

4. Reduktion des m-Benzoesäure-sulfochlorids.

22 g m-Benzoesäure-sulfochlorid (0,1 Mol) wurden mit 2 g Kaliumjodid (2% der Theorie) und 8 g Phosphor (ber. P^{III} 6,17 g, P^V 3,79 g) in 80 cm³ Phosphorsäure 4 Stunden gekocht. Am Anfang ging die Reaktion sehr heftig vor sich unter bedeutender Jodabscheidung im Kühler. Das Jod wurde durch Zusatz von 1 cm³ Alkohol wieder heruntergewaschen. Nach beendeter Reaktion wurde abgekühlt, abgenutscht, das Krystallisat mit Wasser gewaschen und aus 350 cm³ Wasser umkrystallisiert. Man erhielt 13 g m-Mercapto-benzoesäure vom Smp. 147—148°. Die Ausbeute betrug 84,4% der Theorie. Es wurden 1,6 g Phosphor zurückgewonnen.

V. Spaltung eines Phenoläthers (Anisol).

21,6 g Anisol (0,2 Mol) wurden mit 40,2 g Kaliumjodid (25% Überschuss) und 5 g Phosphor 6 Stunden in einem Rundkolben mit 100 cm³ Phosphorsäure gekocht. Der Kolben war mit einem mit *Raschig*-Ringem gefüllten Aufsatz versehen. Das Methyljodid destillierte langsam über und wurde in einem gut gekühlten Kolben gesammelt. Zur Identifizierung wurde es mit überschüssigem Dimethylanilin versetzt und das entstandene Jodmethylat aus Alkohol umkrystallisiert. Es schmolz bei 202—212°. Die Ausbeute an Jodmethylat betrug 43 g = 81% der Theorie.

Die durch 50 cm³ wasserverdünnte phosphorsaure Reaktionslösung wurde mit Äther ausgezogen. Durch Trennung in saure und neutrale Anteile wurden 15 g Phenol vom Sdp. 75°/14 mm = 80% der Theorie neben 0,8 g unverändertem Anisol gewonnen.

Wissenschaftliche Laboratorien der Ciba.
Pharmazeutische Abteilung.

73. Herstellung von *d,l*- α -Tocopherol aus synthetischem Phytol

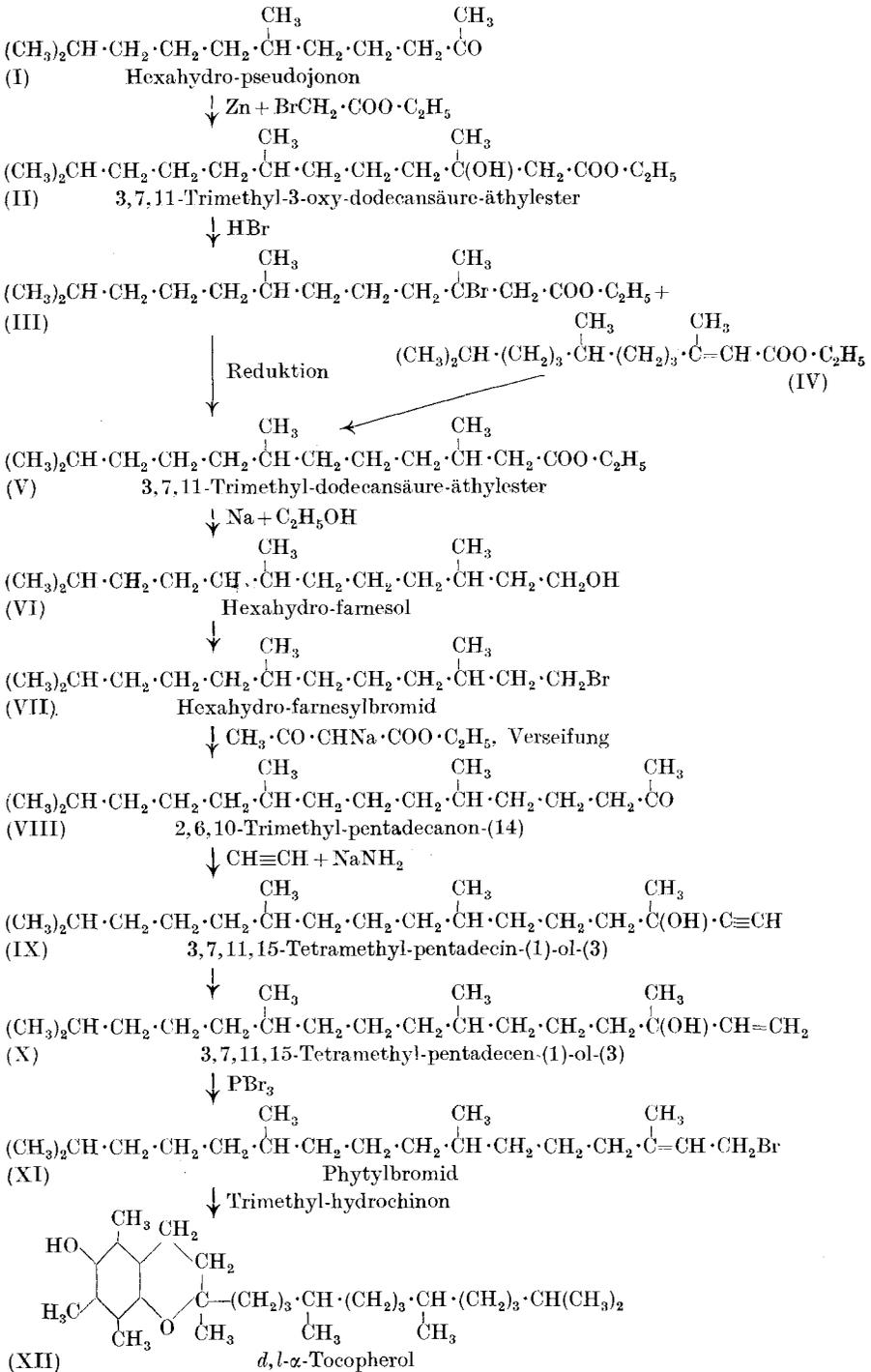
von P. Karrer und B. H. Ringier.

(18. III. 39.)

Alle bisher synthetisch gewonnenen *d,l*- α -Tocopherolpräparate sind aus natürlichem Phytol bzw. Phytylbromid dargestellt worden. Es schien uns von Interesse, α -Tocopherol auch einmal aus synthetisch dargestelltem Phytol aufzubauen. Ausser dem dem heterocyclischen Ring angehörenden asymmetrischen C-Atom besitzt α -Tocopherol noch zwei weitere in der aliphatischen Seitenkette, und die Möglichkeit ist daher nicht von der Hand zu weisen, dass synthetisches und natürliches Phytol und damit auch die daraus hergestellten Tocopherole in sterischer, durch jene beiden Asymmetriezentren bestimmten Hinsicht nicht völlig übereinstimmen.

Phytol hat *F. Gottwalt Fischer* vor mehreren Jahren synthetisiert¹⁾. Unsere Synthese des Phytylbromids schliesst sich in grossen Zügen jener *F. G. Fischer's* an, teilweise, besonders in den ersten Stufen, wurde sie abgeändert. Der Verlauf der von uns benutzten Reaktionsfolge ergibt sich aus folgendem Formelschema:

¹⁾ A. 464, 69 (1928); 475, 195 (1929).



Die meisten dieser Reaktionen verlaufen mit befriedigender Ausbeute; nur bei der Kondensation des Hexahydro-farnesylbromids mit Natriumacetessigester zu 2,6,10-Trimethyl-pentadecanon-(14) ist diese sehr schlecht.

Das so erhaltene *d,l*- α -Tocopherol stimmte mit dem aus natürlichem Phytol synthetisierten weitgehend überein, doch schmolz sein Allophanat auch nach 6-maligem Umkrystallisieren 4° tiefer als das Allophanat des aus natürlichem Phytol erzeugten *d,l*- α -Tocopherols (168° statt 172°). Ob diese kleine Schmelzpunktsdifferenz auf eine das neue Präparat begleitende Verunreinigung zurückzuführen ist, oder im Sinn der oben gemachten Überlegungen durch eine sterische Verschiedenheit bedingt wird, können wir nicht entscheiden.

Bei der Prüfung des total synthetisierten *d,l*- α -Tocopherols auf Vitamin-E-Wirkung waren Dosen von 5 mg in 100% der Fälle aktiv, bei Dosen von 3 mg wurde in ca. 80% der Fälle Wirksamkeit festgestellt. Das Präparat ist daher gleich wirksam wie synthetisches Tocopherol, welches aus natürlichem Phytol hergestellt wird.

Experimenteller Teil.

3, 7, 11-Trimethyl-3-oxy-dodecansäure-äthylester (Formel II).

Ein Gemisch von 150 g Hexahydro-pseudojonon, 250 g Bromessigester, 150 g verkupfertem Zink und 600 cm³ Toluol wurde auf dem Wasserbad wenige Minuten erwärmt, bis die Reaktion in Gang kam. Nach deren Abklingen wurde der Kolben noch 2½ Stunden im Ölbad bei 110—120° weiter erhitzt. Das Reaktionsprodukt haben wir mit verdünnter Essigsäure ausgeschüttelt und hierauf die Toluolschicht solange mit Wasser ausgewaschen, bis die Auszüge neutral waren. Nach vorangegangener Destillation des Rohproduktes hatte der Oxy-säure-ester den konstanten Siedepunkt von 183°/12 mm. Ausbeute 179 g = 82,5%.

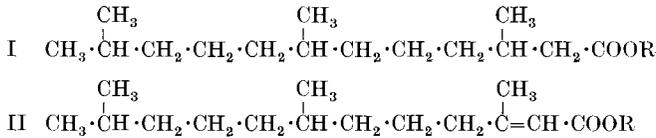
C ₁₇ H ₃₄ O ₃	Ber. C 71,26	H 11,97%
	Gef. „ 71,55	„ 11,92%

3, 7, 11-Trimethyl-dodecansäure-äthylester (Formel V).

In einem Destillierkolben mit abwärts geneigtem Ansatzrohr wurde in 180 g des vorbeschriebenen Oxy-säure-esters während 8 Stunden bei 100° ein kräftiger Bromwasserstoffstrom eingeleitet. Das Bromid wurde hierauf in Äther aufgenommen, dreimal mit Wasser ausgewaschen, vom Äther befreit und eine Stunde mit 500 cm³ 80-proz. Essigsäure und 125 g verkupfertem Zink am Rückflusskühler gekocht (Badtemperatur 120°). Hierauf beschickte man den Kolben nochmals mit 500 cm³ 80-proz. Essigsäure und 125 g

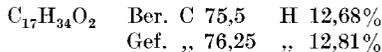
verkupferten Zink und erhitzte eine Stunde weiter. Nach dem Erkalten wurde das abgeschiedene Zinkacetat durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure in Lösung gebracht. Hierauf schüttelte man die Lösung wiederholt mit Äther aus, wusch die ätherischen Auszüge mit Wasser, Bicarbonat und abermals mit Wasser nach, trocknete sie und destillierte (Sdp. 110—160°/1 mm).

Das Destillat stellt eine Mischung der Ester I und II dar. Die ungesättigte Verbindung kommt dadurch zustande, dass der Oxy-säure-ester etwas Wasser bzw. die Bromverbindung Bromwasserstoff abspaltet.



Zur vollständigen Sättigung wurde das Destillat in Gegenwart von Platin-Katalysator hydriert, wobei in verschiedenen Ansätzen 10—15 Liter Wasserstoff aufgenommen wurden. Man erhielt zunächst 162 g des rohen Esters I. Zur Reinigung verseiften wir denselben durch einstündiges Kochen mit methylalkoholischem Kali und bildeten ihn aus der nun über das Alkalisalz gereinigten, freien Säure wieder zurück.

Veresterung: Die freie Säure (116 g) wurde mit 210 cm³ absolutem Alkohol, 320 cm³ absolutem Toluol und 15 cm³ konz. Schwefelsäure versetzt und über Nacht am Rückflusskühler gekocht. Hierauf wurden ca. 300 cm³ Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Ester in einem Scheidetrichter erkalten gelassen. Dann trennte man die untere Schicht ab, versetzte mit 100 cm³ Wasser und ätherte aus. Die ätherische Lösung wurde mit Soda ausgeschüttelt, mit Wasser nachgewaschen und getrocknet und schliesslich das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ausbeute: 123 g Ester I.



In der beschriebenen Weise haben wir insgesamt 480 g des 3, 7, 11-Trimethyl-dodecansäure-äthylesters dargestellt.

Hexahydro-farnesol (Formel VI).

Zur Reduktion des vorgenannten Esters nach *Bouveault-Blanc* wurde der Ester I in kleinere Mengen unterteilt. Beispiel einer solchen Reduktion:

Ein 2-Liter-Kolben wird mit 105 g Natrium beschickt. Dazu lässt man eine Lösung von 121 g des Esters in 1 Liter absolutem Alkohol so rasch zufließen, dass heftiges Sieden stattfindet. Nach ca. 2 Stunden weiterem Kochen wird die noch warme Lösung mit

Wasser versetzt und im Vakuum vom Alkohol befreit. Man äthert aus, wäscht den Ätherextrakt mit Wasser, bis das Waschwasser neutral reagiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers wird das gebildete Hexahydro-farnesol destilliert. Aus den vereinigten wässrigen Auszügen gewinnt man die durch teilweise Verseifung entstandene Säure.

Ausbeute: 67 g Hexahydro-farnesol = 65,5%
 37 g regenerierte Säure = 34,2%

Die regenerierte Säure $C_{15}H_{30}O_2$ wurde nach der früher angeführten Veresterungsvorschrift wieder in den Äthylester übergeführt und von neuem der Reduktion mit Natrium und Alkohol zugeführt.

Ausbeute: 311 g Hexahydro-farnesol vom Sdp. 100—105°/0,4 mm (berechnet 405 g aus 480 g Ester) = 77%.

$C_{15}H_{32}O$ Ber. C 78,87 H 14,11%
 Gef. „ 79,18 „ 14,05%

Hexahydro-farnesylbromid (Formel VII).

- a) Bromierung mit Phosphortribromid¹⁾. Das Bromierungsprodukt enthielt nur 20,46% Br (ber. 27,44%).
- b) Bromierung durch 4-stündiges Durchleiten von Bromwasserstoff bei 130—140° (in Destillierkolben mit abwärts geneigtem Ansatzrohr). Das Bromierungsprodukt enthielt 27,12% Br (ber. 27,44%). Ausbeute quantitativ (nicht destilliert).

2, 6, 10-Trimethyl-pentadecanon-(14) (Formel VIII).

24 g Natrium wurden in 400 cm³ absolutem Alkohol gelöst, die Lösung mit einer Mischung von 150 g Acetessigeste und 160 cm³ trockenem Petroläther versetzt und auf -10° gekühlt. Nun haben wir im Laufe einer Stunde 190 g Hexahydro-farnesylbromid bei einer Innentemperatur von -10° zugetropft. Das Reaktionsgemisch blieb hierauf in der Kältemischung stehen, worin es sich sehr allmählich auf Zimmertemperatur erwärmte. Dann wurde der Petroläther abgedampft und der Kolben während 5 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt.

Ketonspaltung: Das Reaktionsgemisch wurde bei Zimmertemperatur mit 4,5 Liter 3-proz. methylalkoholischer Kalilauge versetzt und 15 Stunden stehen gelassen, endlich noch eine Stunde am Rückflusskühler gekocht. Dann entfernten wir das Methanol im Vakuum, versetzten den Rückstand mit Wasser, ätherten aus, trockneten den Ätherextrakt und destillierten den vom Lösungsmittel befreiten Rückstand. Der wässrige Auszug enthält in grosser Menge das Alkalisalz einer als Nebenprodukt entstehenden Säure, die nicht näher untersucht wurde. Ihre Menge nimmt zu, wenn die Synthese

¹⁾ Vgl. *F. G. Fischer*, A. **475**, 193 (1929).

mit Acetessigester im Autoklaven bei höherer Temperatur durchgeführt wird. Es handelt sich vermutlich um die Säure $C_{17}H_{34}O_2$.

Die Neutralteile dieser Reaktion bilden ein Gemisch, dessen Siedepunkt langsam und gleichmässig von ca. 90^0 bis ungefähr 180^0 ansteigt, ohne irgendwo annähernd konstant zu bleiben. Die Analysen aller Fraktionen weisen für das gesuchte Keton zu hohe Wasserstoff- und zu tiefe Kohlenstoffwerte auf.

Der nicht zum Umsatz verwendete Teil des Hexahydro-farnesylbromids wurde unter Veränderung der Reaktionsbedingungen in verschiedenen kleineren Ansätzen verarbeitet. Die Bedingungen für das Entstehen des gewünschten Ketons liessen sich jedoch nicht verbessern. Insgesamt wurden ungefähr 300 g jenes unkonstant siedenden Gemisches von Neutralteilen gewonnen.

Reinigung mit *Girard*-Reagens P: Die Isolierung des Ketons aus dem Gemisch gelang mittels *Girard*-Reagens P¹⁾: 100 g des Keton-haltigen Gemisches werden mit 1 Liter absolutem Alkohol und 100 g Eisessig versetzt und mit 30 g des Reagenses vorschriftsmässig behandelt. Man gewinnt so 7,6 g des reinen Ketons vom Sdp. $166-173^0/10$ mm.

$C_{18}H_{36}O$	Ber. C 80,50	H 13,52%
	Gef. „ 80,35	„ 13,35%

3, 7, 11, 15-Tetramethyl-pentadecin-(1)-ol-(3)²⁾ (Formel IX).

4 g Natriumamid wurden in einer Schliiffapparatur in 60 cm³ absolutem Äther suspendiert und unter Ausschluss von Feuchtigkeit in Eiswasser gekühlt. Hierauf haben wir 7,6 g Trimethyl-pentadecanon auf einmal zugesetzt und das Gemisch während $4\frac{1}{2}$ Stunden bei Zimmertemperatur turbiniert. Es trat dabei eine intensive Rotfärbung ein. Dann wurde bei 0^0 während 22 Stunden ein kräftiger Acetylenstrom durch die Suspension geleitet. Das Reaktionsgemisch blieb hierauf im Eiswasser stehen und erwärmte sich sehr allmählich bis zum nächsten Tag. Wir zerlegten es mit Eis, ätherten aus und destillierten den Ätherrückstand. Bei der ersten Destillation ging die Substanz unter 10 mm Druck zwischen 150 und 210^0 über. Bei der Rektifikation erhielten wir zwei Anteile:

- Anteile: 1. Fraktion: Sdp. $145-176^0$ (10 mm); 1,75 g Destillat
- 2. Fraktion: Sdp. $176-188^0$ (10 mm); 1,50 g Destillat

Zur Charakterisierung der Verbindung wurden Proben der beiden Fraktionen im Mikrohydrierungsapparat mittels Wasserstoff und Platin-Katalysator hydriert. Die erste Fraktion nahm dabei 35%, die zweite 77% der Wasserstoffmengen auf, die sich zur vollständigen Absättigung der Acetylenbindung berechnen, nämlich 0,62 bzw.

¹⁾ Helv. **19**, 1095 (1936).

²⁾ F. G. Fischer, A. **475**, 195 (1929).

1,40 cm³ H₂ für 10,5 bzw. 10,7 mg der eingewogenen Substanzen (Temp. 17,7°; 730 mm Hg). Wir haben nur die bessere Fraktion weiterverarbeitet.

3, 7, 11, 15-Tetramethyl-pentadecen-(1)-ol-(3) (Formel X).

Zur Überführung der Acetylenverbindung in die Äthylenverbindung wird 1 Mol Wasserstoff benötigt; Substanzmenge 1,49 g. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge wurde die Hydrierung abgebrochen (Platinkatalysator).

Phytylbromid.

Das Tetramethyl-pentadecen-(1)-ol-(3) (ca. 1,5 g) wurde in 5 cm³ Lignoïn gelöst und tropfenweise, unter kräftigem Schütteln, mit 1,5 g Phosphortribromid in 5 cm³ Lignoïn versetzt. Temperatur —15° C. Über die Lösung wurde ein Stickstoffstrom geblasen. Man liess dann einige Stunden stehen, anfangs in der Kälte, später bei Zimmer-temperatur und zersetzte das überschüssige Phosphortribromid mit Eisstückchen, nachdem das Reaktionsprodukt mit etwas mehr Lösungsmittel versetzt worden war. Die Benzinschicht wurde mit Wasser, Bicarbonat und abermals mit Wasser nachgewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Synthetisches *d,l*- α -Tocopherol (Formel XII).

Das synthetisierte Phytylbromid haben wir in 10 cm³ trockenem Lignoïn (80—105°) mit 0,6 g Trimethyl-hydrochinon unter Zugabe von 0,5 g Zinkchlorid in üblicher Weise kondensiert. Erhitzungsdauer $\frac{3}{4}$ Stunden. Roh-Ausbeute: 0,6 g (1-mal chromatographiert).

Die gesamte Menge wurde ins Allophanat übergeführt. Nach sechsmaliger Umkrystallisation schmolz das Allophanat bei 168°.

Reinprodukt-Ausbeute: 116 mg Allophanat (6 mal umkrystallisiert) und

52 mg Tocopherol, erhalten durch Verseifung der Umkrystallisationsmutterlaugen.

C ₃₁ H ₅₂ O ₄ N ₂	Ber. C 72,04	H 14,14%
	Gef. „ 72,51	„ 10,06%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.