

## 76. Synthese des Homo-isophytols und eines Isopren-homologen des $\alpha$ -Tocopherols

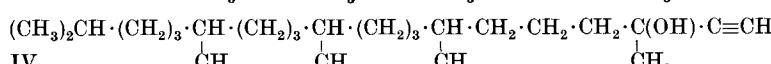
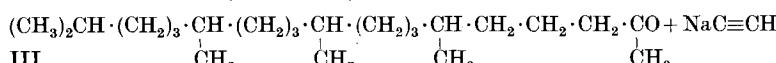
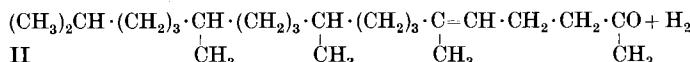
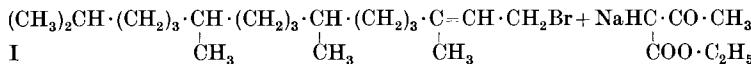
von P. Karrer und K. S. Yap.

(10. V. 41.)

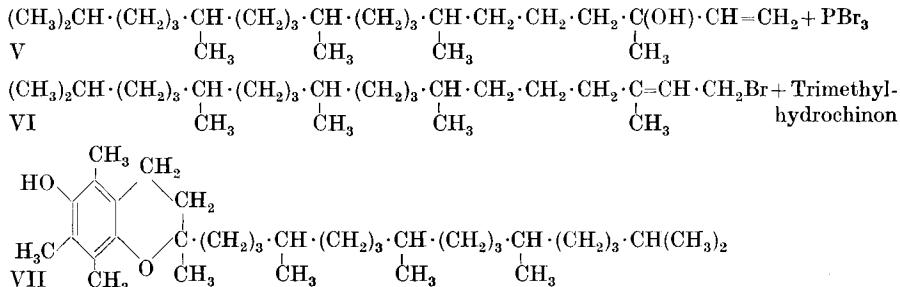
Die Variationen der  $\alpha$ -Tocopherolmoleköl, die wir bisher ausgeführt haben, erstreckten sich u. a. auch auf die aliphatische Seitenkette, und zwar wurden Verbindungen beschrieben, in denen diese Kette um einen und um zwei Isoprenreste verkürzt war<sup>1)</sup>. Beide Substanzen waren in kleineren und mittleren Dosen physiologisch unwirksam.

Es schien nun von Interesse, auch höhere Isoprenhomologe des  $\alpha$ -Tocopherols aufzubauen. Zu diesem Zweck waren Isoprenhomologe des Phytols oder Isophytols erforderlich, die man bis heute nicht kennt. Wir haben nun zunächst das erste Isoprenhomologe des Isophytols und des Phytylbromids, und aus diesem das 2,5,7,8-Tetramethyl-2-[4', 8', 12', 16'-tetramethyl-heptadecyl]-6-oxy-chroman (Formel VII), das Homo- $\alpha$ -tocopherol, wie wir diese Verbindung nennen möchten, dargestellt.

Der Weg der Synthese war folgender: Phytylbromid (Formel I) wurde mit Natrium-acetessigester kondensiert und aus dem Reaktionsprodukt durch Ketonspaltung das 6,10,14,18-Tetramethyl-nonadecen-(5)-on-2 (Formel II) erhalten. Nach der Reduktion desselben zum 6,10,14,18-Tetramethyl-nonadecanon-2 (Formel III) haben wir an dieses Acetylen angelagert, das 3,7,11,15,19-Pentamethyl-eikosin-(1)-ol-(3) (Formel IV) zum 3,7,11,15,19-Pentamethyl-eikosen-(1)-ol-3 (Formel V) reduziert und letzteres durch Phosphor-tribromid zum Homophytylbromid (1-Brom-3,7,11,15,19-pentamethyl-eikosen-(2)) umgesetzt. Dieses liess sich schliesslich mit Trimethyl-hydrochinon und etwas wasserfreiem Zinkchlorid in Benzol zum Homo- $\alpha$ -tocopherol kondensieren.



<sup>1)</sup> P. Karrer und K. A. Jensen, Helv. **21**, 1622 (1938); P. Karrer und K. S. Yap, Helv. **23**, 581 (1940).



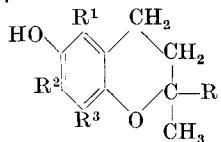
Die Isolierung des Homo- $\alpha$ -tocopherols erfolgte über das gut krystallisierte Allophanat, das bei 161° schmilzt. Das aus dem Allophanat durch alkalische Verseifung gewonnene Homo- $\alpha$ -tocopherol ist ein sehr viskoses Öl, das bei Zimmertemperatur kaum mehr fliesst. Wie  $\alpha$ -Tocopherol, reduziert es alkoholische Silbernitratlösung in der Wärme stark.

Es ist nicht unwahrscheinlich, dass Isoprenhomologe des Phytols einmal in Naturprodukten aufgefunden werden; der Kohlenwasserstoffrest eines ungesättigten Phytolhomologen mit 30 C-Atomen (6 Isoprengruppen) kommt bekanntlich im Vitamin K<sub>2</sub> vor. Auch aus diesen Gründen ist ein weiterer synthetischer Ausbau dieser Verbindungsgruppe wünschenswert.

Homo- $\alpha$ -tocopherol wurde im pharmakologischen Laboratorium von *F. Hoffmann-La Roche & Co.* in Basel auf Vitamin-E-Wirkung geprüft, wofür wir auch hier unseren Dank ausdrücken möchten. Das Präparat erwies sich in der Dosis von 3 mg vollkommen unwirksam (4 Versuchstiere). In der Dosis von 10 mg war es z. T. wirksam (von 2 Versuchstieren 1 Wurf, 1 Abort). Die Dosis von 30 mg ist an einem Tier wirksam befunden worden; vermutlich ist diese Menge voll wirksam.

Die Versuche zeigen, dass Homo- $\alpha$ -tocopherol erheblich geringere Vitamin-E-Wirkung als  $\alpha$ -Tocopherol besitzt; immerhin ist die Verbindung in höheren Dosen biologisch aktiv, während sich das um einen Isoprenrest verkürzte, niedere Vitamin-E-Homologe in analogen Mengen vollkommen wirkungslos erwiesen hatte<sup>1)</sup>.

Die folgende Tabelle vermittelt einen Überblick über die Vitamin-E-Wirkung verschiedener niederer und höherer Homologen des  $\alpha$ -Tocopherols, die wir in den letzten Jahren hergestellt haben. Die biologischen Prüfungen wurden alle im pharmakologischen Laboratorium von *F. Hoffmann-La Roche & Co.* (Basel) ausgeführt.



Schema für die Bezeichnungen in der Tabelle.

<sup>1)</sup> Helv. 23, 581 (1940).

Substituenten							
R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ca. 30 mg	3 mg
$-(\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH <sub>3</sub>			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6 mg	?
$-(\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	H	5—10 mg <sup>1)</sup>	?
$-(\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH <sub>3</sub>	8—10 mg	?				
"	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H?	?	40 mg
"	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	16 mg	?
"	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>3)</sup>	10 mg	?
"	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	10 mg	4 mg
$-\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH <sub>3</sub>	?	20 mg				
$-(\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH <sub>3</sub>	?	40 mg				

<sup>1)</sup> Nach A. R. Todd und Mitarb. (Soc. 1939, 542) bei 3 mg.

<sup>2)</sup> Die Stellung der CH<sub>3</sub>-Gruppe ist fraglich.

<sup>3)</sup> Oder R<sup>1</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

### Experimenteller Teil.

#### 6, 10, 14, 18-Tetramethyl-nonadecylen-(5)-on-(2).

60 cm<sup>3</sup> absoluten, über Natrium getrockneten Alkohols wurden mit 3,6 g Natrium versetzt. Nachdem das Natrium sich gelöst hatte, liess man erkalten und fügte 20,4 g Acetessigester, die vorher in 22,5 cm<sup>3</sup> Petroläther gelöst worden waren, unter Umschütteln hinzu. Darauf kühlte man die Lösung in einer Eis-Kochsalzmischung und liess im Laufe einer Stunde 35 bis 36 g Phytylbromid, das in 35 cm<sup>3</sup> Petroläther gelöst worden war, hinzufliessen. Nachher entfernte man die Kältemischung und liess das Reaktionsgemisch während einiger Tage bei Zimmertemperatur stehen.

Man versetzte sodann dieses Reaktionsgemisch mit einer Lösung von 18 g Kaliumhydroxyd in 300 cm<sup>3</sup> Methanol, verschloss den Kolben mit einem Natronkalkrohr und liess die Lösung wieder einen Tag lang stehen. Am nächsten Morgen wurde sie unter Einleiten von Kohlendioxyd im Vakuum bei einer Badtemperatur von 60° eingedampft. Man nahm den zurückgebliebenen Sirup mit Wasser auf und schüttelte ihn mehrmals mit Äther durch. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit n. Kalilauge ausgeschüttelt, und dieser wässriger-alkalische Auszug mit der Hauptmenge der alkalischen, wässrigen Flüssigkeit vereinigt (Lösung A).

Die ätherische Lösung haben wir mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Girard's Reagens (Reagens P)<sup>1)</sup> behandelt und so das darin befindliche Keton isoliert. Die wässriger-alkalische Lösung A haben wir mit verdünnter Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt, mit Äther extrahiert, darauf die ätherische Lösung mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, der zur Hauptsache aus 6,10,14,18-Tetramethyl-nonadecylen-(5)-on-(2)-carbonsäure-(3) bestand, wurde im Hochvakuum destilliert, wobei Kohlendioxydentwicklung, hervorgerufen durch Decarboxylierung der oben erwähnten Säure, beobachtet wurde. Das Destillat haben wir ebenfalls mit Girard's Reagens gereinigt und die Ketonfraktion abgetrennt. Beide Ketonfraktionen wurden für sich destilliert. Das so erhaltene 6,10,14,18-Tetramethyl-nonadecylen-(5)-on-(2) besass den Sdp. 157° bei 0,3 mm.

C <sub>28</sub> H <sub>44</sub> O	Ber. C 82,07	H 13,18%
Keton aus Ätherfraktion	Gef. „ 82,24	„ 12,85%
Keton aus der alkalischen Flüssigkeit	Gef. „ 81,98	„ 12,80%

Somit waren beide Fraktionen identisch. Ausbeute im ganzen 7 bis 8 g Keton aus 30 g Phytol bzw. 34 bis 35 g Phytylbromid.

<sup>1)</sup> Helv. 19, 1096 (1936).

6, 10, 14, 18-Tetramethyl-nona-decanon-(2).

Diese Verbindung wurde aus obiger durch Reduktion mit Platin und Wasserstoff in absolutem Alkohol dargestellt. Sdp. bei 152—154° bei 0,2 bis 0,25 mm.

C <sub>23</sub> H <sub>46</sub> O	Ber. C 81,56	H 13,70%
	Gef. „ 81,37	„ 13,54%

3, 7, 11, 15, 19-Pentamethyl-3-oxy-eikosin-(1).

Die Herstellung des 3, 7, 11, 15, 19-Pentamethyl-3-oxy-eikosins-(1) geschah durch Anlagerung von Acetylen an das vorbeschriebene Keton unter Anwendung eines Kondensationsmittels. Nach 8-stündigem Einleiten von gereinigtem Acetylen liess man das Reaktionsgemisch über Nacht im Kühlraum stehen. Dann wurde es unter Kühlung mit verdünnter Salzsäure zerlegt, die Toluolschicht abgetrennt, die wässrige Schicht ausgeäthert und die vereinigten Toluol- und Ätherextrakte mit Wasser, Sodalösung und hierauf wieder mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen verdampfte man das Lösungsmittel (Äther und Toluol) im Vakuum und destillierte den Rückstand. Das 3, 7, 11, 15, 19-Pentamethyl-3-oxy-eikosin-(1) geht unter 0,06 mm bei 160—164° über. Aus dem Vorlauf wurden geringe Mengen noch vorhandenen Ketons durch *Girard*-Reagens abgetrennt und der so gereinigte Vorlauf nach der Destillation mit der Hauptmenge des Acetylenderivats vereinigt.

Ausbeute: 8—9 g Pentamethyl-3-oxy-eikosin-(1) aus 11,2 g 6, 10, 14, 18-Tetramethyl-nona-dekanon-(2).

C <sub>25</sub> H <sub>48</sub> O	Ber. C 82,32	H 13,28%
	Gef. „ 82,20	„ 13,10%
$d_4^{16} = 0,8535$		

3, 7, 11, 15, 19-Pentamethyl-3-oxy-eikosen-(1).

Diese Verbindung haben wir aus der vorhergehenden durch Reduktion mit Platin und Wasserstoff in absolutem Alkohol hergestellt, wobei die Reduktion nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff unterbrochen wurde. Sdp. 154—157° bei 0,02 mm;  $d_4^{20} = 0,8543$ . Ausbeute: 7—8 g.

C <sub>25</sub> H <sub>50</sub> O	Ber. C 81,87	H 13,75%
	Gef. „ 81,81	„ 13,46%

1-Brom-3, 7, 11, 15, 19-pentamethyl-eikosen-(2).

Man löste 6,3 g 3, 7, 11, 15, 19-Pentamethyl-3-oxy-eikosen-(1) in 30 cm<sup>3</sup> über Natrium getrocknetem Petroläther, kühlte auf —15° in einem Dreihalskolben und liess dazu eine Lösung von 5,0 g Phosphortribromid in 30 cm<sup>3</sup> Petroläther innerhalb einer Stunde unter Röhren zutropfen. Die ganze Operation wurde unter Einleiten von trockenem Kohlendioxyd durchgeführt. Sodann liess man das

Reaktionsgemisch unter weiterem Einleiten von Kohlendioxyd über Nacht stehen. Am nächsten Morgen war die Temperatur der Mischung auf +18° gestiegen. Man rührte die Lösung noch eine Stunde und goss sie vorsichtig auf Eis. Die Flüssigkeit wurde dann mit Äther extrahiert, der Ätherauszug mit kalter n. Sodalösung bis zur deutlich alkalischen Reaktion der Waschflüssigkeit gewaschen, hierauf mit Wasser, n. Salzsäure und wieder mit Wasser nachgewaschen, wobei die Waschlösungen fortlaufend mit Äther ausgeschüttelt wurden. Hierauf trocknete man den Ätherextrakt über Natriumsulfat und destillierte die Lösungsmittel ab, zunächst auf dem Wasserbade bei einer 60° C nicht übersteigenden Temperatur, zum Schluss im Vakuum.

Das Reaktionsprodukt blieb als gelbe, klare Flüssigkeit zurück, die sofort zu der folgenden Kondensation angewandt wurde. Ausbeute: 7 g.

2, 5, 7, 8-Tetramethyl-2-(4', 8', 12', 16'-tetramethyl-heptadecyl)-6-oxy-chroman.

7 g 1-Brom-3,7,11,15,19-pentamethyl-eikosen-(2), 2,5 g Trimethyl-hydrochinon, gelöst in 100 cm<sup>3</sup> trockenem Benzol, und 3 g wasserfreies Zinkchlorid wurden während ¾ Stunden im Stickstoffstrom am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Es entwickelte sich dabei Bromwasserstoff. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf mit Wasser zersetzt, die Benzolschicht abgetrennt, der Rückstand mit Petroläther nachgeschüttelt und die beiden Benzolauszüge vereinigt. Zur Entfernung noch vorhandenen Trimethyl-hydrochinons haben wir die Benzollösung mit n. Kalilauge ausgeschüttelt und darauf mit wenig Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat dampfte man das Lösungsmittel ab und chromatographierte den Rückstand an Aluminiumoxyd (nach Brockmann). Als Lösungsmittel wurde Petroläther benutzt und als Waschflüssigkeit Ligroin. Das ganze Chromatogramm sah grauviolett aus, oben etwas heller, unten hatte es einen Stich ins Gelbe. Der Durchlauf reduzierte alkoholische Silbernitratlösung nicht und wurde verworfen. Die obere Schicht des Chromatogramms wurde getrennt von der unteren mit Methanol und Äther eluiert. Proben beider Schichten reduzierten alkoholische Silbernitratlösung beim kurzen Erwärmen. Beide Fraktionen wurden zwecks Überführung in die Allophanate getrennt mit Cyansäure behandelt. Aus der oberen Fraktion haben wir nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol das Allophanat des Homo- $\alpha$ -tocopherols vom Smp. 161° gewonnen. Die untere Fraktion gab erst nach wiederholtem Umkristallisieren das reine Allophanat mit Smp. 161°.

C<sub>36</sub>H<sub>62</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 73,65 H 10,65%  
Gef. „ 73,99 .. 10,79%

Ausbeute: 0,6 bis 1 g.

250 mg des Homo- $\alpha$ -tocopherol-allophanats gaben nach der Verseifung unter Stickstoff mit 30 cm<sup>3</sup> alkoholischer Kalilauge (Verdünnen mit Wasser und mit Petroläther aufnehmen) ca. 200 mg Homo- $\alpha$ -tocopherol, ein sehr viskoses, bei Zimmertemperatur kaum bewegliches Öl.

C<sub>34</sub>H<sub>60</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 81,51 H 12,09%  
Gef. „ 81,37 „ 12,03%

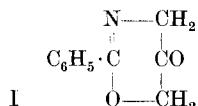
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 77. Einwirkung von Diazomethan auf Hippursäurechlorid

von P. Karrer und G. Bussmann.

(10. V. 41.)

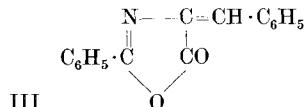
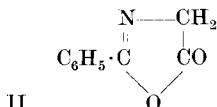
Vor vielen Jahren wurde gelegentlich anderer Arbeiten die Einwirkung von Diazomethan auf Hippursäurechlorid untersucht<sup>1)</sup>. Dabei bildete sich unter Stickstoffentwicklung in guter Ausbeute eine schön krystallisierte Verbindung, für welche wir unter Vorbehalt die Formel eines Phenyl-oxy-dihydro-metoxazins (I) diskutierten.



Wir wiesen aber damals darauf hin, dass die sehr leicht vor sich gehende Aufspaltung der Verbindung durch Säuren und Alkalien zu Hippursäure mit dieser Formulierung schwer vereinbar ist.

Diese Substanz, die ausserhalb unseres engeren Arbeitsgebietes lag, wurde seither von uns nicht weiter untersucht. Eine von B. Eistert<sup>2)</sup> kürzlich geäusserte Vermutung, die aus Hippursäurechlorid und Diazomethan gebildete Verbindung sei ein Diazoketon, veranlasste uns nun, sie einer erneuten Prüfung zu unterziehen. Die Eistert'sche Annahme konnte nach den Analysenergebnissen allerdings keineswegs zutreffen; es zeigte sich aber, dass auch die früher diskutierte Formulierung abzuändern ist.

Die aus Hippursäurechlorid und Diazomethan entstehende Verbindung ist ein Hippursäure-anhydrid, das 2-Phenyl-oxazolon (Formel II)



<sup>1)</sup> P. Karrer und Rose Widmer, Helv. **8**, 203 (1925).

<sup>2)</sup> Z. angew. Ch. **54**, 124 (1941).