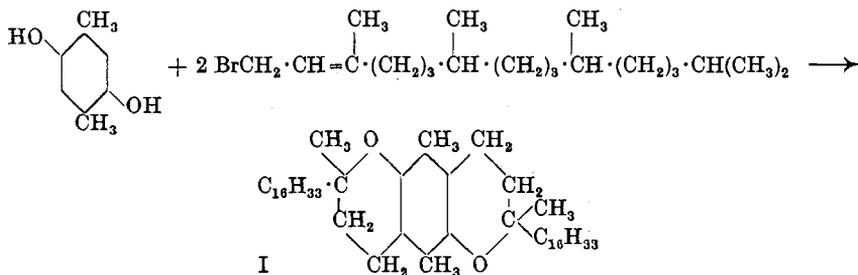


139. Die niedrigeren Homologen des α -Tocopherols

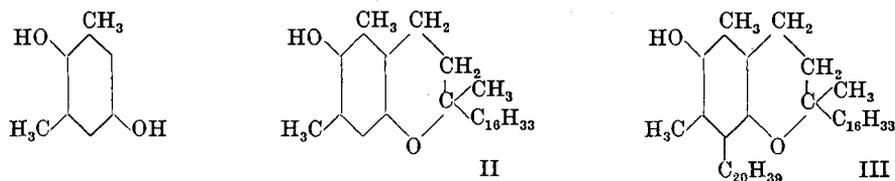
von P. Karrer und H. Fritzsche.

(25. VIII. 38.)

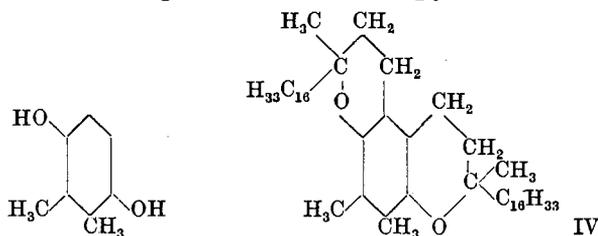
Wie wir bereits kurz mitgeteilt haben¹⁾, lassen sich, ähnlich wie Trimethylhydrochinon, auch Dimethylhydrochinone mit Phitylbromid und analogen ungesättigten Halogenverbindungen zu Substanzen vom Tocopheroltypus kondensieren. In diesen Fällen treten aber unter Umständen mehr als ein aliphatischer Rest substituierend in den Benzolkern ein. So erhält man aus 2,5-Dimethylhydrochinon und Phitylbromid zur Hauptsache das Benzo-dipyranderivat I, ein viscoses Öl, das gegen Oxydationsmittel wie Silbernitrat, Gold(III)-chlorid usw. beständig ist:



2,6-Dimethylhydrochinon und Phitylbromid liefern neben dem niedrigeren Homologen des α -Tocopherols II auch die Verbindung III, die durch einen zweiten Phitylrest substituiert ist.



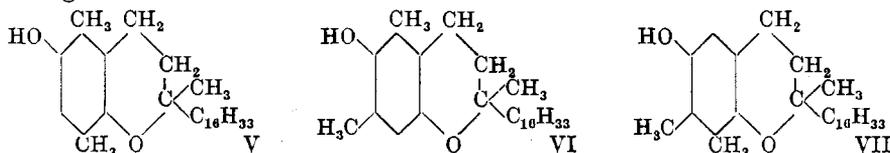
Aus 2,3-Dimethylhydrochinon und Phitylbromid bildeten sich ebenfalls reichliche Mengen eines Benzo-dipyranderivates IV



¹⁾ Helv. **21**, 820 (1938).

Die Trennung der Reaktionsprodukte, die sich durch Eintritt von 2 Phytolresten in die aromatische Komponente bildeten, von jenen, die durch Monosubstitution entstanden sind, ist nicht immer ganz leicht und gelang uns am besten durch wiederholte chromatographische Analyse. Um die aus Dimethyl-hydrochinonen entstehenden Benzo-mono-pyanderivate, also die dem α -Tocopherol entsprechenden Chromanverbindungen, zu erhalten, ist es zweckmässig, die Synthese in dem Sinn zu variieren, dass man die Dimethylhydrochinone statt mit Phytylbromid mit Phytol kondensiert. Als Kondensationsmittel benutzt man in diesem Fall zweckmässig Ameisensäure oder ähnliche. Man kann dieses Kondensationsverfahren (mit Phytol statt Phytylbromid) auch bei der Herstellung des α -Tocopherols (aus Trimethylhydrochinon) anwenden; diese Modifikation der Tocopherolsynthese ist auch in Veröffentlichungen von *F. Bergel, A. Jacob, A. R. Todd, T. S. Work*¹⁾ sowie von *Lee J. Smith* und Mitarbeitern²⁾ erwähnt worden.

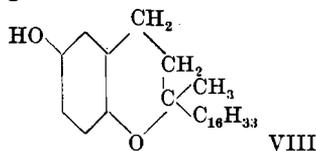
Die 3 Dimethyl-tocopherole V, VI, VII konnten wir über die Allophanate reinigen. Diese krystallisierten allerdings bisher nicht sehr gut, so dass sie wohl noch nicht in vollkommener Reinheit vorliegen.



Alle 3 Substanzen sind Öle und gleichen darin, sowie in ihrem starken Reduktionsvermögen gegenüber Silbernitrat und Gold(III)-chlorid dem natürlichen α -Tocopherol und β -Tocopherol. Welche der 3 Substanzen das Racemat des β -Tocopherols ist, wird sich erst nach deren Zerlegung in die optisch aktiven Komponenten beweisen lassen. Wir sind z. Z. mit solchen Versuchen beschäftigt.

Die 3 synthetischen Verbindungen besitzen gute Vitamin-E-Wirkung; die kleinsten bisher geprüften Dosen von 10 mg waren bei allen 3 Substanzen in 100% der Tierversuche voll wirksam.

Um für Verbindungen vom Tocopheroltypus kurze Bezeichnungen verwenden zu können, erscheint es zweckmässig, für das im Benzolkern unsubstituierte Tocopherol VIII einen kurzen Namen einzuführen; wir schlagen dafür die Bezeichnung „Tocol“ vor.



¹⁾ Nature **142**, 36 (1938).

²⁾ *Smith, Ungnade und Prichard, Science (U.S.A.) 1938*, S. 37.

Die Substanzen V, VI und VII sind dann als 5,8-Dimethyl-tocol, 5,7-Dimethyl-tocol und 7,8-Dimethyl-tocol zu bezeichnen.

Die Tierversuche wurden im pharmakologischen Laboratorium der *F. Hoffmann-La Roche & Co., A.G.*, Basel, ausgeführt, wofür wir verbindlichst danken.

Experimenteller Teil.

Kondensation von 2,5-Dimethyl-hydrochinon mit Phitylbromid.

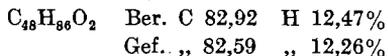
1,5 g 2,5-Dimethyl-hydrochinon und 5,5 g Phitylbromid wurden in 40 cm³ Ligroin unter Zusatz von 1,2 g Zinkchlorid 2 Stunden im Stickstoffstrom erwärmt. Nach dem Erkalten zersetzt man das Reaktionsgemisch mit Wasser, trennt die Ligroinschicht ab, wäscht sie mit 2-n. Natronlauge, hierauf erneut mit Wasser aus und trocknet sie hierauf mit Natriumsulfat. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt ein Öl, das wir durch Chromatographieren an Aluminiumoxyd in mehrere Fraktionen zerlegten. (Waschflüssigkeit Petroläther).

Das Chromatogramm bestand aus folgenden Schichten:

- I. schmale, oberste Zone (braun), wurde nicht eluiert.
- II. schwach braungelbe Zone, nach der Elution 250 mg.
- III. sehr schmale, hellgelbe Zone, wurde nicht eluiert.
- IV. farblose Zone, den ganzen unteren Teil der Adsorptionssäule bildend, nach der Elution 300 mg.
- V. Durchlauf: 2,5 g hellgelbes Öl.

Die Fraktion aus Zone II reduzierte Silbernitratlösung beim Kochen. Die Bestimmung des Gehalts an aktivem Wasserstoff ergab nur 0,088%. Es scheint sich demnach um ein Gemisch der Verbindung mit einem Pyranring (Formel V) und mit 2 Pyranringen (Formel I) zu handeln. Ein kristallisiertes Allophanat liess sich bisher daraus nicht herstellen.

Die Fraktion aus Zone IV reduzierte alkoholische Silbernitratlösung höchstens spurenweise. Sie enthielt keinen aktiven Wasserstoff (*Zerewitinoff*-Bestimmung). Dieser Umstand sowie die Analyse zeigen, dass es sich um die Verbindung der Formel I handelt, d. h. es haben 2 Mol Phitylbromid mit 1 Mol Dimethyl-hydrochinon unter Bildung der Verbindung mit 2 Pyranringen reagiert.



Auch die aus dem Durchlauf gewonnene Substanz enthielt keinen aktiven Wasserstoff. Die Elementaranalyse ergab C 82,30, H 12,45%. Demnach dürfte auch diese Fraktion grossenteils aus der Verbindung I bestehen.

Kondensation von 3,5-Dimethyl-hydrochinon mit Phytylbromid.

1 g 3,5-Dimethyl-hydrochinon, 3 g Phytylbromid und 0,75 g Zinkchlorid wurden in 60 cm³ Benzol am Rückflusskühler 2 Stunden erwärmt. Es trat dabei starke Bromwasserstoffentwicklung auf. Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung erfolgte in gewohnter Weise; die erhaltenen 3,2 g des öligen Reaktionsproduktes wurden im Chromatogramm (Aluminiumoxyd, Waschflüssigkeit Petroläther) in folgende Fraktionen zerlegt:

- Zone I. (ca. 1 cm) schwach gelb.
- Zone II. (ca. 7 cm) schwach gelb. Elution ergab 150 mg Öl.
- Zone III. (ca. 4 cm) violettstichig.
- Zone IV. (ca. 15 cm) hellgelb. Elution ergab 1,2 g Öl.
- Zone V. gelb. Elution ergab 250 mg Öl.

Die Substanz aus Zone II reduzierte alkoholische Silbernitratlösung bei längerem Stehen in der Kälte, schneller beim Kochen. Die Elementaranalyse ergab Werte, die für ein Dimethyl-tocol (Formel II) etwas zu tief ausfielen. Die Fraktion ist daher nicht einheitlich.

Auch das Präparat aus Zone IV reduziert alkoholische Silbernitratlösung in der Kälte. Kohlenstoff und Wasserstoffgehalt der Substanz stimmten recht genau auf die Formel C₂₈H₄₈O₂ des 5,7-Dimethyl-tocols.

C ₂₈ H ₄₈ O ₂	Ber. C 80,69	H 11,62	akt. H 0,24%
	Gef. „ 80,77	„ 11,84	„ „ 0,17%

Trotzdem enthält die Fraktion ausser der erwähnten Substanz in kleiner Menge eine zweite, die reicher an Kohlenstoff und Wasserstoff ist. Es gelang, diese als Allophanat abzutrennen. Letzteres scheidet sich bei fraktionierter Krystallisation der Allophanate aus der Acetonlösung als schwerst löslicher Anteil in Form farbloser Krusten aus und wurde durch wiederholtes Umlösen aus heissem Alkohol gereinigt.

Dieser Begleiter ist die Verbindung III, die durch Eintritt zweier Phytolreste in die Trimethyl-hydrochinonmolekel entstanden ist. Dies beweist der hohe Kohlenstoffgehalt der schwerstlöslichen Allophanatfraktion, der annähernd den für das Allophanat des Tocols III berechneten erreicht; ferner der Umstand, dass das Allophanat Permanganat momentan reduziert, also eine ungesättigte Seitenkette enthält.

C ₅₀ H ₈₈ O ₄ N ₂	Ber. C 76,86	H 11,41	N 3,58%
	Gef. „ 76,47	„ 10,90%	
Zweite Krystallisation	Gef. „ 75,75	„ 10,88	„ 3,90%

Kondensation von 2,3-Dimethyl-hydrochinon mit Phitylbromid.

Eine Mischung von 0,4 g 2,3-Dimethyl-hydrochinon, 1,3 g Phitylbromid, 0,2 g Zinkchlorid und 40 cm³ Benzol wird 4 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung (Zersetzung mit Wasser, Ausschütteln des Benzolextraktes mit Natronlauge und Wasser) erhält man 1,2 g des Rohproduktes, das im Chromatogramm (Aluminiumoxyd) in folgende Fraktionen aufgeteilt wurde:

- I. kleine, dunkle, oberste Schicht.
- II. bräunliche Schicht, die Elution ergab 150 mg Öl.
- III. schmale gelbe Zone.
- IV. farblose Zone, den ganzen Rest der Adsorptionssäule füllend. Eluiert 200 mg.
- V. Durchlauf.

Das aus Schicht II gewonnene Präparat besitzt starkes Reduktionsvermögen. Aus der Analyse und der Bestimmung des aktiven Wasserstoffs ist zu schliessen, dass es aus der Verbindung der Formel VII besteht, d. h. 2,7,8-Trimethyl-2-[4',8',12'-trimethyltridecyl]-6-oxy-chroman ist.

$C_{28}H_{48}O_2$	Ber. C 80,69	H 11,62	akt. H 0,24%
	Gef. „ 80,98	„ 12,03	„ „ 0,24%

Die aus Zone IV eluierte Substanz enthielt dagegen praktisch keinen aktiven Wasserstoff (gefunden 0,01%). Dieser Umstand sowie die Resultate der Elementaranalyse lassen es wahrscheinlich erscheinen, dass diese Fraktion im wesentlichen aus der Verbindung der Formel IV besteht, d. h. dem Umsetzungsprodukt des 2,3-Dimethyl-hydrochinons mit 2 Mol Phitylbromid.

$C_{48}H_{96}O_2$	Ber. C 82,92	H 12,47%
	Gef. „ 82,57	„ 12,41%

Kondensation von 2,5-Dimethyl-hydrochinon mit Phytol in Ameisensäure. 5,8-Dimethyl-tocol.

1 g 2,5-Dimethyl-hydrochinon wurde mit 2,1 g Phytol und 10 cm³ wasserfreier Ameisensäure während 3½ Stunden unter Durchleitung von Stickstoff zum schwachen Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten haben wir die Mischung in Wasser gegossen und das ausgeschiedene Öl 3mal mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde zunächst mit Wasser und dann 3mal mit 2-n. Natronlauge gewaschen. Beim dritten Mal blieb die Lauge farblos. Nachdem die Lösung mit Wasser alkalifrei gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet worden war, wurde der Äther verdampft. Es blieben 2,1 g bräunliches Öl zurück, das alkoholische Silbernitratlösung in der Hitze rasch und stark reduzierte, in der Kälte dagegen erst nach mehrstündigem Stehen. Um die möglicherweise entstandene Formylverbindung zu verseifen, wurde das Rohprodukt mit Natrium-

methylatlösung gekocht. Zu diesem Zweck lösten wir 300 mg Natrium in 8 cm³ Methanol und erhitzen das Öl 1 Stunde im Stickstoffstrom mit dieser Lösung, versetzten darauf mit der 4-fachen Menge Wasser und ätherten aus. Nach dem Waschen und Trocknen blieben nach dem Verdampfen des Äthers 1,7 g Öl zurück. Dieses wurde an Aluminiumoxyd adsorbiert und mit ca. $\frac{3}{4}$ Liter Petroläther nachgewaschen.

Oberste Zone I, braun, schmal, nicht eluiert.

Zone II, der ganze Rest der Säule, war schwach hellbraun gefärbt. Sie wurde nicht unterteilt, ergab 650 mg Öl.

Zone III, Durchlauf, wurde nicht untersucht.

Analyse von Zone II C₂₈H₄₈O₂ Ber. C 80,69 H 11,62 akt. H. 0,24%
Gef. „ 80,98 „ 11,80 „ „ 0,23%

Aus der ganzen Menge wurde das Allophanat hergestellt. Die erste Fraktion des Allophanates wurde 2mal umkrystallisiert und zeigte dann den Schmelzpunkt 139°. Er wird sich vielleicht noch erhöhen lassen. Aus der Mutterlauge gewannen wir noch eine zweite und dritte Fraktion. Der Kohlenstoffgehalt der Allophanate wurde aus unbekanntem Grunde bei wiederholten Analysen stets etwas zu hoch gefunden.

C₃₀H₅₀O₄N₂ Ber. C 71,66 H 10,03%
Gef. „ 72,36 „ 10,26%

Das durch Verseifung aus dem Allophanat gewonnene 5,8-Dimethyl-tocol ist ein viscoses Öl mit starkem Reduktionsvermögen.

C₂₈H₄₈O₂ Ber. C 80,70 H 11,62%
Gef. „ 81,15 „ 11,67%

Kondensation von 3,5-Dimethyl-hydrochinon mit Phytol in Ameisensäure. 5,7-Dimethyl-tocol.

4 g 3,5-Dimethyl-hydrochinon, 8,4 g Phytol und 40 cm³ Ameisensäure wurden 6 Stunden unter Durchleitung von Stickstoff zum schwachen Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten haben wir das Gemisch in Wasser gegossen, mit Äther extrahiert und die Ätherlösung zuerst mit Wasser, dann 3mal mit 2-n. Natronlauge und wieder mit Wasser gewaschen. Hierauf säuerte man die Lauge an, wodurch 0,8 g unverbrauchtes Hydrochinon zurückgewonnen werden konnten. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung wurden 11,5 g Kondensationsprodukt erhalten. Dieses haben wir zwecks Zerstörung teilweise vorhandenen Esters durch Kochen mit einer Lösung von 1,1 g Natrium in 40 cm³ Methanol verseift. So wurden 10,1 g Rohprodukt gewonnen, wovon wir 8 g an Aluminiumoxyd chromatographierten. Nach dem Waschen mit $\frac{3}{4}$ Liter Petroläther zeigten sich folgende Zonen:

Oberste Zone I schmal, nicht eluiert.

Zone II graubraun, fast die ganze Säule füllend, ergab bei der Elution 4,5 g Öl.

Zone III gelb, sehr schmal, nicht eluiert.

Zone IV, Durchlauf, 2,1 g.

Zone II reduziert Silbernitrat bei Zimmertemperatur nach einigem Stehen in der Kälte.

$C_{28}H_{48}O_2$	Ber. C 80,69	H 11,62	akt. H. 0,24%
	Gef. „ 81,01	„ 11,62	„ „ 0,22%

2 g dieser Fraktion wurden in das Allophanat verwandelt und dieses einmal aus Alkohol und einmal aus Essigester umgelöst. Krystallinen Habitus besass es nicht. Auch hier fiel die C-Bestimmung etwas zu hoch aus.

$C_{30}H_{50}O_4N_2$	Ber. C 71,66	H 10,03%
	Gef. „ 72,45	„ 10,30%

Die Verseifung des Allophanats ergab das Dimethyl-tocol als viscoses Öl, das sich in seinem gesamten Verhalten den anderen Tocopherolen ähnlich erwies.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

140. Umwandlung von o,o'-Dinitro-tolan in eine Nitrosoverbindung durch unsymmetrische Halogenaddition

(10. Mitteilung über Acetylen-Derivate¹⁾)

von Paul Ruggli, Hans Zaeslin und Friedrich Lang.

(25. VIII. 38.)

Während o,o'-Dinitro-tolan (I) bei der Einwirkung von Brom in Tetrachlorkohlenstoff oder Äther in normaler Reaktion zwei Bromatome an die Acetylenbindung anlagert²⁾, verhält es sich gegen Chlor völlig anders. Lässt man z. B. eine Lösung von einer Molekel Chlor in Tetrachlorkohlenstoff unter 40-stündigem Schütteln mit Glaskugeln oder 3-stündigem Erwärmen im Rohr auf 100° einwirken, so findet keinerlei Reaktion statt.

Behandelt man aber Dinitro-tolan (I) mit überschüssigem³⁾ Chlor in Chloroform, so tritt schon bei Zimmertemperatur ein andersartiger und recht merkwürdiger Reaktionsverlauf ein, der zu prachtvollen grünen Krystallen führt. Die Reaktion ist charakteristisch für o,o'-Dinitro-tolan, denn sie tritt weder mit o,o'-Dinitro-stilben, das ein normales Dichlorid bildet, noch mit o,p-Dinitro-tolan ein; letzteres verharzt bei dieser Behandlung.

Die grünen Krystalle verdanken ihre Farbe einer neu gebildeten Nitrosogruppe; ihre Struktur hat sich nach eingehender Unter-

¹⁾ Letzte Mitteilung Helv. **18**, 853 (1935).

²⁾ P. Pfeiffer, B. **45**, 1829 (1912); P. Ruggli, B. **50**, 888 (1917).

³⁾ Lässt man ein Mol Chlor in Chloroformlösung (durch rasche Titration bestimmt) einwirken, so tritt dieselbe Reaktion wie mit überschüssigem Chlor ein, jedoch reagiert nur ein Teil der Substanz.