wasserabspaltung muss indessen schon in statu nascendi vor sich gehen; denn das fertige Dibenzoyl-äthylenglykol ist gegen Dehydratisierungsversuche relativ beständig. Wir versuchten, die Synthese des Glykols (V) aus Diacetyl-weinsäure-anhydrid³⁾ und Benzol mit Aluminiumchlorid zu erreichen; dabei trat weitgehende Verharzung ein. Neben Acetophenon wurde eine Säure vom Smp. 148—149° isoliert, die indessen nicht die zu erwartende Benzoyl-diacetoxy-propionsäure war.

Schliesslich wurde noch die Hydrierung von Dibenzoyl-glykol zu Diphenyl-butantetrol (III) durchgeführt. Da hier die sterische Konfiguration von 2 Kohlenstoffatomen festgelegt ist, konnte man hoffen, zu weniger komplizierten Gemischen zu gelangen als bei der Hydrierung von Benzoyl-formoin (II). Indessen zeigte sich, dass auch bei dieser Reaktion nur etwa 12% d. Th. an Tetrol A zu isolieren waren; der Rest war ein öliges Gemisch, das aus Mangel an Material nicht fraktioniert wurde. Zwischenprodukte liessen sich auch hier nicht fassen; der Wasserstoffverbrauch blieb bis zur Aufnahme von 2 Mol völlig gleichförmig. Immerhin gestattet diese Reaktion eine erste sterische Zuordnung des Tetrols A, dessen beide inneren Kohlenstoffatome wie das Ausgangsmaterial meso-Konfiguration besitzen dürften.

¹⁾ P. W. Abenius, H. G. Söderbaum, B. **25**, 3471 (1891).

²⁾ R. E. Lutz, F. N. Wilder, C. J. Parrish, Am. Soc. **56**, 1980 (1934).

³⁾ A. Wohl, C. Österlin, B. **34**, 1144 (1901).

Experimenteller Teil.**Benzoyl-formoin (II)¹⁾**

Phenyl-glyoxal wurde nach *Riley* und *Gray*²⁾ aus Acetophenon und Selenioxyd in Dioxan dargestellt³⁾. Die Formoin-kondensation⁴⁾ verlief in 50-proz. wässrigem Alkohol mit 85–90% Ausbeute.

Diacetat⁵⁾. Zur Acetylierung von Benzoyl-formoin empfiehlt sich Stehenlassen mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur. Ausbeute fast quantitativ. Smp. 158–159° (aus Alkohol umkrystallisiert).

Di-p-nitrobenzoat. 0,6 g Benzoyl-formoin werden in 10 cm³ Pyridin gelöst und mit 0,95 g (2 Mol) p-Nitro-benzoylchlorid 4 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Erkalten saugt man die ausgefallenen Krystalle ab und krystallisiert sie aus wenig Alkohol um: 0,8 g hellgelbe Nadeln vom Smp. 119–120°.

3,673 mg Subst. gaben 8,542 mg CO₂ und 0,982 mg H₂O
 5,108 mg Subst. gaben 0,230 cm³ N₂ (13,1°; 734 mm)
 C₃₀H₁₈O₁₀N₂ Ber. C 63,60 H 3,18 N 4,95%
 Gef. „ 63,43 „ 2,99 „ 5,19%

Diphenyl-tetraketon (I)⁶⁾

2 g Benzoyl-formoin werden mit 10 cm³ konz. Salpetersäure (d = 1,4) 2 Stunden bei Zimmertemperatur auf der Maschine geschüttelt. Das abgeschiedene gelbe Tetraketon-Hydrat wird abgesaugt und mit Wasser und Hydrogencarbonatlösung gewaschen; Smp. 83–87°, Ausbeute 2 g.

Di-chinoxalin. 0,5 g Diphenyl-tetraketon-Hydrat werden in 15 cm³ Alkohol mit 0,4 g o-Phenylendiamin 45 Minuten gekocht. Beim Eindunsten scheiden sich 0,65 g hellgelbe Prismen ab, die aus 60 cm³ Alkohol umkrystallisiert bei 214–215° schmelzen.

3,094 mg Subst. gaben 9,277 mg CO₂ und 1,320 mg H₂O
 5,995 mg Subst. gaben 0,719 cm³ N₂ (17°, 744 mm)
 C₂₈H₁₈N₄ Ber. C 81,95 H 4,39 N 13,66%
 Gef. „ 81,77 „ 4,74 „ 13,82%

Katalytische Hydrierung von Diphenyl-tetraketon (I).

Mit 1 Mol Wasserstoff. 2 g Tetraketon-Hydrat wurden in 20 cm³ Alkohol gelöst, mit 0,1 g Platinoxid versetzt und bei Zimmertemperatur hydriert. Nach 30 Minuten waren 204 cm³ Wasserstoff (19°, 730 mm) aufgenommen (= 1 Mol). Nach Trennung vom Katalysator und Auskochen desselben mit 20 cm³ Alkohol wurden aus den vereinigten Alkohollösungen durch Einengen 0,6 g Benzoyl-formoin (II) krystallisiert erhalten. Aus den Mutterlaugen konnten durch Acetylierung noch 1,25 g Diacetyl-benzoyl-formoin, entsprechend 0,95 g Formoin, gewonnen werden. Gesamtausbeute 82%.

Mit 4 Mol Wasserstoff. 1 g Tetraketon-Hydrat wurde in 20 cm³ Alkohol mit 0,05 g Platinoxid und Wasserstoff bei Zimmertemperatur hydriert. Nach Aufnahme des ersten Mols verlangsamte sich die Reaktion deutlich; erst nach 8 Stunden waren die für

1) *P. W. Abenius, H. G. Söderbaum, B. 24, 3034 (1891); 25, 3468 (1892).*

2) *Org. Synth. 15, 67.*

3) Präparate, die nicht durch Destillation über eine Kolonne von Dioxan befreit waren, liessen sich nicht rein gewinnen. Der Gehalt solcher Gemische wurde durch Überführung einer Probe in das 1,2-Naphtochinoxalin des Phenylglyoxals bestimmt. Hellbraunes Krystallpulver vom Smp. 136–138° (aus Alkohol umkrystallisiert).

C₁₈H₁₂N₂ Ber. C 84,37 H 4,69 N 10,93%
 Gef. „ 83,95 „ 4,86 „ 11,15%

4) *Vgl. P. Karrer, A. v. Segesser, Helv. 18, 275 (1935).*

5) *P. W. Abenius, B. 27, 719 (1894).*

6) *P. W. Abenius, H. G. Söderbaum, B. 24, 3033 (1891).*

4 Mol berechneten 360 cm³ Wasserstoff aufgenommen. Aus dem Reaktionsprodukt liessen sich 0,35 g Diphenyl-butantetrol (III) vom Smp. 175° („Tetrol A“) isolieren.

1,4-Diphenyl-butantetrol (Tetrol A) (III).

10 g Benzoyl-formoin (II) werden in 100 cm³ Alkohol gelöst, mit einem Löffel Raney-Nickel versetzt und bei 50 Atm. Wasserstoffdruck unter Erwärmen hydriert. Die Wasserstoffaufnahme wird erst bei 65° merklich, und bei 70° sind die berechneten 3 Mol Wasserstoff in 30 Minuten aufgenommen; mehr wird nicht verbraucht. Nach Erkalten wird der Niederschlag (Katalysator und schwer lösliches Tetrol) abgesaugt und zweimal mit je 100 cm³ Alkohol ausgekocht. Aus den Extrakten krystallisieren beim Erkalten 3,0 g Tetrol vom Smp. 165—170°, aus der Mutterlauge nach Einengen auf 10 cm³ weitere 0,4 g vom Smp. 163—185°. Die farblosen Krystallnadeln werden wiederholt aus der 20-fachen Menge Alkohol umkrystallisiert, wobei die schwerst löslichen Anteile wie auch die Mutterlaugen verworfen werden. Nach dreimaligem Umkrystallisieren ist der Schmelzpunkt bei 176° scharf und konstant. Ausbeute an Tetrol A etwa 25%.

4,565 mg Subst. gaben 11,69 mg CO₂ und 2,755 mg H₂O
0,057; 0,048 g Subst. gaben 16,7; 14,9 cm³ CH₄ (Zerewitinoff)

C₁₆H₁₈O₄ Ber. C 70,04 H 6,62% akt. H-Atome 4
Gef. „ 69,84 „ 6,75% „ 3,6; 3,8

Das Tetrol A ist in Wasser und Äther nur sehr schwer löslich. 1 g löst sich in 380 cm³ Alkohol von Zimmertemperatur oder in 20 cm³ siedendem Alkohol. Das Tetrol zeigt keine Spur von süßem Geschmack.

Nimmt man die Hydrierung unter Zusatz von Kaliumhydroxyd (0,1 Mol) vor, so ändern sich weder Verlauf noch Ergebnisse. Bei Zusatz von Salzsäure dagegen liess sich aus dem Hydrierungsprodukt ausser wenig Benzoyl-formoin-äthyläther¹⁾ vom Smp. 212—214° nur ein nicht weiter untersuchtes gelbes Öl gewinnen.

Tetra-acetat. 0,1 g Tetrol A blieb mit 3 cm³ Pyridin und 2,5 cm³ Essigsäureanhydrid über Nacht stehen und wurde dann mit Wasser versetzt. Es schieden sich 0,1 g farblose, verwachsene nadlige Prismen ab, die nach Umkrystallisieren aus 5 cm³ Alkohol bei 121° schmolzen.

4,452 mg Subst. gaben 10,548 mg CO₂ und 2,343 mg H₂O
4,248; 4,512 mg Subst. verbrauchten 4,02; 4,14 cm³ 0,01-n. NaOH (Pregl)

C₂₄H₂₆O₈ Ber. C 65,14 H 5,92 CH₃CO 39,0%
Gef. „ 64,83 „ 5,89 „ 40,2; 39,5%

Di-benzal-derivat. 0,1 g Diphenyl-butantetrol A wurden mit 3 cm³ konz. Salzsäure und 2 cm³ frisch destilliertem Benzaldehyd 8 Stunden unter Stickstoffatmosphäre geschüttelt. Nach Zusatz von je 5 cm³ Wasser und Äther wurden die abgeschiedenen Krystalle abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Durch Umkrystallisieren aus 80 cm³ Alkohol erhielt man 0,1 g Dibenzal-Derivat vom Smp. 217—217,5°.

3,167 mg Subst. gaben 9,261 mg CO₂ und 1,682 mg H₂O

C₃₀H₂₆O₄ Ber. C 79,98 H 5,77%
Gef. „ 79,75 „ 5,94%

Di-acetonid. 0,1 g Diphenyl-butantetrol A wurden mit 4 cm³ wasserfreiem Aceton und 3 Tropfen konz. Schwefelsäure 17 Stunden geschüttelt. Aus der anfänglich homogenen Lösung schieden sich bald Krystalle ab; nach Umkrystallisieren aus Alkohol schmolzen die verwachsenen Prismen bei 232°.

3,940; 3,450 mg Subst. gaben 10,695; 9,377 mg CO₂ und 2,743; 2,327 mg H₂O

C₂₂H₂₆O₄ Ber. C 74,55 H 7,39%
Gef. „ 74,03; 74,12 „ 7,79; 7,55%

¹⁾ *Abenius, Söderbaum, B. 25, 3471 (1892).*

Verseifungsversuche am Acetonid mit warmer¹⁾ 0,5-n. Salzsäure lieferten nicht das Tetrol zurück, sondern führten zu gelben Schmierem, wie sie bei gleicher Behandlung auch aus dem Tetrol selbst erhalten wurden. Vermutlich spaltet das zunächst entstandene Tetrol als Polyalkohol in nicht näher untersuchter Weise Wasser ab.

Fraktionierte Krystallisation der Diphenyl-butantetrole aus den Mutterlaugen.

Nur etwa 20% des eingesetzten Materials liessen sich nach der Hydrierung von Benzoyl-formoin als Tetrol A isolieren. Der Rest wurde aus den Mutterlaugen zunächst als farbloser Sirup gewonnen, aus dem durch fraktionierte Fällung mit Äther weitere 20% in fester Form heraus kamen; der Rest blieb ölig. Daneben lagen von der Reinigung des Tetrols A her noch kleine Anteile schwerer löslicher Tetrolfraktionen vor. Um aus diesen Gemischen durch fraktionierte Krystallisation einzelne Komponenten zu isolieren, wurde in einer ersten Stufe ein Hydrierungsansatz aus 19,5 g Benzoyl-formoin nach der oben beschriebenen Abtrennung des Tetrols A (3,5 g) sowie der teilweisen Krystallisation der Mutterlaugen²⁾ (5,9 g Krystalle) durch 5 Krystallisationen in 20 Fraktionen zerlegt, um einen Überblick über die Streubreite und damit über die Aussichten der Trennung zu gewinnen. Als Lösungsmittel dienten für die niedriger schmelzenden Fraktionen (Smp. 100—150°) Essigester, für die mittleren (150—200°) Alkohol; die Fraktionen, die über 200° schmolzen, liessen sich nur aus Dioxan umkrystallisieren. Dabei zeigte es sich, dass bei dieser ersten Zerlegung nur bei den am höchsten schmelzenden und am schwersten löslichen Fraktionen nahezu reine Produkte erhalten wurden. Zur Gewinnung niedriger schmelzender Isomere mussten weitere Fraktionierungen angeschlossen werden. In der anschliessenden zweiten Stufe wurden die Präparate von ähnlichem Schmelzpunkt vereinigt, und noch 5 ähnliche Fraktionen von insgesamt 6,6 g aus einem gleich grossen parallelen Hydrierungsansatz zugesetzt. Die so gewonnenen Sammelpräparate wurden mehrfach weiter zerlegt und die resultierenden Fraktionen von ähnlichem Schmelzpunkt jeweils wieder vereinigt.

1,4-Diphenyl-butantetrol vom Smp. 249° (Tetrol B).

Aus den schwerst löslichen Anteilen wurden durch wiederholte fraktionierte Krystallisation 80 mg vom Smp. 245—250° gewonnen; weitere 20 mg vom gleichen Schmelzpunkt resultierten bei der Zerlegung der niedriger schmelzenden Fraktionen. Diese 100 mg wurden aus 5 cm³ Dioxan umkrystallisiert: 80 mg würfelförmliche Krystallkörnerchen vom Smp. 248—249°. Der Schmelzpunkt blieb bei weiterem Umkrystallisieren konstant.

4,379 mg Subst. gaben 11,280 mg CO₂ und 2,708 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₈ O ₄	Ber. C	70,04	H	6,62%
	Gef. „	70,25	„	6,91%

Tetra-acetat. 30 mg Tetrol B wurden mit 0,5 cm³ Pyridin und 0,5 cm³ Essigsäure-anhydrid durch Erwärmen gelöst, und die nach 4 Tagen abgeschiedenen derben Prismen aus 2 cm³ Petroläther-Benzol (1:1) umkrystallisiert. Würfelförmliche Krystalle vom Smp. 252°.

3,955 mg Subst. gaben 9,459 mg CO₂ und 2,091 mg H₂O

C ₂₄ H ₂₆ O ₈	Ber. C	65,13	H	5,92%
	Gef. „	65,23	„	5,91%

Di-acetonid. 50 mg Tetrol B, 2 cm³ trockenes Aceton und 2 Tropfen konz. Schwefelsäure wurden 18 Stunden geschüttelt und dann mit 20 cm³ Wasser gefällt: Büschel farbloser Nadeln, die in 1 cm³ Petroläther spielend löslich waren und beim Eindunsten Nadeln vom Smp. 88—89° gaben.

3,475 mg Subst. gaben 9,448 mg CO₂ und 2,253 mg H₂O

C ₂₂ H ₂₆ O ₄	Ber. C	74,53	H	7,40%
	Gef. „	74,15	„	7,25%

¹⁾ Kalte verdünnte Salzsäure verändert das Acetonid nicht.

²⁾ 8 g Öl waren nicht zur Krystallisation zu bringen.

Auffallenderweise schmilzt dieses Acetonid viel niedriger als das zugehörige Tetrol B, im Gegensatz zum Tetrol A und seinem Di-acetonid, deren Schmelzpunkte gerade im umgekehrten Verhältnis stehen.

Tetrol C vom Smp. 196°.

Die zwischen 175° und 200° schmelzenden Fraktionen wurden vereinigt: 2,8 g aus 2 Hydrierungsansätzen von je 20 g. Die leichter löslichen Anteile wurden durch Extraktionen mit je 50 cm³ siedendem Äther und Alkohol entfernt und der Rückstand aus 20 cm³ Alkohol umkrystallisiert: 0,1 g vom Smp. 192—195°. Weitere 0,4 g von ähnlichem Schmelzpunkt liessen sich bei der Zerlegung der tiefer schmelzenden Mischfraktionen gewinnen. Diese 0,5 g wurden zusammen erst mit Essigester, dann mit Alkohol extrahiert: wenig Rückstand, der oberhalb von 220° schmolz und zusammen mit ähnlichen Fraktionen auf Tetrol B aufgearbeitet wurde. Die Extrakte liessen beim Erkalten insgesamt 0,15 g Krystalle vom Smp. 187—193° fallen. (Die Mutterlaugen enthielten leichter lösliche, niedriger schmelzende Anteile.) Nach Umkrystallisieren aus 4 cm³ Alkohol lag der Schmelzpunkt der feinen verwachsenen Nadelchen bei 195—196°.

4,294 mg Subst. gaben 11,080 mg CO₂ und 2,701 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₈ O ₄	Ber. C 70,04	H 6,62%
	Gef. ,, 70,37	,, 7,04%

Tetra-acetat. 50 mg Tetrol C wurden in 1 cm³ Pyridin mit 1 cm³ Essigsäureanhydrid bis zur Lösung kurz erwärmt. Nach 3 Tagen wurde mit 5 cm³ Wasser gefällt, und der farblose Niederschlag aus 4 cm³ heissem Alkohol umkrystallisiert: feine, sechseckige Blättchen vom Smp. 170°.

4,782; 4,118 mg Subst. gaben 11,273; 9,816 mg CO₂ und 2,532; 2,124 mg H₂O

C ₂₄ H ₂₈ O ₈	Ber. C 65,13	H 5,92%
	Gef. ,, 64,29; 65,05	,, 5,92; 5,77%

Mono-acetonid. 30 mg aus Mutterlaugen gewonnenes Tetrol C wurden in 2 cm³ trockenem Aceton mit 1 g entwässertem Kupfersulfat 4 Tage lang geschüttelt. Der nach Eindunsten der farblosen Lösung verbleibende ölige Rückstand wurde mit Petroläther verrieben und die erhaltenen Flocken aus Benzol-Petroläther (1:5) umgelöst. Nach zweimaligem Umkrystallisieren lag der Schmelzpunkt der verwachsenen Nadeln bei 127—128°.

1,736 mg Subst. gaben 4,570 mg CO₂ und 1,119 mg H₂O

C ₁₈ H ₂₂ O ₄	Ber. C 72,57	H 7,06%
	Gef. ,, 71,80	,, 7,21%

Tetrol D vom Smp. 163°.

Da in den Fraktionen, die zwischen 156° und 172° schmolzen, ein weiteres Tetrol vermutet wurde, wurden 7 solche Mischfraktionen (zusammen 5,5 g) mit 50 cm³ warmem Äther von leichter löslichen Bestandteilen befreit, dann mit 75 cm³ siedendem Alkohol extrahiert und von geringen Mengen höher schmelzender, schwerer löslicher Tetrole abgetrennt. Aus dem Alkohol fielen Krystalle vom Smp. 165—170°, die zwar einheitlich schienen, bei wiederholter Zerlegung durch Krystallisation aus Alkohol und aus Essigester jedoch noch starke Streuung zeigten (Fraktionen vom Smp. 152—153 bis zum Smp. 191—194°). Zur weiteren Aufarbeitung wurde die Fraktion vom Smp. 152—153° herangezogen; die vorliegenden 0,6 g wurden mehrfach abwechselnd aus Essigester und aus Wasser umkrystallisiert: der Schmelzpunkt war schliesslich bei 163—165° nahezu konstant. Das Präparat bestand unter dem Mikroskop einheitlich aus rautenförmigen Blättchen.

4,047 mg Subst. gaben 10,408 mg CO₂ und 2,456 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₈ O ₄	Ber. C 70,04	H 6,62%
	Gef. ,, 70,14	,, 6,79%

Weitere Umkrystallisationen sowie die Darstellung von Derivaten mussten aus Mangel an Material unterbleiben¹⁾.

Tetrol E vom Smp. 181°: Fraktionierung von Acetaten.

Durch Fraktionierung der niedriger schmelzenden Tetrolgemische (120—150°) konnten keine einheitlichen Produkte gewonnen werden. Auch ein Versuch, die Trennung durch Chromatographie zu erleichtern, führte nicht zum Ziel. Daher wurde die Fraktionierung von Derivaten versucht. Die Acetonide schieden dabei aus, da sie sich nicht gut in die Tetrole zurückverwandeln liessen. Bei den Acetaten führte ein Versuch, die sehr uneinheitlichen Tetrol-Mittelfractionen (168—183°) zu zerlegen, nicht zu einheitlichen Körpern.

Besseren Erfolg bot eine relativ reine Tetrolfraktion vom Smp. 123—130° (1,2 g), die, in üblicher Weise acetyliert, 0,6 g Tetra-acetat gab. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Alkohol schmolzen die dicken Rhomben konstant bei 175°.

4,169 mg Subst. gaben 9,985 mg CO₂ und 2,204 mg H₂O

C₂₄H₂₆O₈ Ber. C 65,13 H 5,92%
Gef. ,, 65,32 ,, 5,91%

Verseifung zu Tetrol E. 0,1 g reines Acetat E wurden mit 3 cm³ n. methanolscher Kalilauge bei Zimmertemperatur geschüttelt; nach 1 Stunde wurde die klare Lösung mit 2 cm³ 2-n. Salzsäure angesäuert. Der entstandene Niederschlag, mit Wasser gewaschen und aus 1 cm³ Alkohol umkrystallisiert, gab sechseckige Blättchen vom konstanten Smp. 180—181°.

4,059 mg Subst. gaben 10,477 mg CO₂ und 2,468 mg H₂O

C₁₆H₁₈O₄ Ber. C 70,04 H 6,62%
Gef. ,, 70,40 ,, 6,80%

Auffällig ist der hohe Smp. 180—181° bei diesem Tetrol, das aus einer anscheinend einheitlichen Tetrolfraktion vom Smp. 123—130° durch Acetylieren und Verseifen in recht guter Ausbeute gewonnen wurde. Da weder die Veresterung noch die Verseifung die Konfiguration der Alkoholkomponente ändert, erscheint sterische Umlagerung sehr unwahrscheinlich²⁾.

Mono-acetonid. 0,1 g Tetrol E wurden in 10 cm³ Aceton mit 1 g wasserfreiem Kupfersulfat 44 Stunden geschüttelt, und das Produkt nach dem Abdunsten des Acetons mit Petroläther verrieben. Die entstandenen Flocken wurden aus 2 cm³ Benzol-Ligroin (1:1) umkrystallisiert: längliche Blättchen vom Smp. 127—128°.

4,121; 4,323 mg Subst. gaben 10,834; 11,369 mg CO₂ und 2,572; 2,662 mg H₂O

C₁₉H₂₂O₄ Ber. C 72,57 H 7,06%
Gef. ,, 71,68; 71,70 ,, 6,98; 6,89%

Mit dem Mono-acetonid des Tetrols C, das den gleichen Schmelzpunkt, aber eine ganz andere Krystallform zeigt, gibt eine Mischprobe eine Schmelzpunkterniedrigung von 4°.

Weitere Hydrierungsversuche mit Benzoyl-formoin (II).

Mit Platinoxid. Mit Platinoxid-Katalysator verlief die Hydrierung von Benzoyl-formoin ähnlich wie bei Anwendung von *Raney*-Nickel. Bei einem Ansatz von 2 g Formoin und 0,2 g Platinoxid in 40 cm³ Alkohol waren nach 7 Stunden 3 Mol Wasserstoff aufgenommen. Es liessen sich 0,5 g Tetrol A krystallisiert abtrennen. Wurde vorher unterbrochen, so wurde kein Zwischenprodukt gefunden, sondern neben Tetrol nur die entsprechende Menge unverändertes Benzoyl-formoin.

¹⁾ Aus einer Mischfraktion, die grossenteils aus Tetrol D bestanden haben dürfte, wurde neben einem Acetat vom Smp. ca. 135° eine sehr geringe Menge des unten beschriebenen Tetrol-acetates E (Smp. 175°) erhalten.

²⁾ Zur Bestätigung wurde das Tetra-acetat des Tetrols A unter den angegebenen Bedingungen verseift. Man erhält nur Tetrol A zurück.

1-Phenyl-4-cyclohexyl-butantetrol (IV).

2 g Benzoyl-formoin (II) wurden in 40 cm³ Alkohol unter Zusatz von 0,2 g Platin-oxyd bis zur Aufnahme von 5 Mol Wasserstoff hydriert, was 12 Stunden benötigte. Aus dem Katalysator liessen sich 0,5 g krystallisiertes Tetrol A mechanisch abtrennen. Aus der Mutterlage fielen beim Stehen 0,2 g farbloser Krystalle, die nach Umkrystallisieren aus Alkohol bei 192° (konstant) schmolzen.

4,024; 3,940; 3,833 mg Subst. gaben 10,350; 10,033; 9,814 mg CO₂ und 3,013; 3,047; 2,856 mg H₂O

C ₁₆ H ₂₄ O ₄	Ber. C 68,55	H 8,63%
	Gef. „ 70,14; 69,45; 69,83	„ 8,38; 8,65; 8,34%

Die Kohlenstoffwerte wurden zwar zu hoch gefunden, doch stützen die Wasserstoffwerte sowie die Analysendaten des Acetates die Formel (IV).

Tetra-acetat. 50 mg Phenyl-cyclohexyl-butantetrol wurden mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid über Nacht stehen gelassen. Nach Umkrystallisieren aus wenig Alkohol lag der Schmelzpunkt bei 132—134°.

3,180 mg Subst. gaben 7,468 mg CO₂ und 2,103 mg H₂O

C ₂₄ H ₃₂ O ₈	Ber. C 64,28	H 7,14%
	Gef. „ 64,04	„ 7,40%

Oxydationsversuche mit Diphenyl-butantetrol (III).

Um zu Oxyketonen der Diphenyl-butan-Reihe zu gelangen, wurde versucht, im Tetrol A vorsichtig eine oder mehrere Hydroxylgruppen zu oxydieren¹⁾.

Weder Oxydation nach *Oppenauer* mit Aluminiumphenolat²⁾ und einem Keton (Aceton oder Chinon) noch die Oxydation mit Bromwasser oder mit Wasserstoffperoxyd und Eisen(II)-sulfat³⁾ ergaben Ketone. Bleidioxyd und Salzsäure⁴⁾ wirkten auch bei Zimmertemperatur nur spaltend: Neben 50% Ausgangsmaterial wurden 33% Benzaldehyd als Dinitro-phenylhydrazon isoliert.

Dibenzoyl-äthylenglykol (V).

Zu 0,6 g Magnesium (25 mMol) in 16 cm³ absolutem Äther und 10 cm³ absolutem Benzol gibt man 1,8 g Jod (7 mMol J₂) und kocht nach dem Abklingen der ersten Reaktion bis zur völligen Entfärbung der Lösung. In die erkaltete Mischung trägt man 2,5 g Benzoylformoin (10 mMol) ein. Dabei scheiden sich aus der Lösung etwa 10 cm³ eines tiefroten Öles ab; gleichzeitig werden Nebel von Jodwasserstoff bemerkbar. Man schüttelt eine halbe Stunde auf der Maschine, wobei das Öl nicht verschwinden soll⁵⁾. Dann gibt man das Gemisch in 50 cm³ Wasser, wobei sich das Öl in einen dicken hellroten Niederschlag verwandelt; dieser wird durch Ansäuern mit Eisessig⁶⁾ zerlegt. Man äthert wiederholt aus, wäscht und trocknet die vereinigten Ätherauszüge, engt auf 50 cm³ ein und lässt den Rest an der Luft eindunsten. Bei einem Volumen von etwa 20 cm³ giesst man die Lösung von den abgeschiedenen hellgelben Krystallen ab und digeriert diese mit frischem Äther, bis sie farblos sind. Aus den Mutterlaugen kann man auf die gleiche Weise weitere Mengen gewinnen, insgesamt 0,5 g oder 20% der Theorie. Zur weiteren Reinigung löst man in möglichst wenig Methanol und filtriert über eine Säule von Aluminiumoxyd; Benzoylformoin wird dabei als roter Komplex sehr fest gebunden, während sich das Glykol mit

¹⁾ Stärkere Oxydationsmittel wie Chromsäure in Eisessig liefern sofort Benzaldehyd.

²⁾ *H. G. Fuchs, T. Reichstein, Helv. 26, 523 (1943).*

³⁾ *H. J. Fenton* und Mitarbeiter, *Soc. 75, 1 (1899)*; *77, 77 (1900)*; *R. S. Morell, J. M. Crofts, Soc. 77, 1219 (1900)*; *K. Neuberg, Z. physiol. Ch. 36, 219 (1902).*

⁴⁾ *E. Fischer, B. 27, 1528 (1894)*; *K. Neuberg, B. 35, 2627 (1902).*

⁵⁾ Andernfalls lassen sich nach der Zersetzung nur ölige Produkte isolieren.

⁶⁾ Verdünnte Salzsäure zerlegt den Enolatkomplex nur unvollständig.

Methanol eluieren lässt. Nach Umkrystallisieren aus Alkohol liegt der Schmelzpunkt bei 126—127° (Lit.¹⁾ 126—127,5°). Sechseckige Blättchen.

4,005 mg Subst. gaben 10,386 mg CO₂ und 2,02 mg H₂O

C₁₆H₁₄O₄ Ber. C 71,08 H 5,22%

Gef. „ 70,77 „ 5,64%

Diacetat. 0,4 g Glykol (V) wurden in 4 cm³ Pyridin und 4 cm³ Essigsäure-anhydrid kurz erwärmt und nach dem Stehen über Nacht in 50 cm³ Wasser gegossen und die ausgefallenen Flocken aus 30 cm³ Alkohol umkrystallisiert: 0,25 g vom Smp. 168—169° (Lit.¹⁾ 168—169°).

3,935 mg Subst. gaben 9,748 mg CO₂ und 1,945 mg H₂O

C₂₀H₁₈O₆ Ber. C 67,78 H 5,12%

Gef. „ 67,67 „ 5,53%

Di-semicarbazon. 0,1 g Glykol (V) in 2 cm³ 50-proz. Alkohol gaben mit 0,1 g Semicarbazid-acetat über Nacht 0,1 g farblose Krystalle, die in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich sind. Smp. 222°.

0,673 mg Subst. gaben 0,129 cm³ N₂ (18°, 723 mm)

C₁₈H₂₀O₄N₆ Ber. N 21,87 Gef. N 21,39%

Di-acetat-di-semicarbazon. 0,1 g Diacetat von (V) wurden, in 2 cm³ Essigester gelöst, mit 0,2 g Semicarbazid-acetat in 4 cm³ 50-proz. Alkohol 10 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wurde von wenig Hydrazin-dicarbonamid abfiltriert und das Semicarbazon mit Wasser ausgefällt. Es wurde mit Essigester ausgekocht und aus Acetamid umkrystallisiert. Smp. 229—230°.

1,888 mg Subst. gaben 0,295 cm³ N₂ (20°, 741 mm)

C₂₂H₂₄O₆N₆ Ber. N 17,95 Gef. N 17,75%

Der gleiche Körper, allerdings weniger rein, liess sich auch durch Acetylieren des Semicarbazons von (V) erhalten.

Di-p-nitrobenzoat. 0,25 g Glykol (V) wurden mit einer gesättigten Lösung von 1,2 g p-Nitro-benzoylchlorid in 5 cm³ Benzol und mit 5 cm³ Pyridin versetzt. Nach Stehen über Nacht wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Natronlauge und Wasser gewaschen und getrocknet: 0,25 g; in den meisten Lösungsmitteln unlöslich. Nach Umkrystallisieren aus Acetophenon lag der Schmelzpunkt bei 221—221,5° (konstant).

8,078 mg Subst. gaben 0,337 cm³ N₂ (15°, 741 mm)

C₃₀H₂₀O₁₀N₂ Ber. N 4,93 Gef. N 4,82%

Katalytische Hydrierung von Dibenzoyl-äthylenglykol (V).

0,25 g Glykol wurden in 10 cm³ Essigester und 10 cm³ Alkohol unter Zusatz von Raney-Nickel bei Zimmertemperatur und unter Atmosphärendruck hydriert. Nach Verbrauch von der für 4 H berechneten Menge Wasserstoff war die Aufnahme praktisch beendet. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Filtrat eingeeengt; aus dem sich ausscheidenden Material konnten durch Umkrystallisieren aus Alkohol 0,3 g der typischen Prismen des Tetrols A (Smp. 176°) isoliert werden (= 12%). Die Mutterlaugen gaben beim Einengen nur ölige Produkte, die nicht weiter fraktioniert wurden.

Universität Basel, Anstalt für organische Chemie.

¹⁾ R. C. Fuson, C. H. McBurney, W. E. Holland, Am. Soc. 61, 3248 (1939).