

des Benzols und Umkrystallisieren aus Petroläther in farblosen Nadeln vom Smp. 97—99° leicht isolieren.

$C_{15}H_{10}O_2$	Ber. C 81,08	H 4,54%
	Gef. „ 81,26	„ 4,44%

In der Aluminiumoxyd-Adsorptionssäule fand sich zuoberst eine dunkel gefärbte, kurze Schicht, die Verunreinigungen enthielt und verworfen wurde, auf diese folgte eine kurze rote Zone und unterhalb letzterer lag eine längere gelbe Schicht, die den gelben Aluminiumlack eines Oxyflavons enthielt. Diese gelbe Schicht wanderte auch bei längerem Durchwaschen mit Benzol nicht.

Die gelbe Adsorptionszone liess sich durch kurzes Aufkochen mit Salzsäure-haltigem Aceton eluieren. Nach dem Verdampfen des Acetonextraktes blieb ein gelbgrünlich aussehender Rückstand zurück, der mit angesäuertem Wasser gewaschen, getrocknet und hierauf aus Ligroin umkrystallisiert wurde. Nach zweimaliger Krystallisation aus Ligroin lag der Schmelzpunkt konstant bei 157°. Die Verbindung bildet sehr schwach gelbliche, feine Nadelchen. Ihre alkoholische Lösung zeigt bei Zusatz von Eisen(III)-chlorid eine tief purpurrote Färbung. Diese Eigenschaften sowie die Analyse beweisen, dass es sich um das 5-Oxyflavon handelt.

$C_{15}H_{10}O_3$	Ber. C 75,63	H 4,24%
	Gef. „ 75,41	„ 4,47%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

38. *d,l*-5,7-Diäthyl-tocol, ein weiteres Homologes des α -Tocopherols

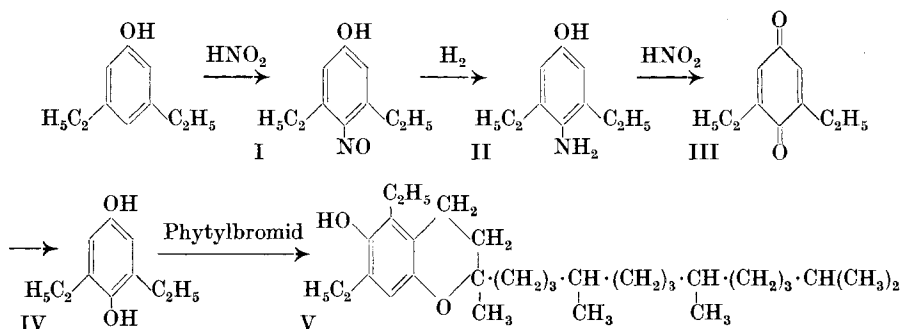
von P. Karrer und R. Schläpfer.

(13. III. 41.)

Unter den verschiedenen Homologen der Tocopherole, die wir bisher hergestellt haben¹⁾, findet sich keines, das im Benzolkern nur Äthylreste enthält. Es war von einigem Interesse, festzustellen, ob eine solche Verbindung, die also keine Methylgruppen im aromatischen Kern führt, gute Vitamin-E-Wirkung aufweist. In der Lactoflavineihe ergibt der Ersatz beider Methyl- durch Äthylreste eine biologisch inaktive Substanz.

Die neue Verbindung, die wir zur Abklärung dieser Frage herstellten, ist das *d,l*-5,7-Diäthyl-tocol (Formel V). Die Synthese erfolgte in der durch die nachstehenden Formelbilder erläuterten Weise:

¹⁾ Vgl. Helv. **21**, 1234, 1622 (1938); **22**, 260, 334, 654, 661, 1139, 1287 (1939); **23**, 455, 581, 1126 (1940).



d,l-5,7-Diäthyl-tocol ist wie α -Tocopherol ein viskoses, stark reduzierend wirkendes Öl. Es wurde über das kristallisierte Allophanat gereinigt.

Die im pharmakologischen Laboratorium von *F. Hoffmann-La Roche & Co.* in Basel durchgeführte biologische Prüfung hat ergeben, dass *d,l*-5,7-Diäthyl-tocol in 10 mg-Dosen volle Vitamin-E-Wirkung besitzt (100 % positive Resultate), während es in 4 mg-Dosen unwirksam ist. Seine Wirksamkeit ist also ungefähr dieselbe wie diejenige des β -Tocopherols (= 5,8-Dimethyl-tocols) und nur wenig schwächer als jene des 5,7-Dimethyl-tocols. Man wird hieraus die Schlussfolgerung ziehen dürfen, dass für die Vitamin-E-Wirkung Methylgruppen im Benzolring der Tocolen nicht unbedingt erforderlich sind, sofern an ihre Stelle Äthylreste treten.

Experimenteller Teil.

3,5-Diäthyl-4-nitrosophenol (Formel I).

Das für die Herstellung dieser Verbindung notwendige 3,5-Diäthyl-phenol wurde nach *Jannasch* und *Rathjen*¹⁾ aus Phenol, Äthyläther und Aluminiumchlorid hergestellt. Die in weissen Nadeln kristallisierende Substanz schmolz bei 77°.

30 g 3,5-Diäthyl-phenol wurden in 160 cm³ Äthylalkohol gelöst und 170 cm³ konz. Salzsäure hinzugesetzt. Nach der Abkühlung der Mischung auf 0° haben wir unter starkem Rühren 22 g Natriumnitrit in Portionen von 4 g eingetragen. Zuerst bräunte sich die Lösung, nach Zugabe der Hälfte des Natriumnitrits entstand eine Paste. Von diesem Zeitpunkt an wurde die Zugabe des Natriumnitrits etwas verlangsamt. Nachdem das Reaktionsgemisch einige Zeit in der Kälte gestanden hatte, wurde es in 2 Liter kaltes Wasser gegossen. Den flockigen Niederschlag haben wir abgenutscht, mehrmals mit Wasser gewaschen und schliesslich aus Essigester umkristallisiert. Das 3,5-Diäthyl-4-nitrosophenol wurde in hellgelben, glän-

¹⁾ B. 32, 2392 (1899).

zenden Nadeln vom Smp. 132° erhalten. Ausbeute 29 g, d. h. ca. 80 % der Theorie.

$C_{10}H_{13}O_2N$	Ber. C 67,00	H 7,31%
	Gef. „ 66,89	„ 7,43%

3,5-Diäthyl-4-aminophenol.

Zur Überführung der vorbeschriebenen Nitrosoverbindung in das entsprechende Aminophenol haben wir 25 g 3,5-Diäthyl-4-nitroso-phenol in 20 cm³ reinem Eisessig gelöst, diese Lösung mit 200 cm³ reinem Äthanol verdünnt und mit Platin und Wasserstoff bei ca. 60° katalytisch hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und das zurückbleibende 3,5-Diäthyl-4-aminophenol ohne weitere Reinigung zum entsprechenden Chinon weiter verarbeitet.

3,5-Diäthyl-1,4-benzochinon (Formel III).

20 g des vorerwähnten Aminophenols wurden in einer Mischung von 38 cm³ konz. Schwefelsäure und 1,2 Liter Wasser gelöst und unter starkem Schütteln allmählich 50 g Natriumnitrit in Portionen von 5—10 g eingetragen. Hierauf erwärmte man die Flüssigkeit während einer halben Stunde auf dem Wasserbad. Zur Isolierung des Chinons wurde sie darauf einer Destillation mit Wasserdampf unterworfen. Das 3,5-Diäthyl-p-benzochinon ist mit Wasserdampf flüchtig und schied sich in dem Destillat krystallisiert aus. Es bildet lange, gelbe Nadeln vom Smp. 39°. Ausbeute 14 g.

$C_{10}H_{12}O_2$	Ber. C 73,13	H 7,37%
	Gef. „ 73,33	„ 7,47%

3,5-Diäthyl-1,4-dioxybenzol (Formel IV).

Die Überführung des 3,5-Diäthyl-p-benzochinons in das entsprechende Hydrochinon lässt sich durch Zinkstaub und verdünnte Salzsäure oder Natriumdithionit leicht durchführen. Nach erfolgter Reaktion wurde das Hydrochinon mit peroxydfreiem Äther extrahiert, darauf der Ätherextrakt mit Wasser gewaschen, das Lösungsmittel verdampft und das zurückbleibende 3,5-Diäthyl-hydrochinon aus etwas schwefeldioxydhaltigem Wasser umkrystallisiert. Smp. 119°.

$C_{10}H_{14}O_2$	Ber. C 72,28	H 8,49%
	Gef. „ 72,01	„ 8,53%

5,7-Diäthyl-tocol (Formel V).

Die Kondensation des 3,5-Diäthyl-hydrochinons zum 5,7-Diäthyl-tocol kann entweder mit Phytol oder mit Phytylbromid ausgeführt werden.

Zur Kondensation mit Phytol verfährt man wie folgt:

2 g Diäthyl-hydrochinon, 4 g Phytol und 20 g wasserfreie Ameisensäure werden während 9 Stunden am Rückflusskühler im Ölbad erhitzt (Ölbadtemperatur 104—105°). Durch einen durch die Flüssigkeit geleiteten Stickstoffstrom wird für ständige Mischung der Reaktionsflüssigkeit gesorgt. Nach beendigter Kondensation giesst man das Reaktionsgemisch in Wasser, zieht mit Äther aus, wäscht die Ätherlösung zweimal mit Wasser, hierauf zweimal mit verdünnter Natronlauge und schliesslich wieder mit Wasser aus. Hierauf wird sie getrocknet und das Lösungsmittel verdampft.

Zur Verseifung allenfalls entstandener Ameisensäure-ester wird dieses Rohprodukt mit 40 cm³ methylalkoholischer Natriummethylatlösung während einer Stunde im Stickstoffstrom erwärmt (die Natriummethylatlösung haben wir durch Auflösen von 1,1 g Natrium in 40 cm³ Methanol hergestellt). Nach erfolgter Verseifung giesst man das Reaktionsgemisch in Wasser, äthert aus, wäscht den Ätherextrakt mit Wasser und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand, der das 5,7-Diäthyl-tocol enthält, wird der chromatographischen Reinigung an Aluminiumoxyd unterworfen. Die mittleren Zonen des Chromatogramms, die nach der Elution Silbernitratlösung reduzierten, enthalten das Diäthyl-tocol und werden zur Reinigung auf das Allophanat aufgearbeitet.

Wenn man 3,5-Diäthyl-hydrochinon mit Phytylbromid zum 5,7-Diäthyl-tocol kondensiert, so wird folgender Weg eingeschlagen:

Man erwärmt 2,3 g 3,5-Diäthyl-hydrochinon, 6 g Phytylbromid, 1,1 g wasserfreies Zinkchlorid und 20 cm³ trockenes Ligroin vom Sdp. 80—100° während einer Stunde am Rückflusskühler zum Sieden. Während der Reaktion wird Stickstoff durch das Gefäss geleitet. Starke Bromwasserstoffentwicklung zeigt den Eintritt des Umsatzes an. Schliesslich wird die Reaktionsmasse in Wasser gegossen, die Ligroinschicht abgetrennt, mit wässriger Natronlauge ausgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Den Rückstand löst man in Petroläther und chromatographiert in üblicher Weise in einer Aluminiumoxydsäule. Die verschiedenen, mit einer Äther-Methanol-Mischung eluierten Schichten werden auf Reduktionsvermögen gegen Silbernitrat geprüft und diejenigen Anteile, welche reduzierend wirken, auf das Allophanat verarbeitet.

Das Allophanat des 5,7-Diäthyl-tocols, in üblicher Weise hergestellt, krystallisiert ziemlich langsam. Am besten eignet sich zum Umkrystallisieren Alkohol. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren der Substanz schmolz diese bei 107° und ergab folgende Analysenwerte:

$C_{32}H_{54}O_4N_2$	Ber. C 72,45	H 10,26%
	Gef. „ 73,11	„ 10,33%

Der Kohlenstoffgehalt des Präparates ist somit gegenüber der Theorie leicht erhöht, vielleicht infolge einer geringen Beimengung.

Durch Verseifung des Allophanats in üblicher Weise mit 5-proz. methylalkoholischer Natriummethylatlösung auf dem Wasserbad, Verdünnen mit Wasser und Ausziehen mit Petroläther erhält man das 5,7-Diäthyl-tocol selbst. Dieses bildet wie die Tocopherole bei Zimmertemperatur ein viskoses Öl, welches Silbernitratlösung beim Erwärmen stark reduziert.

Zur Kontrolle des Reinheitsgrades wurde das freie *d,l*-5,7-Diäthyl-tocol mit Gold(III)-chlorid potentiometrisch titriert¹⁾. Der Gold(III)-chloridverbrauch entsprach ca. 95 % der Theorie. Das Analysenergebnis stimmte mit dem theoretischen gut überein.

$C_{30}H_{52}O_2$ Ber. C 81,00 H 11,78 %
Gef. „ 80,76 „ 11,68 %

Dieses Präparat diente zur pharmakologischen Prüfung.

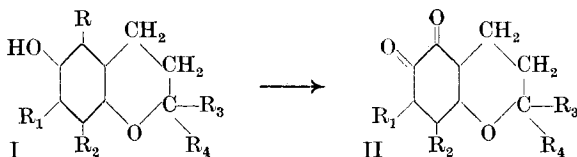
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

39. Das Verhalten der verschiedenen Tocopherole beim Farbstest mit Salpetersäure

von P. Karrer und H. Rentschler.

(13. III. 41.)

Bei der durchgreifenden Oxydation des α -Tocopherols und ähnlicher Oxychromane mit Silbernitrat oder mit Salpetersäure bilden sich rote Oxydationsprodukte, die von *Smith* und Mitarbeitern²⁾ als ortho-Chinone der allgemeinen Formel II erkannt worden sind.



Furter und *Meyer*³⁾ haben diese Reaktion zu einer Bestimmungsmethode für α -Tocopherol entwickelt, die aber auch die biologisch unwirksamen Oxydationsprodukte der Tocopherole umfasst.

Der Mechanismus dieses Oxydationsvorganges ist noch nicht völlig aufgeklärt.

Wir haben die Reaktion am α -Tocopherol und den 3 isomeren Dimethyl-tocolen, nämlich dem 5,8-Dimethyl-tocol, 5,7-Dimethyl-tocol und 7,8-Dimethyl-tocol kolorimetrisch verfolgt, um festzu-

¹⁾ Vgl. *Karrer* und *Keller*, *Helv.* **21**, 1164 (1938).

²⁾ *Am. Soc.* **61**, 2424 (1939).

³⁾ *Helv.* **22**, 240 (1939).