

129. Über ein weiteres Homologes des α -Tocopherols

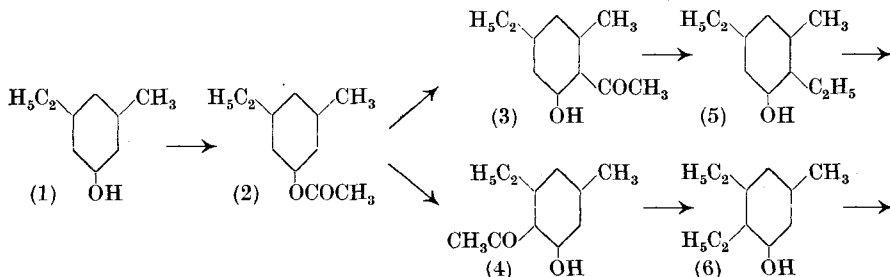
von P. Karrer und Otto Hoffmann.

(2. IX. 40.)

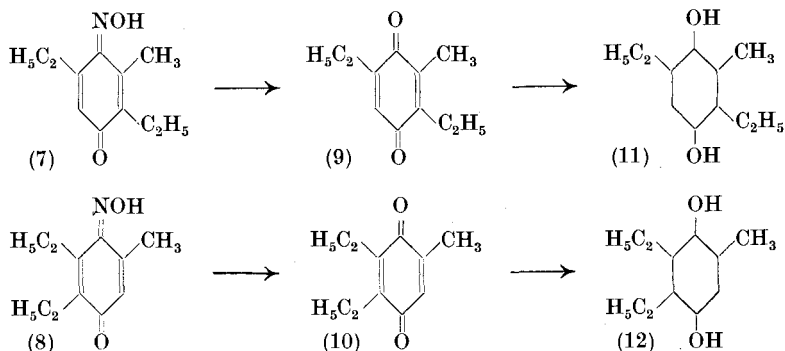
Da ein Dimethyl-äthyl-tocol, das 5,7-Dimethyl-8-äthyl-tocol, nach früheren Untersuchungen¹⁾ gute Vitamin-E-Wirkung gezeigt hatte, sollte auch eine Verbindung der Tocopherolreihe dargestellt und geprüft werden, die im Benzolkern 2 Äthylgruppen und einen Methylrest enthält.

Die Synthese eines solchen Tocopherol-Homologen erfolgte in folgender Weise: 3-Methyl-5-äthyl-phenol (1) wurde acetyliert und das Acetat (2) der *Fries'schen* Umlagerung mit Aluminiumchlorid unterworfen. Hierbei bildeten sich 2 isomere Ketone, denen die Formeln (3) und (4) zufallen; wie die beiden Formeln auf die beiden Ketone zu verteilen sind, konnten wir bisher nicht feststellen. Die Trennung der beiden Ketone erfolgte über ihre Semicarbazone, von denen das eine bei 228°, das andere, in Alkohol leichter und in Pyridin schwerer lösliche Semicarbazon bei 193° schmilzt. Das erstere wird mit I, letzteres mit II bezeichnet. Aus I wurde ein 2-Acetyl-äthyl-methyl-phenol vom Smp. 93°, aus letzterem ein solches vom Smp. 18—19° erhalten.

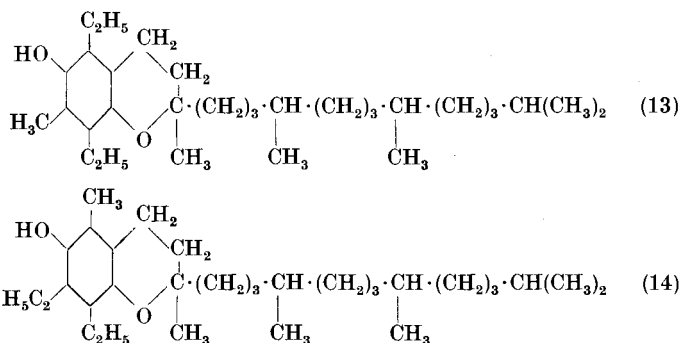
Aus diesen beiden Ketonen stellten wir durch Reduktion die beiden Diäthyl-methyl-phenole (5) und (6) her. Dasjenige, das aus dem Semicarbazon II stammt, gelangte zur Weiterverarbeitung. Es wurde nitrosiert und die Isonitrosoverbindung (7 oder 8) zum Chinon (9 oder 10) verseift. Aus dem Chinon erhielt man durch Reduktion mit Natriumdithionit das schön krystallisierte Hydrochinon, das somit entweder das 2,5-Diäthyl-3-methyl-hydrochinon (11) oder das 2,3-Diäthyl-5-methyl-hydrochinon (12) ist. Smp. 142°.



¹⁾ P. Karrer und Otto Hoffmann, *Helv.* **22**, 654 (1939).



Dieses Diäthyl-methyl-hydrochinon vom Smp. 142° wurde mit Phitylbromid und Zinkchlorid zum Diäthyl-methyl-tocol kondensiert, für welches entweder die Formel des 5,8-Diäthyl-7-methyl-tocols (13) oder diejenige des 7,8-Diäthyl-5-methyl-tocols (14) zutrifft:



Dieses Diäthyl-methyl-tocol ist wie die anderen Tocol e ein hellgelbes, viscoses Öl von starkem Reduktionsvermögen. Es wurde über das kristallisierte Allophanat (Smp. 165°) gereinigt.

Die im pharmakologischen Laboratorium der Chemischen Fabrik *F. Hoffmann-La Roche* ausgeführte biologische Prüfung der Substanz hat ergeben, dass das vorbeschriebene Diäthyl-methyl-tocol in 10 mg Dosen volle Vitamin-E-Wirkung besitzt; kleinere Dosierungen wurden noch nicht geprüft.

Experimenteller Teil.

3-Methyl-5-äthyl-phenolacetat.

75 g 3-Methyl-5-äthyl-phenol¹⁾ wurden in absolutem Benzol gelöst, hierauf mit 50 g Acetylchlorid versetzt und drei Stunden lang auf dem Wasserbad unter Rückflusskühlung gekocht. Hierauf

¹⁾ O. Kruber, A. Schmitt, B. 64, 2270 (1931). — G. T. Morgan, A. J. Pettet, Soc. 1934, 418.

dampfte man das Benzol ab und fraktionierte den Rückstand im Vakuum. Wir erhielten das 3-Methyl-5-äthyl-phenol-acetat als farblose Flüssigkeit, die bei 126—128°/15 mm übergang. Ausbeute 76 g.

Gemisch von 2-Acetyl-3-methyl-5-äthyl-phenol und 2-Acetyl-3-äthyl-5-methylphenol.

75 g des erhaltenen Phenolacetats wurden eisgekühlt in einen Kolben, in dem sich 100 g wasserfreies Aluminiumchlorid befanden, gegossen. Darauf setzte man einen Rückflusskühler auf und erhitzte auf 160—170°. Auf dieser Temperatur liessen wir das Reaktionsgemisch drei Stunden lang, zersetzten dann mit Eiswasser und destillierten schliesslich mit Wasserdampf. Es ging ein gelbes, charakteristisch riechendes Öl über, das das Gemisch der beiden Isomeren darstellte. Dieses liess sich aber weder durch fraktionierte Destillation noch durch fraktionierte Krystallisation (im Eisschrank wird das Gemisch fest) trennen, so dass zu einer Trennung über die Semicarbazone geschritten werden musste.

Semicarbazone der beiden Methyl-äthyl-oxy-acetophenone.

Die bei der Destillation mit Wasserdampf erhaltenen 60 g des Ketongemisches wurden mit 40 g in wenig Wasser gelöstem Semicarbazid-chlorhydrat und mit 30 g in Alkohol gelöstem Kaliumacetat versetzt. Zu dieser Mischung gaben wir noch Wasser und Alkohol bis zur vollständigen Lösung, worauf das Reaktionsgemisch drei Tage sich selbst überlassen blieb. Danach filtrierten wir die inzwischen gebildeten farblosen Krystalle ab und gaben zum Filtrat Wasser, worauf sich weitere Krystalle abschieden. Durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Wasser-Äthanolgemisch und reinem Äthanol wurden hierauf zwei Fraktionen gewonnen, deren Schmelzpunkte sich durch weiteres Umkrystallisieren nicht mehr erhöhen liessen. Die eine, schwerer lösliche Fraktion I, schmolz bei 228°, die andere, leichter lösliche Fraktion II, bei 193°. Ausbeuten 7 g Fraktion I und 35 g Fraktion II.

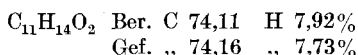
Wir haben dieselbe Reaktionsfolge noch ein zweites Mal durchgeführt, wobei sich aber, obwohl die Reaktionsbedingungen nicht merklich verändert waren, das Ausbeutenverhältnis an den beiden Isomeren fast umkehrte.

$C_{12}H_{17}O_2N_3$	Ber. C 61,25	H 7,27%
Gef. Frakt. I	„ 61,03	„ 7,14%
Gef. Frakt. II	„ 61,70	„ 7,13%

2-Acetyl-3-äthyl-5-methyl-phenol oder 2-Acetyl-5-äthyl-3-methylphenol aus Fraktion I der Semicarbazone.

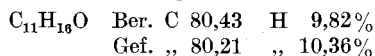
Das Semicarbazon I wurde zwei Stunden lang mit 7,5-proz. Salzsäure gekocht, darauf wurde mit Bicarbonat neutralisiert und

mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers blieb das 2-Acetyl-äthyl-methyl-phenol in farblosen Krystallen zurück, die sich aus Petroläther umkrystallisieren liessen und den Schmelzpunkt 93° besaßen. Ausbeute: 4,5 g.



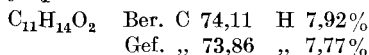
2,3-Diäthyl-5-methyl-phenol oder 2,5-Diäthyl-3-methyl-phenol (Isomeres I).

Wir kochten 4 g des so gewonnenen Ketons mit 40 g Zinkamalgam und 200 cm^3 eines Gemischs von drei Teilen Salzsäure und einem Teil Wasser sechzehn Stunden lang unter Rückflusskühlung, wobei man von Zeit zu Zeit zum Ersatz der verbrauchten Salzsäure konzentrierte Salzsäure zugab. Hierauf wurde mit Bicarbonat neutralisiert, ausgeäthert, der Ätherauszug getrocknet und der Äther verdampft. Es blieb ein farbloses Öl als Rückstand, das wir im Vakuum destillierten. Die Hauptfraktion, das Diäthyl-methyl-phenol, ging bei $121\text{--}123^{\circ}$ im Vakuum von 13 mm Quecksilberdruck über. Ausbeute: 2 g.



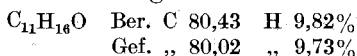
2-Acetyl-3-äthyl-5-methyl-phenol oder 2-Acetyl-5-äthyl-3-methyl-phenol aus Fraktion II der Semicarbazone.

Die Zerlegung des Semicarbazons II erfolgte in gleicher Weise wie diejenige des Semicarbazons I. Nach dem Verseifen mit verdünnter Salzsäure und Neutralisieren mit Bicarbonat wurde das Phenol in Äther aufgenommen und nach dem Trocknen das Lösungsmittel verdampft. Es blieb ein hellgelbes Öl übrig, das im Vakuum von 12 mm Quecksilberdruck bei 144° überging. Das Produkt erstarrte im Eisschrank zu farblosen Krystallen. Schmelzpunkt dieses 2-Acetyl-äthyl-methyl-phenols $18\text{--}19^{\circ}$. Ausbeute: 23 g.



2,3-Diäthyl-5-methyl-phenol oder 2,5-Diäthyl-3-methyl-phenol (Isomeres II).

Das Keton aus Fraktion II wurde ebenso wie das Keton aus Fraktion I mit Zinkamalgam und Salzsäure reduziert, die Reaktionsflüssigkeit neutralisiert und ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers blieb ein gelbliches Öl als Rückstand, das wir wiederum durch Destillation im Vakuum reinigten. Das Diäthyl-methyl-phenol ging im Vakuum von 12 mm Quecksilberdruck bei $121\text{--}123^{\circ}$ über. Ausbeute: 12 g.



2,3-Diäthyl-5-methyl-4-nitroso-phenol oder 2,5-Diäthyl-3-methyl-4-nitrosophenol aus dem Isomeren II.

11 g des Diäthyl-methyl-phenols (Isomeres II) wurden in einer Mischung von 100 cm³ Alkohol und 100 cm³ konzentrierter Salzsäure gelöst, auf 0° abgekühlt und unter mechanischem Rühren mit 10 g Natriumnitrit in kleinen Portionen versetzt. Dabei bildete sich ein dunkelgrüner Niederschlag. Nach der Zugabe des Natriumnitrits liess man noch eine Stunde lang rühren und goss darauf das Reaktionsgemisch in 2 Liter kaltes Wasser. Der ausgefallene gelbbraune Niederschlag des Nitrosoprodukts wurde abfiltriert. Er liess sich aus einem Gemisch von Ligroin und Essigester zu schönen, gelben Krystallen umkrystallisieren. Smp. 150° unter Zersetzung. Ausbeute 8 g.

C₁₁H₁₅O₂N Ber. C 68,35 H 7,83%
Gef. „ 68,35 „ 7,74%

2,3-Diäthyl-5-methyl-chinon (1,4) oder 2,5-Diäthyl-3-methyl-chinon (1,4).

7,5 g des so erhaltenen Nitrosophenols wurden mit 70 cm³ 7,5-proz. Salzsäure und 5 g Natriumnitrit 2 Stunden lang unter Rückflusskühlung gekocht. Das entstandene braune Öl wurde ausgeäthert, die Ätherlösung mit Bicarbonatlösung und dann gründlich mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther schliesslich abgedampft. Das zurückbleibende rotgelbe Öl liess sich unter nur geringer Zersetzung im Hochvakuum destillieren. Das Diäthyl-methyl-chinon ging bei einem zwischen 0,4 und 0,6 mm Quecksilberdruck schwankenden Vakuum bei 94—99° über.

C₁₁H₁₄O₂ Ber. C 74,11 H 7,92%
Gef. „ 74,10 „ 8,01%

2,3-Diäthyl-5-methyl-hydrochinon oder 2,5-Diäthyl-3-methyl-hydrochinon.

Wir lösten das Diäthyl-methyl-p-chinon in Methanol und versetzten es mit einer wässrigen Lösung von Natriumdithionit. Dann schüttelte man wenige Minuten bis zur fast völligen Entfärbung, ätherte aus und trocknete die leicht gelb gefärbte ätherische Lösung. Der Äther wurde hierauf abgedampft und der Rückstand aus Alkohol-Wassergemisch umkrystallisiert. Wir erhielten die Hydrochinonverbindung in dieser Weise in farblosen Krystallen vom Smp. 141 bis 142°.

C₁₁H₁₆O₂ Ber. C 73,33 H 8,90%
Gef. „ 73,31 „ 8,97%

d,l-5,8-Diäthyl-7-methyl-tocol oder *d,l*-7,8-Diäthyl-5-methyl-tocol.

2 g Diäthyl-methyl-hydrochinon wurden in 25 cm³ absolutem Benzol mit 1,1 g wasserfreiem Zinkchlorid und 5,9 g Phytlylbromid im Stickstoffstrom auf dem Wasserbad erwärmt. Es trat sehr heftige Bromwasserstoffentwicklung auf, die allerdings nach kurzer Zeit wieder abklang. Nach ihrem fast vollständigen Verschwinden liessen wir im Stickstoffstrom abkühlen und zersetzten darauf die Reaktionsmasse mit Wasser. Die Benzolschicht wurde mit etwas Äther verdünnt und nacheinander mit Wasser, verdünnter Natronlauge und wiederum mit Wasser gewaschen. Dann trockneten wir und verdampften die Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde in Petroläther aufgenommen und an Aluminiumoxyd (*Brockmann*) chromatographiert. Das Chromatogramm liess nur zwei Schichten erkennen: eine lange obere, die fast farblos war, und eine ziemlich kurze untere, gelb gefärbte. Wie eluierten beide Schichten mit Äther-Methanol und erhielten aus der oberen Schicht 2,9 g eines braunen Öles. In der unteren Schicht war nur wenig eines gleichartigen Öls vorhanden.

Das aus der oberen Schicht gewonnene Öl wurde zur Herstellung des Allophanats in wenig absolutem thiophenfreien Benzol gelöst und mit Cyansäure gesättigt. Dann liess man das Reaktionsgemisch acht Tage lang bei ca. 4° stehen, kochte auf und filtrierte vom gebildeten Cyamelid ab. Dieses wurde noch mehrfach mit heissem Benzol nachgewaschen. Aus dem Filtrat dampften wir das Lösungsmittel ab und krystallisierten den Rückstand mehrmals aus absolutem Alkohol und aus Aceton um. Smp. des Allophanats: 166°.

$C_{33}H_{56}O_4N_2$	Ber. C 72,8	H 10,4%
	Gef. „ 72,55	„ 10,4%

Durch einstündiges Verseifen des Allophanats mit 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge auf dem siedenden Wasserbad wird das Diäthyl-methyl-tocol selbst als hellgelbes viskoses Öl erhalten. Es reduziert Silbernitratlösung stark.

$C_{31}H_{54}O_2$	Ber. C 81,15	H 11,86%
	Gef. „ 81,22	„ 12,12%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.