

Essigsäure-anhydrid acetyliert. Zur Acetylierung hielt man das Gemisch 14 Stunden bei Zimmertemperatur, hierauf 1 Stunde bei 70°. Nach der Zersetzung mit Wasser wurde ausgeäthert, der Ätherextrakt nacheinander mit 2-n. Schwefelsäure, Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in einer Kugelhöhre im Hochvakuum destilliert. Nach wenigen Tropfen Vorlauf, destillierten unter 0,04 mm Druck bei 212—213° 3,2 g 2-Methyl-2-[4',8',12'-trimethylhexadecyl]-7,8-cyclo-trimethylen-6-acetoxy-chroman, die nach einer zweiten Destillation ein völlig farbloses Öl darstellten.

$C_{31}H_{50}O_3$ Ber. C 79,08 H 10,71%
Gef. „ 79,27 „ 10,58%.

Nach der Verseifung des Acetats mit 20-proz. methylalkoholischer Kalilauge durch einstündiges Erwärmen im Stickstoffstrom wurde aus dem gebildeten 7,8-Cyclo-trimethylen-tocol das Allophanat hergestellt. Dieses schmolz nach viermaliger Krystallisation aus Äthylalkohol bei 149°.

$C_{31}H_{50}O_4N_2$ Ber. C 72,32 H 9,79%
Gef. „ 72,88 „ 9,65%.

2-Methyl-2-[4',8',12'-trimethylhexadecyl]-7,8-cyclo-tetramethylen-6-oxychroman (7,8-Cyclo-tetramethylen-tocol), Formel II.

3,5 g 5,6,7,8-Tetrahydro-napthohydrochinon¹⁾ und 6 g natürliches Phytol wurden in 30 cm³ wasserfreier Ameisensäure in gleicher Art kondensiert, wie dies im vorigen Beispiel beschrieben wurde; auch die Aufarbeitung erfolgte in analoger Art.

Das Chromatogramm (an Aluminiumoxyd) liess folgende Schichten erkennen:

oberste Schicht (I)	0,5 cm	dunkelschwarz
Schicht II	20 cm	hellgrau
Schicht III	10 cm	orange
Rest der Säule (IV)		farblos.

Die Hauptmenge des gesuchten Tocols fand sich in Schicht II. Das aus dieser Schicht eluierte Rohprodukt wog 4 g und wurde in üblicher Weise acetyliert und das Acetat im Hochvakuum destilliert. In der Kugelhöhre ging die Verbindung zwischen 220 und 240° bei 0,04 mm Druck als sehr schwach gelblich gefärbtes Öl über. Ausbeute 2 g.

Nach der alkalischen Verseifung wurde aus einem Teil des 2-Methyl-2-[4',8',12'-trimethylhexadecyl]-7,8-cyclo-tetramethylen-6-oxychromans das Allophanat dargestellt. Nach mehrmaliger Umkrystallisation aus Äthanol liess sich dieses in farbloser, feinkrystalliner Form gewinnen und schmolz bei 162—163°.

$C_{32}H_{52}O_4N_2$ Ber. C 72,67 H 9,91%
Gef. „ 73,02 „ 10,13%.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

55. Über zwei neue Homologe des α -Tocopherols

von P. Karrer und M. Stähelin.

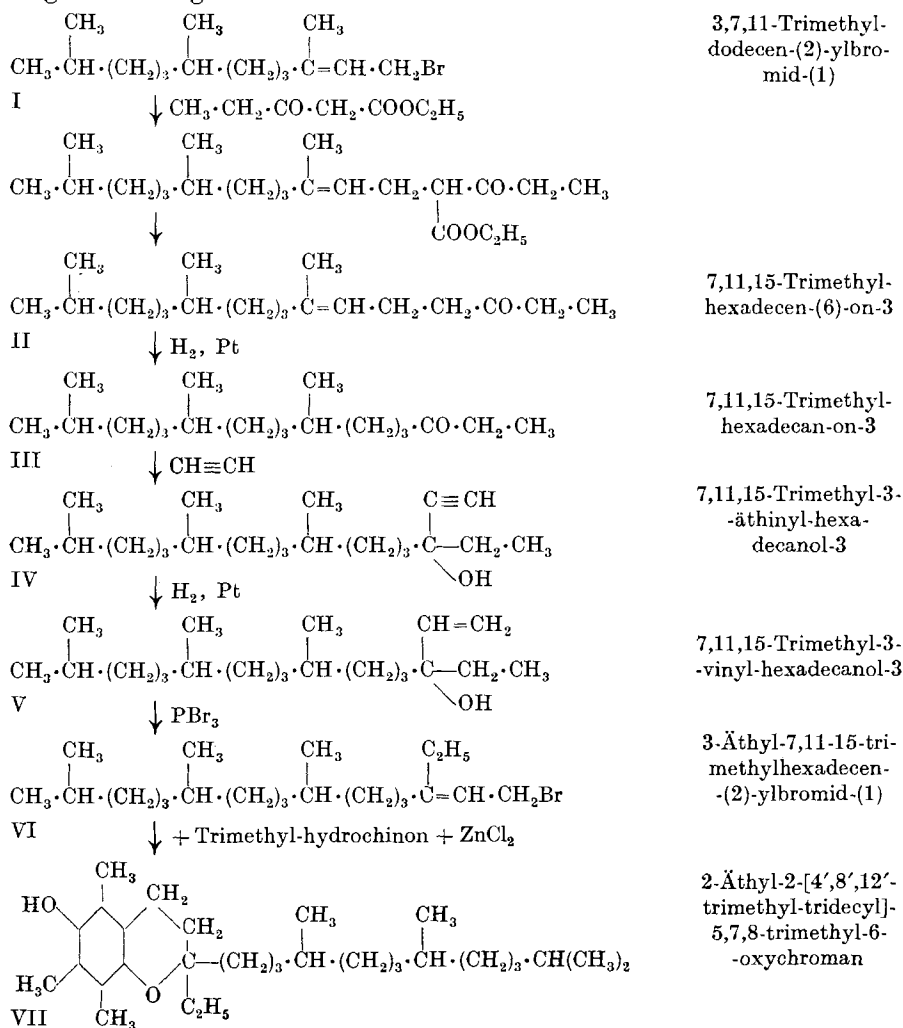
(26. II. 45.)

In dieser Abhandlung beschreiben wir zwei Homologe des α -Tocopherols, die in Stellung 2 der α -Tocopherol-molekel Äthyl- bzw. Propylgruppen anstatt eines Methylrestes besitzen und einen neuen, bisher nicht bekannten Typus von Tocopherol-Homologen repräsentieren.

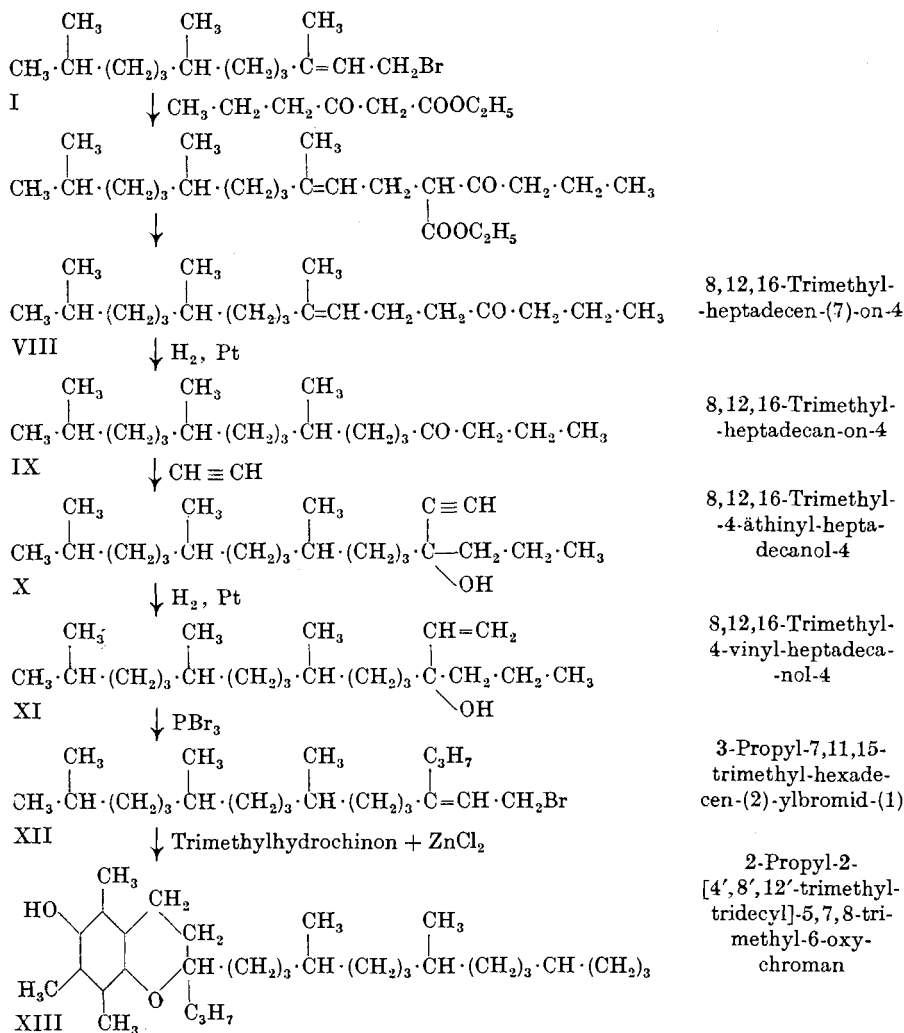
¹⁾ Dargestellt nach H. Adkins und Mitarb., Am. Soc. 63, 1317 (1941).

Sie wurden hergestellt, um die Grenzen der Konstitutionsspezifität für die Vitamin-E-Wirkung weiter abzutasten. Beide Verbindungen, das 2-Äthyl-2-[4',8',12'-trimethyl-tridecyl]-5,7,8-trimethyl-6-oxychroman (Formel VII) und das 2-n-Propyl-2-[4',8',12'-trimethyl-tridecyl]-5,7,8-trimethyl-6-oxychroman (Formel XIII) besitzen gute Vitamin-E-Aktivität, die ca. ein Drittel derjenigen des α -Tocopherols beträgt¹⁾. Die Prüfung wurde mit den Acetaten der beiden Verbindungen durchgeführt, welche im Rattenversuch in 10 mg Dosen volle antiabortive Wirkung besaßen, während 5 mg unwirksam waren.

Die Synthese der beiden Tocopherolhomologen führten wir auf folgenden Wegen aus:



¹⁾ Bezüglich der Wirksamkeit anderer Tocopherol-Homologen vgl. Helv. **24**, 641 (1941); **26**, 1750 (1943).



Der Chemischen Fabrik *F. Hoffmann-La Roche & Co.*, Basel, in deren pharmakologischem Laboratorium die biologische Prüfung der beiden Tocopherol-Homologen ausgeführt wurde, danken wir bestens für diese Hilfe.

Experimenteller Teil.

3, 7, 11-Trimethyl-dodecen-(2)-ylbromid-(1) (Formel I).

Zu 20,5 g 3,7,11-Trimethyl-dodecen-(2)-ol-1, gelöst in 50 cm³ trockenem Petroläther, wurden bei -15° unter Rühren und Einleiten von trockenem CO₂ 23 g Phosphortribromid in 30 cm³ Petroläther innerhalb einer Stunde zuge tropft. Hierauf liess man die Temperatur der Reaktionsmischung innerhalb 15 Stunden auf +15° steigen, goss auf Eis, zog mit Äther aus, wusch den Ätherextrakt mit Natriumbicarbonatlösung, hierauf mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser und verdampfte das Lösungsmittel. Das rohe 3,7,11-Trimethyl-dodecen-(2)-ylbromid-(1) blieb als leicht gelbgefärbtes Öl zurück (26,1 g, d. h. 99,5% der Theorie). Auf eine weitere Reinigung wurde wegen der Zersetzlichkeit der Verbindung verzichtet.

7, 11, 15-Trimethyl-hexadecen-(6)-on-(3) (Formel II).

Zu einer aus 3,3 g Natrium und 55 cm³ absolutem Alkohol bereiteten Natriumäthylat-lösung liess man unter Eiskühlung 22,7 g Propionylessigsäure-äthylester unter Umschütteln zufließen, hierauf innerhalb 30 Minuten 26,0 g 3,7,11-Trimethyl-dodecen-(2)-ylbromid-(1). Bald begann die Abscheidung von NaBr. Die Flüssigkeit blieb 30 Stunden stehen, wobei sie sich allmählich auf Zimmertemperatur erwärmte, wurde hierauf 1 Stunde gekocht, vom NaBr abfiltriert und mit einer Lösung von 18 g KOH in 360 cm³ Methanol versetzt. Nun blieb sie zur Verseifung des gebildeten Keto-esters einen Tag stehen, wurde hierauf im Vakuum vom Methanol befreit, der Rückstand mit etwas Wasser versetzt, die Lösung angesäuert und gründlich ausgeäthert. Den Ätherauszug wusch man mit Wasser und verdampfte das Lösungsmittel. Der Rückstand, der neben der freien Ketosäure auch bereits durch Spaltung entstandenes 7, 11, 15-Trimethyl-hexadecen-(6)-on-3 enthielt, wurde im Vakuum destilliert. Die z. T. von CO₂-Entwicklung begleitete Destillation lieferte bei 183—187° (11 mm Druck) das gesuchte Keton, das nach wiederholter Destillation als fast farblose, wenig viscose Flüssigkeit erhalten wurde (9,15 g, d. i. 36% der Theorie).

7, 11, 15-Trimethyl-hexadecanon-(3) (Formel III).

Durch Hydrierung des vorbeschriebenen ungesättigten Ketons mit Wasserstoff und Platin in Äthanol bis zur Aufnahme von 1 Mol H₂ wurde 7, 11, 15-Trimethyl-hexadecanon-3 als farbloses, leicht bewegliches Öl erhalten. Sdp._{11 mm} 183—187°. In einem Ansatz haben wir die Verbindung durch Behandlung mit *Girard*-Reagens P gereinigt.

C ₁₉ H ₃₈ O	Ber. C 80,76	H 13,56%
(282,3)	Gef. „ 80,37	„ 13,42%

7, 11, 15-Trimethyl-3-äthynyl-hexadecanol-3 (Formel IV).

In einen 750 cm³-Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Gaseinleitungsrohr, Thermometer sowie Tropftrichter, brachte man 50 cm³ trockenen Äther und leitete bei -15° 30 Minuten trockenes, gereinigtes Acetylen ein. Hierauf wurde unter Rühren und weiterem Einleiten von Acetylen durch den Tropftrichter eine Lösung von tert. Kaliumamylat in Äther innerhalb 30 Minuten zugetropft (Die Kaliumamylatlösung erhielt man durch Auflösen von 2 g Kalium in 25 cm³ trockenem tert. Amylalkohol in der Hitze und Auflösen des beim Erkalten ausgeschiedenen Kaliumamylats in 30 cm³ Äther).

Nach beendeter Zugabe des Amylats wurde unter Rühren während 30 Minuten Acetylen weiter eingeleitet, hierauf innerhalb einer halben Stunde eine Lösung von 13,3 g 7, 11, 15-Trimethyl-hexadecanon-(3) in 30 cm³ Äther zugetropft. Nun liess man die Temperatur des Reaktionsgemisches, die bisher -15° betragen hatte, auf 0° ansteigen, leitete während 2 Stunden Acetylen ein, liess die Flüssigkeit über Nacht stehen und behandelte sie am nächsten Morgen nochmals während einer Stunde mit Acetylen. Hierauf wurde sie unter Kühlung bis zur neutralen Reaktion mit 3-proz. wässriger Essigsäure versetzt, Äther- und Wasserschicht getrennt und letztere erschöpfend ausgeäthert. Die vereinigten ätherischen Extrakte hinterliessen nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels das rohe 7, 11, 15-Trimethyl-3-äthynyl-hexadecanol-3. Um kleine, darin enthaltene Reste von nicht umgesetztem Keton auch noch in die Acetylenverbindung überzuführen, haben wir das rohe Trimethyl-äthynyl-hexadecanol einer zweiten Behandlung mit Kaliumamylat und Acetylen unterzogen, wobei in der gleichen Weise, wie oben beschrieben, verfahren wurde. Schliesslich haben wir das Reaktionsprodukt noch einer Behandlung mit *Girard*-Reagens P unterworfen und dadurch letzte Spuren von Keton abgetrennt.

Dasso gereinigte 7, 11, 15-Trimethyl-3-äthynyl-hexadecanol-3 destillierte unter 11 mm Druck bei 195—200° als farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit.

C ₂₁ H ₄₀ O	Ber. C 81,73	H 13,07%
(308,3)	Gef. „ 81,36	„ 12,92%

7, 11, 15-Trimethyl-3-vinyl-hexadecanol-3 (Formel V).

Die Darstellung erfolgte durch katalytische Hydrierung der vorbeschriebenen Acetylenverbindung mit Wasserstoff und Platinoxid in Eisessig bis zur Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff.

3-Äthyl-7, 11, 15-trimethyl-hexadecen-(2)-ylbromid-(1) (Formel VI).

Diese Verbindung wurde aus 7, 11, 15-Trimethyl-3-vinyl-hexadecanol-3 in gleicher Weise dargestellt wie Phitylbromid aus Isophytol, weshalb auf jene Darstellungsvorschrift verwiesen sei¹⁾. Das rohe Bromid diente für die weitere Umsetzung.

2-Äthyl-2-[4', 8', 12'-trimethyl-tridecyl]-5, 7, 8-trimethyl-6-oxychroman (Formel VII).

5,80 g 3-Äthyl-7, 11, 15-trimethyl-hexadecen-(2)-ylbromid-(1), 1,95 g Trimethylhydrochinon und 1,15 g wasserfreies Zinkchlorid wurden in 15 cm³ trockenem Benzol im Stickstoffstrom 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung erfolgte in derselben Weise wie bei der Synthese des α -Tocopherols²⁾; auch hier führte man eine erste Reinigung des Chromanderivates durch Chromatographie an Aluminiumoxyd durch. Das rohe 2-Äthyl-2-[4', 8', 12'-trimethyl-tridecyl]-5, 7, 8-trimethyl-6-oxychroman wog 3,0 g (43,5% der Theorie) und wurde zur Reinigung in das Acetat übergeführt. Zu diesem Zweck liess man es mit 15 cm³ trockenem Pyridin und 5 cm³ Essigsäure-anhydrid 1 ½ Tage bei Zimmertemperatur stehen, verdampfte das Pyridin im Vakuum, behandelte den Rückstand mit Wasser und Äther, wusch die Ätherschicht mit verdünnter Säure und Wasser, verdampfte das Lösungsmittel und destillierte den Rückstand, das gebildete Acetat, in einer Kugelhöhre im Hochvakuum. Viscoses Öl vom Sdp. 204—208° (0,05 mm).

$C_{32}H_{54}O_3$	Ber. C 78,94	H 11,18%
(486,4)	Gef. „ 79,07	„ 11,18%

Aus einem Teil des Acetats stellten wir nach der Verseifung das Allophanat her. Dieses schmolz nach mehrmaliger Krystallisation aus Methanol bei 150—152°.

8, 12, 16-Trimethyl-heptadecen-(7)-on-4 (Formel VIII).

Dieses Keton stellten wir in völlig analoger Weise wie das oben beschriebene 7, 11, 15-Trimethyl-hexadecen-(6)-on-3 her, indem wir 3, 7, 11-Trimethyl-dodecen-(2)-ylbromid-(1) mit Butyrylessigester kondensierten. Den Butyrylessigester erhielt man nach *A. Wahl* und *M. Doll*³⁾ in einer Ausbeute von 29%.

8, 12, 16-Trimethyl-heptadecen-(7)-on-4 ist eine farblose Flüssigkeit vom Sdp. 188 bis 194° bei 11 mm Druck. Ausbeute 19,1%.

8, 12, 16-Trimethyl-heptadecan-on-4 (Formel IX).

Diese Verbindung wurde durch katalytische Reduktion des vorgenannten ungesättigten Ketons mit Wasserstoff und Platin in Äthanol bis zur Aufnahme von 1 Mol H₂ erhalten und hierauf mit *Girard*-Reagens P gereinigt. Sdp. 178—183° (9 mm Druck).

$C_{20}H_{40}O$	Ber. C 80,99	H 13,60%
(296,3)	Gef. „ 81,06	„ 13,66%

8, 12, 16-Trimethyl-4-äthynyl-heptadecanol-4 (Formel X).

Darstellung aus 8, 12, 16-Trimethyl-heptadecan-on-4 und Acetylen nach der Vorschrift, die weiter oben für die Gewinnung des 7, 11, 15-Trimethyl-3-äthynyl-hexadecanols-

¹⁾ *P. Karrer, A. Geiger, H. Rentschler, E. Zbinden, A. Kugler*, *Helv.* **26**, 1749 (1943); vgl. auch *Helv.* **22**, 616 (1939).

²⁾ *P. Karrer, H. Fritzsche, B. Ringier, H. Salomon*, *Helv.* **21**, 520 (1938).

³⁾ *Bl.* [4] **13**, 267 (1913).

(3) gegeben wurde. Die Verbindung ist eine viscosa Flüssigkeit, die in der Kugelhöhre bei 9 mm Druck zwischen 190—195° destillierte.

$C_{22}H_{42}O$	Ber. C 81,91	H 13,12%
(322,3)	Gef. „, 81,79	„, 13,04%

8, 12, 16-Trimethyl-4-vinyl-heptadecanol-4 (Formel XI).

Durch Reduktion des vorgenannten Acetylderivates mit Wasserstoff und Platin in Eisessig bis zur Aufnahme von 1 Mol H_2 wurde das 8,12,16-Trimethyl-4-vinyl-heptadecanol-4 erhalten.

3-Propyl-7, 11, 15-trimethyl-hexadecen-(2)-ylbromid-(1) (Formel XII).

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift der Gewinnung von Phytylbromid¹⁾ aus 8,12,16-Trimethyl-4-vinyl-heptadecanol und PBr_3 . Ausbeute 94%.

2-n-Propyl-2-[4', 8', 12'-trimethyl-tridecyl]-5, 7, 8-trimethyl-6-oxychroman (Formel XIII).

Wir kondensierten 13,9 g 3-Propyl-7,11,15-trimethyl-hexadecen-(2)-ylbromid-(1) mit 4,7 g Trimethylhydrochinon und 2,8 g Zinkchlorid in 35 cm³ Benzol nach der Vorschrift der α -Tocopherolsynthese²⁾. Die Vorreinigung erfolgte durch chromatographische Analyse an Aluminiumoxyd, die Reindarstellung über das Acetat (vgl. oben die analoge Herstellung des 2-Äthyl-2-[4', 8', 12'-trimethyl-tridecyl]-5, 7, 8-trimethyl-6-oxychromanacetats).

2-n-Propyl-2-[4', 8', 12'-trimethyl-tridecyl]-5, 7, 8-trimethyl-6-oxychroman-acetat ist ein viscoses Öl vom Sdp._{0,005 mm} 210—215° (Destillation in der Kugelhöhre).

$C_{33}H_{56}O_3$	Ber. C 79,13	H 11,27%
(500,4)	Gef. „, 78,93	„, 11,19%

Durch Verseifung des Acetats im Stickstoffstrom mit 5-proz. alkoholischer Kalilauge wurde das freie Oxychroman-Derivat zurückgehalten. Es ist ein Öl von starkem Reduktionsvermögen. Das daraus hergestellte Allophanat krystallisiert aus Alkohol und besass nach dreimaligem Umkrystallisieren den Smp. 146—148°. Der Kohlenstoffgehalt wurde bei der Analyse etwas zu hoch gefunden, eine Erscheinung, die wir bei ähnlichen Allophanaten öfters feststellen mussten.

$C_{33}H_{56}O_4N_2$	Ber. C 72,73	H 10,36	N 5,14%
(544,4)	Gef. „, 73,62	„, 10,29	„, 5,11%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Helv. **22**, 616 (1939).

²⁾ Helv. **21**, 520 (1938).