

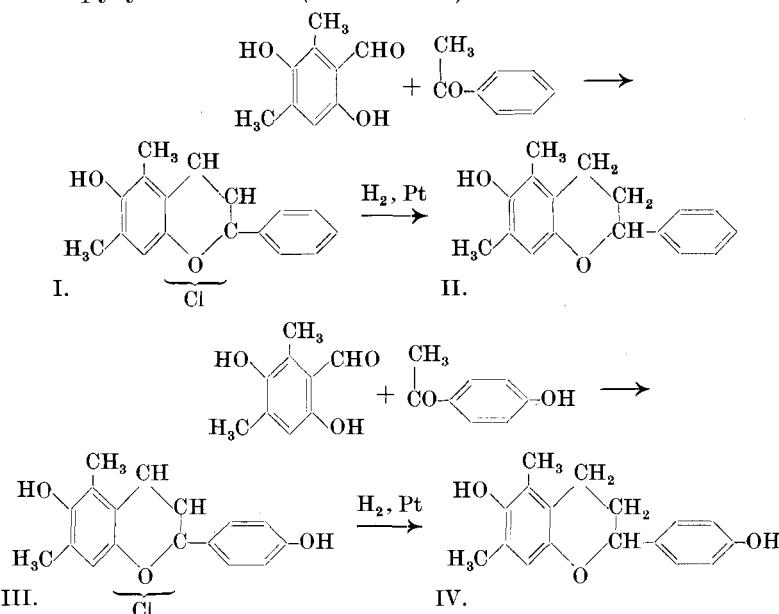
147. Ein neuer Weg zur Herstellung Tocopherol-ähnlicher Verbindungen

von P. Karrer und W. Fatzler.

(21. X. 41.)

Die Tocopherole zeigen in ihrem Aufbau gewisse Verwandtschaft mit den Anthocyanidinen und insbesondere den Catechinen. Es schien daher möglich, Verbindungen vom Typus der Tocopherole in ähnlicher Art wie Catechine herzustellen. Dies ist uns auf einfache Weise gelungen. Wir beschreiben heute das 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxychroman (Formel II), sowie das 2-[4'-Oxy-phenyl]-5,7-dimethyl-6-oxychroman (Formel IV) und beabsichtigen, über weitere, ähnliche Verbindungen später zu berichten.

Ausgangsprodukte für diese Synthesen sind 2,5-Dioxy-4,6-dimethyl-benzaldehyd und Acetophenon bzw. p-Oxy-acetophenon. Diese lassen sich in wasserfreier Ameisensäure durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff zum 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumchlorid (Formel I) bzw. 2-[4'-Oxyphenyl]-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumchlorid (Formel III) kondensieren.



Diese beiden Anthocyanidin-chloride sind gut krystallisierte Substanzen. Die krystallisierten Präparate sehen je nach der Krystallform rot bis braunrot aus und enthalten Krystallwasser. Sie lösen

sich leicht in Wasser mit gelbroter Farbe; durch Zusatz von Natriumacetat wird die Lösung farblos (Bildung der Pseudobase), Natronlauge bewirkt Farbumschlag nach Violett. Pikrinsäure bildet schwer lösliche Pikrate.

Beide Anthocyanidin-chloride sind mit Wasserstoff und Platin auffallend leicht reduzierbar. Dabei bilden sich die beiden schön krystallisierten, farblosen Chromanderivate II und IV. Es scheint, dass durch länger durchgeführte Hydrierung auch Reduktion eines aromatischen Kernes erfolgen kann, doch wurden die stärker reduzierten Produkte noch nicht untersucht.

Das 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxychroman II bildet farblose feine Nadeln, die bei 125° schmelzen. Es zeigt in seinem Verhalten grosse Ähnlichkeit mit den Tocopherolen. Wie diese reduziert es Silbernitratlösung in der Wärme stark und wird durch Gold(III)-chlorid zu einem Chinon (1-[γ -Oxy- γ -phenyl-propyl]-2,4-dimethylbenzochinon) oxydiert. Die Oxydation mit Gold(III)-chlorid verläuft quantitativ und kann daher zur potentiometrischen Bestimmung des Chromanderivates dienen. Wie die Tocopherole kann auch 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxychroman mit Eisen(III)-chlorid und Dipyridyl kolorimetrisch bestimmt werden, indem es 2 Äquivalente Eisen(III)-chlorid zu Eisen(II)-chlorid reduziert, das mit Dipyridyl das rote Komplexsalz bildet.

Schliesslich entspricht auch die Absorptionskurve des 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxychromans im Ultraviolett jener der Tocopherole. Das Absorptionsmaximum wurde bei $291 \text{ m}\mu$, das Minimum bei $259 \text{ m}\mu$ gefunden (β -Tocopherol $295 \text{ m}\mu$ bzw. $257 \text{ m}\mu$, α -Tocopherol $295 \text{ m}\mu$ bzw. $258 \text{ m}\mu$).

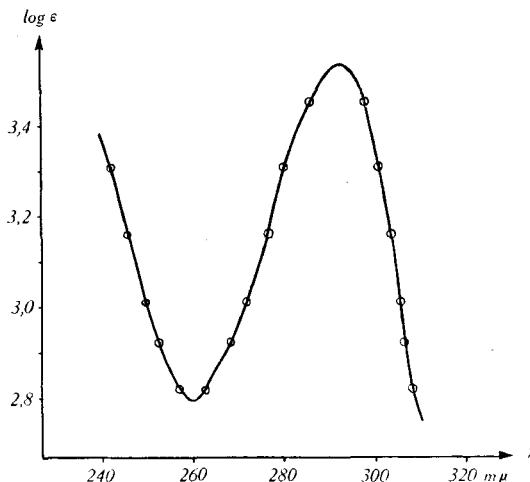


Fig. 1.
2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxychroman.
Absorptions-Spektrum in Alkohol. ϵ = Mol/Liter.

2-[4'-Oxyphenyl]-5,7-dimethyl-6-oxychroman IV ist in allen Eigenschaften der vorgenannten Verbindung ähnlich. Die bei 228° schmelzende Verbindung krystallisiert aus verdünntem Alkohol in farblosen Nadeln.

Die beiden Substanzen wurden im pharmakologischen Laboratorium der Chemischen Fabrik *F. Hoffmann-La Roche & Co.* in Basel auf Vitamin E-Wirkung geprüft, wofür wir unseren besten Dank aussprechen. 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxychroman erwies sich dabei in Dosen von 50 mg und 100 mg völlig wirkungslos, ebenso unwirksam war 2-[4'-Oxyphenyl]-5,7-dimethyl-6-oxychroman in Dosen von 30 mg und 60 mg.

Experimenteller Teil.

1. 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumchlorid (I)

In die Mischung von 20 g 2,5-Dioxy-4,6-dimethyl-benzaldehyd (Smp. 148°), 14,5 g Acetophenon und 100 cm³ wasserfreier Ameisensäure wurde während mehrerer Stunden trockener Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei vollkommene Lösung erfolgte. Dann blieb die tief rot gefärbte Flüssigkeit 3 Tage im Eisschrank stehen. Durch Zugabe von 400 cm³ Äther wurde hierauf das entstandene Pyryliumsalz ausgefällt; nach dem Einengen des Filtrates auf 50 cm³ und erneutem Zusatz von 200 cm³ Äther liess sich eine weitere Menge des roten Farbstoffes ausfällen. Gesamtausbeute an Rohprodukt 25 g.

Das 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumchlorid lässt sich aus Alkohol leicht umkrystallisieren und bildet dann ein bräunlich-rottes Krystallpulver. Smp. ca. 130° (Zersetzung). Die Verbindung enthält in exsikkatortrockenem Zustand Krystallwasser, das beim Trocknen bei höherer Temperatur allmählich entweicht. Hierbei wird aber gleichzeitig Chlor abgegeben, wie dies beim Erhitzen von vielen anderen Anthocyanidinchloriden der Fall ist. Die Analysen ergaben dementsprechend keine genauen Werte:

C ₁₇ H ₁₅ O ₂ Cl	Ber. C 71,2	H 5,28	Cl 12,37%
C ₁₇ H ₁₅ O ₂ Cl · 2 H ₂ O	Ber. „ 63,2	„ 5,9	„ 11,0%
Exsikkatortrockene Substanz	Gef. „ 64,5	„ 5,6	„ 11,6%
2 Stunden getrocknet bei 80°/12 mm	Gef. „ 68,2	„ 5,6	„ 11,4%
2 Stunden getrocknet bei 100°/0,1 mm	Gef. „ 73,4	„ 5,5	„ 6,4%

Rein wurde das in Wasser schwer lösliche Pikrat des Farbstoffes erhalten. Die gut krystallisierte Verbindung ergab folgende Analysenwerte:

C ₂₃ H ₁₇ O ₉ N ₃	Ber. C 57,62	H 3,57%
	Gef. „ 57,76	„ 3,78%

2. 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxychroman (II).

Die Reduktion des vorbeschriebenen Pyryliumfarbstoffes haben wir in Eisessiglösung mit Platinoxyd und Wasserstoff durchgeführt.

1,9766 g Substanz nahmen unter Anwendung von 150 mg Platinoxyd in 30 Minuten 350 cm^3 , in 60 Minuten 402 cm^3 Wasserstoff auf (umgerechnet auf 0° , 760 mm). Bei Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff hätten 310 cm^3 (0° , 760 mm) absorbiert werden müssen. Das Lösungsmittel wurde nun im Vakuum abdestilliert, das gebildete Chroman mit Wasser ausgefällt und unter Zusatz einer Spur Natrium-dithionit aus einer Mischung von Wasser und Alkohol umkristallisiert. Die in farblosen, feinen Nadelchen krystallisierte Verbindung schmolz nach wiederholtem Umkristallisieren bei 125° .

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$	Ber. C 80,28	H 7,14%
	Gef. „	80,42 „ 7,40%

Die potentiometrische Titration des 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxychromans mit Gold(III)-chlorid erfolgte in ähnlicher Weise wie dies früher für die Tocopherole beschrieben wurde¹⁾. Als Lösungsmittel haben wir aber diesmal Wasser benutzt, indem sich 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxychroman zwar wenig, aber für unseren Zweck genügend löst.

1,56 mg der Chromanverbindung verbrauchten $1,05 \text{ cm}^3$ 0,01-n. Gold(III)-chloridlösung, während die Theorie $1,22 \text{ cm}^3$ verlangt.

Bei der Oxydation des 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxychromans mit Gold(III)-chlorid in präparativem Maßstab haben wir 0,26 g der Verbindung in 10 cm^3 absolutem Alkohol gelöst und 0,30 g Tetrachlorogold(III)-säure $\text{H}[\text{AuCl}_4]$, 4 H_2O in 3 cm^3 Wasser hinzugesetzt. Die Reaktion trat unter Goldabscheidung sofort ein. Nach einigem Stehen wurde das ausgefallene Gold abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert, das zurückbleibende Öl in Petroläther aufgenommen, die Petrolätherlösung mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Petroläthers blieb das gebildete 1-(γ -Oxy- γ -phenylpropyl)-2,4-dimethyl-benzochinon als viscoses bräunliches Öl zurück. Alle Krystallisationsversuche sind bisher negativ verlaufen, so dass die Reindarstellung dieser Verbindung noch aussteht.

Bei der kolorimetrischen Bestimmung des 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxychromans mit Eisen(III)-chlorid und α, α' -Dipyridyl nach *Emmerie* und *Engel*²⁾ wurden 2,1 Äquivalente des Oxydationsmittels verbraucht (statt 2,0).

3. 2-[4'-Oxyphenyl]-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyrylium-chlorid (III).

Die Herstellung dieser Verbindung erfolgte in analoger Weise wie diejenige des 2-Phenyl-5,7-dimethyl-6-oxy-benzopyryliumchlorids. Ausgangsstoffe waren 6,1 g 2,5-Dioxy-4,6-dimethyl-benzaldehyd und 5,0 g p-Oxyacetophenon in 30 cm^3 reiner Ameisensäure.

¹⁾ P. Karrer, H. Keller, Helv. **21**, 939, 1161 (1938); **22**, 253, 617 (1939). P. Karrer, W. Jaeger, Helv. **22**, 314 (1939). P. Karrer, W. Jaeger, H. Keller, Helv. **23**, 464 (1940).

²⁾ R. **57**, 1351 (1938).

Der in 64-proz. Ausbeute gebildete Farbstoff wurde teils aus Alkohol, teils aus Eisessig umkristallisiert. Er bildet rote, glitzernde Krystallnadeln, die sich zwischen 233—235° zersetzen.

Analyse der bei 80° im Hochvakuum während 2 Stunden getrockneten Substanz:

$C_{17}H_{15}O_3Cl \cdot 1H_2O$	Ber. C 63,7	H 5,3	Cl 11,0%
	Gef. „ 63,0	„ 5,0	„ 10,3%

4. 2-[4'-Oxyphenyl]-5,7-dimethyl-6-oxychroman (IV).

3 g des Pyryliumfarbstoffes III wurden in 150 cm³ reinem Eisessig in der Wärme gelöst und bei ca. 50—60° mit Wasserstoff und Platinoxyd bis zur Entfärbung der Lösung hydriert. Damit hatte auch die Wasserstoffabsorption praktisch aufgehört. Nach der Entfernung des Platins und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum fielen wir das Reduktionsprodukt mit Wasser aus und kristallisierten es aus verdünntem Alkohol wiederholt um. Farblose, feine Nadeln vom Smp. 228°. Die Verbindung reduziert Silbernitratlösung in der Wärme und Gold(III)-chlorid bei Zimmertemperatur.

$C_{17}H_{18}O_3$	Ber. C 75,51	H 6,71%
	Gef. „ 75,51	„ 7,04%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

148. Über Steroide und Sexualhormone.

(71. Mitteilung)¹⁾

3,17a-Dioxy-17a-methyl-17-amino-D-homo-androstan und dessen Umwandlungsprodukte

von L. Ruzicka und H. F. Meldahl.

(24. X. 41.)

Bei der Einwirkung von Quecksilberoxyd und Borfluorid in Eisessig auf Δ^5 -17-Äthynyl-androsten-3,17-diol (I) entsteht — unter gleichzeitiger Acetylierung des Hydroxyls in Stellung 3 — ein Essigsäure-Anlagerungsprodukt, das bei der alkalischen Verseifung ein Dioxy-keton $C_{21}H_{32}O_3$ liefert²⁾. Für die Konstitution dieser Verbindung wurde anfänglich Formel II eines Dioxy-pregnenons in Erwägung gezogen, d. h. man nahm eine normal verlaufende Hydratisierung des Acetylen-Derivats I an. Später konnte gezeigt werden, dass diese Annahme nicht zutrifft, und dass im entstandenen Dioxy-keton Ring D zu einem Sechsring erweitert ist³⁾. Dieser Schluss

¹⁾ 70. Mitt. Helv. **24**, 1151 (1941).

²⁾ L. Ruzicka und H. F. Meldahl, Helv. **21**, 1760 (1938).

³⁾ L. Ruzicka, K. Gützi und T. Reichstein, Helv. **22**, 626 (1939).