

Zur Kenntnis des Trimethylhydrochinons¹.

Von

A. Pongratz und K. L. Zirm.

Aus dem Forschungslaboratorium der Lannacher Heilmittel G. m. b. H.,
Lannach/Stmk.

(Eingelangt am 5. Nov. 1951. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Nov. 1951.)

Nölting und Baumann² stellten durch Oxydation des Isoduridins mit Chromsäuregemisch Pseudocumochinon dar, welches durch Reduktion in das bei 169° schmelzende Hydrochinon verwandelt werden konnte. R. Nietzki und J. Schneider³ synthetisierten Trimethylhydrochinon, indem sie Pseudocumol in 5-Stellung nitrierten, nach Reduktion durch Acetylierung die Aminogruppe schützten und die so erhaltene Acetaminoverbindung des Pseudocumols an den Stellen 3 und 6 neuerlich nitrierten; nach Verseifung der Acetylaminoverbindung wurde die Aminogruppe über das Diazoniumsalz eliminiert und die so gewonnene 3,6-Dinitroverbindung des Pseudocumols von neuem reduziert. Das auf diese Weise erhaltene Pseudocumylendiamin-3,6 läßt sich in verhältnismäßig guter Ausbeute zum Pseudocumochinon oxydieren, welches durch Reduktion schließlich Trimethylhydrochinon liefert. Dieser Weg ist sehr mühsam und umständlich.

Durch die grundlegenden Arbeiten von Evans und Emerson⁴ sowie E. Fernholz⁵, W. John⁶, P. Karrer⁷ und andere Autoren wurde die Konstitution des α -Tocopherols (Vitamin E) durch Abbau und Synthese geklärt. Gemäß diesen Befunden läßt sich α -Tocopherol durch Kondensation von Trimethylhydrochinon mit Phitylbromid gewinnen. Wir

¹ Herrn Prof. Dr. A. Zinke, Vorstand des Institutes für org. u. pharm. Chemie der Universität Graz, zum 60. Geburtstag gewidmet.

² Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 1152 (1885).

³ Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 1429 (1894).

⁴ J. biol. Chemistry **113**, 319 (1936).

⁵ J. Amer. chem. Soc. **60**, 700 (1936).

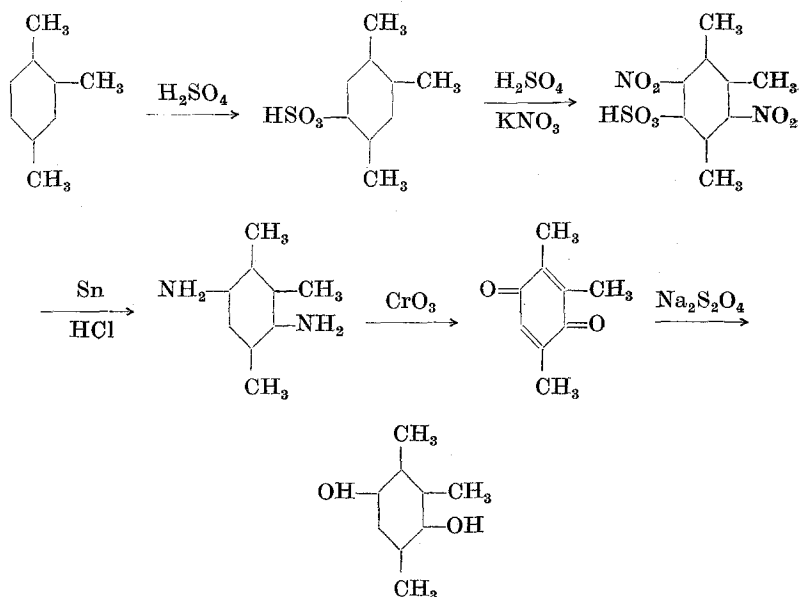
⁶ D. R. P. 712745.

⁷ Helv. chim. Acta **21**, 520 (1938).

glauben daher, daß unsere verbesserte Synthese⁸ des Trimethylhydrochinons allgemeineres Interesse finden dürfte.

Wir haben den Weg der Herstellung von Trimethylhydrochinon dadurch wesentlich abgekürzt, daß wir die 5-Stellung im Pseudocumolmolekül durch die *Sulfogruppe* besetzt halten. In konzentriert schwefelsaurer Lösung wird die Pseudocumolsulfosäure mit Hilfe von Kaliumnitrat in berechneter Menge zur 3,6-Dinitro-5-pseudocumol-sulfosäure umgewandelt; durch Reduktion der Dinitrosulfosäure mittels Zinn und Salzsäure unter energiegelichen Bedingungen erhalten wir nach dem Entzinnen mit Schwefelwasserstoff in guter Ausbeute Pseudocumylen-3,6-diamin. Es werden somit in einer Operation nicht nur die Nitrogruppen im gewünschten Sinne zu Aminogruppen reduziert, sondern auch die nunmehr überflüssige Sulfogruppe eliminiert.

Bei der Oxydation mittels Chromsäure in essigsaurer Lösung bildet sich aus dem Pseudocumylendiamin in etwa 60%iger Ausbeute der theoretisch möglichen Menge Pseudocumochinon; der Weg der Synthese wird durch die folgende Formelreihe veranschaulicht:



Aus dem Pseudocumochinon läßt sich durch Schütteln seiner benzolischen Lösung mit einer wäßrigen Lösung von Natriumhydrosulfit in quantitativer Ausbeute das Trimethylhydrochinon isolieren.

Bei der Sulfonierung des Pseudocumols haben wir abweichend von

⁸ Österr. P. A. Nr. A 5324-51/12 e² V v. 22. 10. 1951.

den Angaben von *O. Jacobsen*⁹ nicht unter äußerer Wärmezufuhr sulfoniert, sondern lediglich die beim Zusammenbringen der Reaktionspartner auftretende Reaktionswärme ohne besondere Kühlung abstrahlen gelassen. Bei der Nitrierung der Pseudocumolsulfosäure in konz. Schwefelsäure mit Hilfe von Kaliumnitrat werden unter den angegebenen Bedingungen nur wenige Prozente der Sulfosäure entsulfoniert und in Trinitropseudocumol verwandelt.

Experimenteller Teil.

Das für die Synthese benötigte Pseudocumol haben wir zum Teil selbst hergestellt durch Fraktionieren eines Xylolnachlaufes, nachdem vorher die Cumaronarharze mit 85%iger Schwefelsäure abgeschieden und das harzfreie Produkt der Wasserdampfdestillation unterworfen wurde, zum anderen Teil verwendeten wir ein käufliches Produkt.

Pseudocumol-5-sulfosäure.

750 Vol.-Teile Pseudocumol (Sdp. 165 bis 166°) werden in einem geeigneten, mit 750 Vol.-Teilen konz. Schwefelsäure beschickten Gefäß innerhalb $\frac{1}{2}$ Std. in drei gleichen Anteilen eingetragen (man kann auch umgekehrt arbeiten); die Temp. steigt hierbei bis 75° an. Man rührt noch $1\frac{1}{2}$ Stdn. weiter, trägt dann 750 Teile gut zerkleinertes Eis ein und läßt nach gutem Durchrühren an kühlem Orte 24 Stdn. stehen. Nach dem Absaugen und Abpressen wird in der etwa 4fachen Menge Wasser gelöst, die Lösung gegebenenfalls filtriert und unter lebhaftem Rühren Kalilauge (D 1,50) bis zur deutlich alkalischen Reaktion einfließen gelassen. Nach 12 Stdn. ist der Ansatz zu einem dicken Brei erstarrt, der möglichst trocken gesaugt und zum Schluß mit Eiswasser gewaschen wird. Nach dem Trocknen resultieren etwa 1300 Teile pseudocumolsulfosaures Kalium, das ist mehr als 90% der theor. möglichen Menge. Die aus dem Kaliumsalz abgeschiedene Sulfosäure schmilzt zwischen 110,5 und 112° (mit 1 Mol Kristallwasser).

3,6-Dinitro-pseudocumol-5-sulfosäure.

476 Gew.-Teile pseudocumolsulfosaures Kalium werden unter Rühren in der 12fachen Menge konz. Schwefelsäure gelöst, hierauf wird auf 10 bis 15° gekühlt und im Verlaufe von 2 Stdn. unter ständigem Rühren 404 Teile Kaliumnitratpulver eingetragen; man rührt hernach noch $1\frac{1}{2}$ Stdn., gießt auf etwa die 6fache Menge Eis, bezogen auf das sulfosaure Kalium, und läßt zur Beendigung der Abscheidung des Nitrokörpers 12 Stdn. an kühlem Orte stehen. Der feinkristalline Niederschlag wird filtriert, möglichst trocken gesaugt und aus heißem Wasser umkristallisiert. Hierbei bleibt das gebildete Trinitropseudocumol (zirka 3 bis 4% der Gesamtmenge) ungelöst. Ausbeute an Dinitropseudocumol zwei Drittel der theor. möglichen Menge. Die Verbindung löst sich schwer in kaltem, leicht in heißem Wasser, sie ist auch in Essigsäure löslich und wird aus beiden Lösungsmitteln in Form farbloser Plättchen kristallisiert erhalten. Sie zeigt im üblichen Intervall keinen Schmp., sondern verpufft beim Erhitzen unter starker Rußentwicklung. Die Substanz wurde in Form ihres Kaliumsalzes zur Analyse gebracht.

$C_9H_9O_7N_2SK$. Ber. N 8,54. Gef. N 8,03, 8,00.

⁹ Liebigs Ann. Chem. 184, 199 (1876).

Pseudocumylendiamin-3,6.

Die Reduktion der Dinitropseudocumolsulfosäure nimmt nur dann den erwünschten Verlauf, wenn das für die Reduktion dienende Zinn mit Salzsäure (1:1) auf etwa 106 bis 110° vorerhitzt wird. 58 Teile granuliertes Zinn werden mit 80 Vol.-Teilen Salzsäure erhitzt und in die nahezu siedende Lösung 29 Teile Dinitropseudocumolsulfosäure eingetragen. Es tritt ohne äußere Wärmezufuhr eine überaus lebhafte Reaktion ein, die man durch entsprechende Kühlung unter Kontrolle hält. Nach kurzer Zeit scheidet sich ein farbloser Niederschlag in Form seidiger Nadeln ab. Man kocht anschließend unter Rückfluß 2 Stdn.; nach dieser Zeit ist eine ziemlich klare honiggelbe Lösung entstanden. Nach dem Abkühlen und Verdünnen mit Wasser wird die Reaktionsflüssigkeit mittels H_2S entzinnt und die farblose, vom Schwefelzinn befreite Lösung i. Vak. eingedampft, bis reichliche Kristallisation des salzsauren Salzes der Base eintritt. Die Verbindung ist völlig schwefelfrei und wird in zirka 90%iger Ausbeute der theor. möglichen erhalten. In Wasser ist das salzsaure Salz sehr leicht löslich, schwer in konz. Salzsäure. Durch Zusatz von Alkali zum salzsauren Salz wird die Base in Freiheit gesetzt; sie läßt sich mit heißem Toluol ausziehen und kristallisiert aus der Lösung nach dem Erkalten in schönen farblosen rhombischen Tafeln, die bei 71 bis 72° schmelzen. Im reinen Zustand ist die Verbindung an der Luft reichlich beständig.

Pseudocumylen-3,6-diacetyldiamin.

Durch 1stündiges Kochen von Pseudocumylendiamin mit Eisessig-Essigsäureanhydrid wird die Diacetylverbindung als schwerlösliche Verbindung erhalten, die sich aus verd. Essigsäure umkristallisieren läßt. Schmp. 310 bis 310,5°.

$C_{13}H_{19}O_2N_2$. Ber. N 11,92. Gef. N 11,92.

Pseudocumochinon.

22,3 Teile Pseudocumylendiamindichlorhydrat werden in 223 Vol.-Teilen 1 n Essigsäure gelöst und zu dieser Lösung 100 Vol.-Teile 1 mol. Chromsäurelösung unter Rühren zugefügt. Man kann entweder 24 Stdn. stehen lassen und anschließend die ausgeschiedenen Kristalle von Pseudocumochinon filtrieren oder man leitet nach dem Zusammenbringen der Reaktionspartner Wasserdampf in die Mischung, wobei das Chinon in bekannter Weise mit den Wasserdämpfen destilliert. Ausbeute 8 Teile, das sind 55% der theor. möglichen.

Der Schmp. von 32° stimmt mit dem von *R. Nietzki* und *Schneider* beobachteten überein.

Trimethylhydrochinon.

20 Teile Pseudocumochinon werden in 300 Vol.-Teilen Benzol gelöst, 500 Vol.-Teile Wasser hinzugefügt und hierauf 50 Gew.-Teile Natriumhydrosulfit (Küpensalz) eingetragen. Man schüttelt gut durch und nach wenigen Min. ist die Reduktion beendet, das Trimethylhydrochinon in Form farbloser Nadelchen ausgeschieden und die Benzolschicht farblos geworden. Man filtriert, wäscht mit Eiswasser und trocknet. Ausbeute 19,2 Teile, Schmp. 173,5 bis 174° (Lit.-Ang. Schmp. 170, 169°)¹⁰. Infolge Fehlens eines

¹⁰ Zum österr. Patent angemeldet.

Vergleichspräparats wurde ein Teil des Produktes aus 100 Teilen heißen Wassers umkristallisiert und analysiert.

$C_9H_{12}O_2$. Ber. C 71,00, H 7,96. Gef. C 70,85, H 7,78.

Zusammenfassung.

Es wird ein neuer Weg zur Herstellung von Pseudocumylendiamin beschritten, der eine wesentliche Vereinfachung gegenüber der bisherigen Darstellungsweise bedeutet. Pseudocumylendiamin ist ein Vorprodukt des Trimethylhydrochinons.

Die Mikroanalysen führte Herr Dozent Dr. *E. Wiesenberger* im Laboratorium für Mikrochemie des Organisch-chemischen Institutes der Universität Graz aus.