

sulfoxyd-n-butylamin. Das aus dem L-4-Methyl-sulfoxyd-n-butylamin erhaltene Harnstoffderivat erwies sich mit dem aus natürlichem Sulforaphen gewonnenen analogen Produkt in jeder Hinsicht identisch.

Für die Konfiguration des linksdrehendea Sulforaphens und für diejenige aller mit ihm in der Konfiguration der Sulfoxydgruppe sterisch übereinstimmenden Derivate wird die Bezeichnung L-Konfiguration vorgeschlagen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

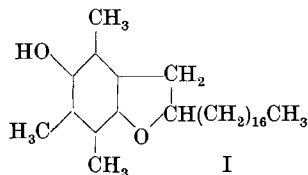
## 201. Über einige, den Cumaranring enthaltende Tocale

von P. Karrer, M. Favarger, A. Merz und G. Milhaud.

(22. VII. 48.)

Als die Erforschung der Konstitution der Tocopherole in ihren Anfängen stand, wurde die Frage diskutiert<sup>1)</sup>, ob diese Verbindungen einen Chroman- oder Cumaranring enthalten. Sie liess sich bekanntlich ziemlich schnell zugunsten des Chromanringes entscheiden.

Trotzdem wäre es von Interesse, auch die isomeren Cumaranderivate kennen zu lernen und ihre biologische Wirksamkeit mit jener der Chromanverbindungen zu vergleichen. Nun sind allerdings einige einfachere Cumaranderivate mit tocopherolähnlicher Struktur im Zusammenhang mit Untersuchungen auf dem Vitamin E-Gebiet schon früher synthetisiert worden, so das 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxycumaran<sup>2)</sup> und das 2-Äthyl-4,6,7-trimethyl-5-oxycumaran. Erstes entstand nach der Methode von *Claisen*<sup>3)</sup> durch Kondensation von Trimethylhydrochinon mit Allylbromid, letzteres aus Natriumpropionyl-essigester und Trimethylchinon mit anschliessender Hydrierung des Cumarons zum Cumaranderivat nach dem Verfahren von *L. J. Smith* und *McMullen*<sup>4)</sup>. *Bergel* und Mitarbeiter haben die Synthese von *Smith* und *McMullen* auf höhere Homologe des Acetessigesters übertragen und gelangten so zum 4,6,7-Trimethyl-5-oxy-2-n-heptadecyl-cumaran (I).



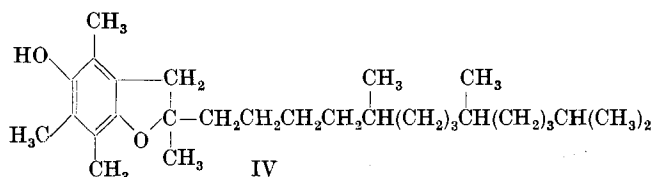
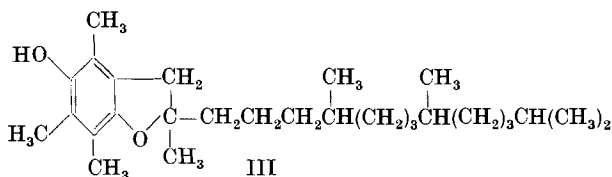
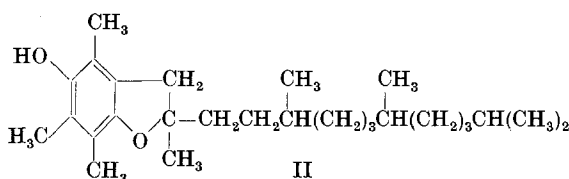
<sup>1)</sup> P. Karrer, H. Salomon, H. Fritzsche, Helv. **21**, 309, 520 (1938). E. Fernholz, Am. Soc. **60**, 700 (1938).

<sup>2)</sup> P. Karrer, R. Escher, Helv. **21**, 820 (1938); **22**, 1287 (1939).

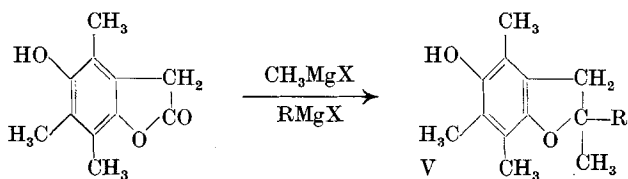
<sup>3)</sup> A. **442**, 210 (1925). B. **58**, 275 (1925); **59**, 2344 (1926). <sup>4)</sup> Soc. **1938**, 1375.

Die Verbindung besass im Rattenversuch in Dosen von 100 mg keine Vitamin E-Wirkung; dies konnte erwartet werden, da auch analoge vom Chroman sich ableitende Derivate biologisch inaktiv oder sehr wenig aktiv sind, wenn sie in 2-Stellung einen unverzweigten Alkylrest enthalten. 2-Dodecyl-2,5,7,8-tetramethyl-6-oxychroman soll allerdings in 50—60 mg-Dosen bei der Ratte Vitamin E-Wirkung entfalten<sup>1)</sup>.

In den Versuchen, die wir im folgenden beschreiben, haben wir das 2,4,6,7-Tetramethyl-2-[3',7',11'-trimethyl-dodecyl]-5-oxy-cumaran (II), das 2,4,6,7-Tetramethyl-2-[4',8',12'-trimethyl-tridecyl]-5-oxy-cumaran (III) und das 2,4,6,7-Tetramethyl-2-[5',9',13'-trimethyl-tetradecyl]-5-oxy-cumaran (IV) dargestellt.

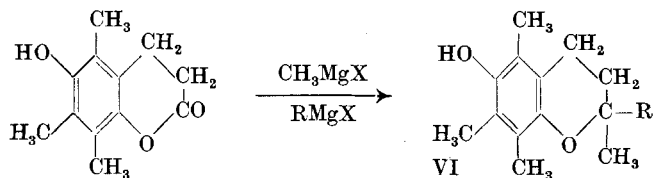


Die Reaktion, die wir hierfür verwendeten, beruht auf der gleichzeitigen Einwirkung von Methylmagnesiumsalz und 3,7,11-Trimethyl-dodecyl-magnesiumbromid-(1) (VII) bzw. 4,8,12-Trimethyl-tridecyl-magnesiumbromid-(1) (XIII) bzw. 5,9,13-Trimethyl-tetradecyl-magnesiumbromid-(1) (XX) auf 4,6,7-Trimethyl-5-oxy-isocumaranon.



<sup>1)</sup> W. John, P. Günther, M. Schmeil, B. 71, 2637 (1938).

Analoge Synthesen von „Tocolen“ haben zuerst *John, Günther* und *Schmeil*<sup>1)</sup> ausgeführt, welche Gemische von Methylmagnesiumsalz und einem weiteren Alkylmagnesiumsalz (z. B. Dodecylmagnesiumbromid) auf 5,7,8-Trimethyl-6-oxy-dihydro-cumarin wirken liessen:



Hierbei bildeten sich — in sehr schlechten Ausbeuten — die gewünschten 2-Methyl-2-alkylchroman-derivate VI neben den Verbindungen, die in Stellung 2 zwei Methyl- oder zwei Alkylgruppen R enthalten.

Die Umsetzungen des 4,6,7-Trimethyl-5-oxy-isocumaranons mit Methylmagnesiumjodid und den Magnesiumverbindungen der oben genannten Bromide VII, XIII und XX verliefen erwartungsgemäss, indem sich neben den Cumaranderivaten II, III und IV die entsprechenden Substanzen mit gleichen Alkylresten in Stellung 2 bildeten.

Die Abtrennung und Reinigung der „Cumaran-tocole“ II, III und IV, die in sehr schlechten Ausbeuten entstehen, erfolgte in Form ihrer Acetate, die im Hochvakuum fraktioniert werden können. Die freien Phenole sind in ihrem Verhalten den Tocopherolen ähnlich. Sie wirken stark reduzierend, reduzieren alkoholische Silbernitratlösung in der Wärme sehr stark und werden auch durch Eisen(III)-salze oxydiert, so dass sie sich, wie die Tocopherole, nach der Methode von *Emmerie* und *Engel*<sup>2)</sup> quantitativ bestimmen und auf ihre Reinheit prüfen lassen.

Die biologische Prüfung hat ergeben, dass 2,4,6,7-Tetramethyl-2-[3',7',11'-trimethyl-dodecyl]-5-oxy-cumaran (Formel II) im Rattenversuch erst in 60 mg-Dosen Vitamin E-Wirkung besitzt und auch hier nur in 50% der behandelten Tiere; 30 mg-Dosen waren unwirksam. Die Versuche mit dem 2,4,6,7-Tetramethyl-2-[5',9',13'-trimethyl-tetradecyl]-5-oxy-cumaran (Formel IV) zeigten volle Vitamin E-Wirkung bei 40 mg-Dosen.

Wenn man berücksichtigt, dass die aliphatischen Seitenketten in den vorgenannten Verbindungen jener des  $\alpha$ -Tocopherols sehr ähnlich sind, muss aus den biologischen Versuchsergebnissen die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der Ersatz des Chromanringes durch den Cumaranring eine starke Verminderung, aber keine völlige Aufhebung der Vitamin E-Wirkung auslöst<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> *W. John, P. Günther, M. Schmeil, B. 71, 2637 (1938).*

<sup>2)</sup> *R. 57, 1351 (1938).*

<sup>3)</sup> Über die Abhängigkeit der Wirkung von Tocolen mit Chromanstruktur von ihrer Konstitution vgl. auch *P. Karrer, R. S. Yap, Helv. 24, 639 (1941).*

Für die Synthesen der drei oben erwähnten Cumaranverbindungen II, III und IV waren 3,7,11-Trimethyl-dodecylbromid-(1), 4,8,12-Trimethyl-tridecylbromid-(1) und 5,9,13-Trimethyl-tetradecylbromid-(1) notwendig, die wir uns auf folgende, durch nachstehende Formelbilder erläuterte Weise aufbauten:

a) 3,7,11-Trimethyl-dodecylbromid-(1)<sup>1)</sup> (VII).

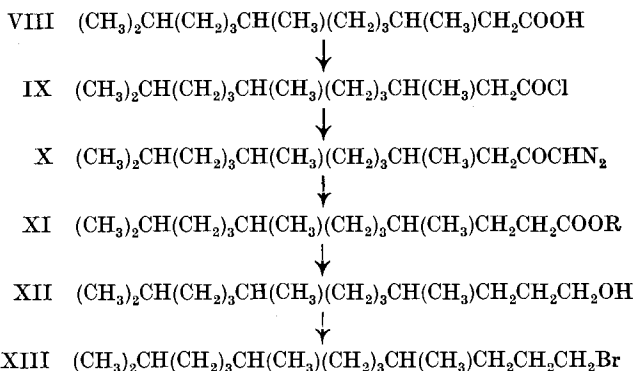
Ausgehend vom Hexahydro-pseudojonon wurde nach der Methode von *P. Karrer* und *B. H. Ringier*<sup>1)</sup> der 3,7,11-Trimethyl-dodecansäure-äthylester dargestellt und dieser nach dem *Bouveault-Blanc*'schen Reduktionsverfahren zum Hexahydrofarnesol reduziert; dieses führte man mittels HBr in das gewünschte Bromid (Hexahydrofarnesylbromid) über.



b) 4,8,12-Trimethyl-tridecylbromid-(1) (XIII).

Diese Verbindung wurde von *John* und *Pini*<sup>2)</sup> beschrieben, welche sie aus Hexahydrofarnesylbromid (VII) über das Nitril und das durch Reduktion daraus gewonnene Amin darstellten; die Amino-gruppe ersetzten sie durch Halogen nach dem Verfahren von *Braun* und *Sobecki*<sup>3)</sup>, bei dem das Benzoylderivat desamins und das Imidbromid Zwischenprodukte sind.

Ungefähr gleichzeitig wurde das 4,8,12-Trimethyl-tridecylbromid-(1) in unserem Laboratorium auf einem anderen Weg erhalten<sup>4)</sup>. Wir gingen wieder von der 3,7,11-Trimethyl-dodecansäure<sup>5)</sup> aus und verlängerten die Kohlenstoffkette mittels Diazomethan nach der Methode von *Arndt* und *Eistert*<sup>6)</sup>. Die Reaktionsfolge, welche zum gewünschten Bromid führte, war somit folgende:



<sup>1)</sup> Helv. **22**, 610 (1939).

<sup>2)</sup> Z. physiol. Ch. **273**, 225 (1942).

<sup>3)</sup> B. **43**, 2844 (1910); **44**, 1464, 2867 (1911).

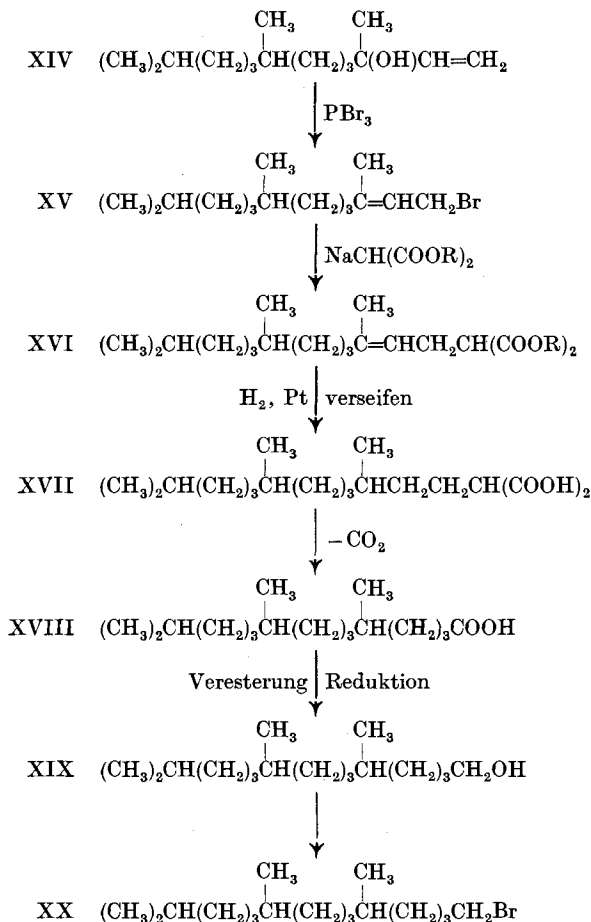
<sup>4)</sup> Dissertation *M. Favarger*, Zürich 1944.

<sup>5)</sup> Helv. **22**, 610 (1939).

<sup>6)</sup> Z. angew. Ch. **54**, 99, 124 (1941).

## c) 5, 9, 13-Trimethyl-tetradecylbromid-(1) (XX).

Als Ausgangsmaterial für die Synthese dieses Bromids diente das 3,7,11-Trimethyl-dodecen-(1)-ol-(3) (XIV), das man aus Hexahydropseudojonon durch Anlagerung von Acetylen und nachfolgende partielle Reduktion gewinnt. Aus diesem Carbinol haben wir 5,9,13-Trimethyl-tetradecylbromid auf folgendem Weg erhalten:

**Experimenteller Teil.****3, 7, 11-Trimethyl-dodecen-(2)-säure<sup>1)</sup>.**

18 g Trimethyloxydecansäureester wurden mit 17 g Phosphortribromid in 60 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Petroläther zuerst zwei Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann weitere zwei Stunden am Rückflusskühler auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten schüttelten wir die Petrolätherschicht fünfmal mit Wasser aus. Dabei bildeten sich Emulsionen, die sich durch Zugabe von etwas Alkohol trennen liessen.

<sup>1)</sup> Vgl. auch P. Karrer, B. H. Ringier, Helv. 22, 610 (1939).

Das nach dem Abdestillieren des Petroläthers zurückbleibende Öl (18 g) erhitzen wir mit 100 cm<sup>3</sup> 5-proz. alkoholischer Kalilauge am Rückflusskühler während zwei Stunden auf 80°. Nachher wurde das gleiche Volumen Wasser zugesetzt, mit 2-n. Essigsäure angesäuert und ausgeäthert. Den Ätherauszug schüttelten wir mit Wasser aus und rektifizierten nach dem Verdampfen des Äthers den Rückstand im Vakuum. Die 3,7,11-Trimethyl-dodecen-(2)-säure destillierte zwischen 150–153°/2 mm. Ausbeute 9,5 g.

$C_{15}H_{28}O_2$	Ber. C 74,93	H 11,74%
(240,2)	Gef. „ 75,18	„ 12,11%

### 3,7,11-Trimethyl-dodecansäure (VIII).

31 g Trimethyl-dodecansäure wurden in 200 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 100 mg Platinkatalysator und Wasserstoff hydriert. Die Aufarbeitung der Lösung des Reduktionsproduktes erfolgte durch Filtrieren, Versetzen mit dem doppelten Volumen Wasser, Ausäthern und Waschen des Ätherextraktes mit Wasser. Nach dem Verjagen des Äthers wurde der Rückstand im Hochvakuum rektifiziert. Ausbeute 26 g Trimethyl-dodecansäure.

$C_{15}H_{30}O_2$	Ber. C 74,32	H 12,48%
(242,2)	Gef. „ 74,58	„ 12,10%

### 3,7,11-Trimethyl-dodecansäure-chlorid (IX).

10 g Trimethyl-dodecansäure und 20 g Thionylchlorid wurden eine Stunde am Rückflusskühler auf dem Wasserbad gekocht. Hierauf destillierten wir den Überschuss von Thionylchlorid im Vakuum unter schwachem Erwärmen ab und rektifizierten das zurückgebliebene Säurechlorid im Hochvakuum. Wasserklare Flüssigkeit vom Sdp. 115–121°/0,4 mm. Ausbeute 8,5 g.

### 4,8,12-Trimethyl-tridecansäure-äthylester (XI).

In einem mit Thermometer, Rührer und Abzugrohr versehenen Dreihalskolben unterschichteten wir 250 cm<sup>3</sup> Äther mit 35 cm<sup>3</sup> 45-proz. wässriger Kalilauge und kühlten auf 0° ab. Dann wurden portionenweise unter Umrühren 35 g Nitrosomethylharnstoff (50-proz.) eingetragen, die Lauge im Scheidetrichter von der Diazomethanlösung getrennt und letztere in einen mit Thermometer, Rührer, Ableitungsrohr und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben filtriert. Nach dem Abkühlen auf 0° tropften wir 8,5 g Trimethyl-dodecansäure-chlorid dazu und rührten die Mischung bei 0° zwei Stunden. Dann wurde der Äther im Vakuum verdampft, der Rückstand in 60 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol aufgenommen und bei 60° eine Aufschlammung von Silberoxyd in Alkohol in kleinen Portionen zugesetzt bis keine Stickstoffentwicklung mehr beobachtet werden konnte. Nach dem Abkühlen, Filtrieren und Abdampfen des Alkohols nahmen wir das verbleibende dunkelbraune Öl in Äther auf und schüttelten dreimal mit eiskalter 0,5-n. Natronlauge aus. Die Ätherlösung wurde getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum rektifiziert. Ausbeute 6 g 4,8,12-Trimethyl-tridecansäure-äthylester vom Sdp. 127–133°/0,8 mm.

$(C_{18}H_{36}O_2)$	Ber. C 75,98	H 12,76%
(284,28)	Gef. „ 75,60	„ 12,40%

### 4,8,12-Trimethyl-tridecanol-(1) (XII).

25 g Trimethyl-tridecansäure-äthylester lösten wir in 160 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol auf und fügten unter Kühlen 14 g Natrium hinzu. Nach dem Abklingen der Reaktion erwärmte man zwei Stunden auf 130° (Ölbadtemperatur), goss hierauf auf Eis, verdampfte den Alkohol im Vakuum und zog mit Äther aus. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand im Hochvakuum rektifiziert. Ausbeute 6 g Trimethyl-tridecanol, Sdp. 122–128°/0,25 mm.

$C_{16}H_{34}O$	Ber. C 79,27	H 14,14%
(242,27)	Gef. „ 79,17	„ 13,90%

Die in der wässrig-alkoholischen Schicht gelöste, nicht in Reaktion getretene Trimethyl-tridecansäure wurde zurückgewonnen und nach der Veresterung erneut reduziert.

4, 8, 12-Trimethyl-tridecylbromid-(1) (XIII).

11 g Trimethyl-tridecanol wurden unter Eiskühlung tropfenweise mit 8,2 g  $\text{PBr}_5$  versetzt und das Gemisch vier Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Hierauf goss man das Reaktionsgemisch auf Eis, zog mit Äther aus und wusch den Ätherextrakt wiederholt mit Natriumhydrogencarbonatlösung und hierauf mit Wasser. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers wurde der Rückstand im Hochvakuum rektifiziert. Ausbeute 12 g 4,8,12-Trimethyl-tridecylbromid-(1) vom Sdp.  $128-135^\circ/0,25 \text{ mm}$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{Br}$  (305,27) Ber. Br 26,20% Gef. Br 26,42%

3, 7, 11-Trimethyl-dodecen-(2)-yl-bromid-(1) (XV).

Zu der Mischung von 90,0 g 3,7,11-Trimethyl-dodecen-(1)-ol-(3) (XIV) und 338 g trockenem Petroläther (Sdp.  $30-70^\circ$ ), die auf  $-15^\circ$  gekühlt war, fügte man im Verlauf von fünf Stunden 117,0 g Phosphortribromid in  $225 \text{ cm}^3$  Petroläther; gleichzeitig wurde ein Strom von trockenem  $\text{CO}_2$  durch die Flüssigkeit geleitet.

Dann wurde die Reaktionsmischung 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, hierauf auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Den Ätherextrakt wusch man wiederholt mit eiskalter n.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung, hierauf mit Wasser bis zur neutralen Reaktion, trocknete ihn und verdampfte das Lösungsmittel im Vakuum. Das zurückbleibende Bromid wog 110,0 g und wurde ohne weitere Reinigung zu den folgenden Versuchen verwendet.

Diäthylester der 4, 8, 12-Trimethyl-tridecen-(3)-dicarbonsäure-(1, 1) (XVI).

Wir fügten langsam unter ständigem Rühren 61,0 g Malonester in eine kalte Lösung von 9,1 g Natrium in  $162 \text{ cm}^3$  absolutem Alkohol; dabei bildete sich ein Niederschlag von Natriummalonester. Zu der Mischung wurden 110 g 3,7,11-Trimethyl-dodecen-(2)-yl-bromid-(1) gegeben, wobei Erwärmung eintrat. Nach 6stündigem Kochen am Rückflusskühler war die Reaktion beendet. Das ausgeschiedene Natriumbromid wurde abfiltriert, der Alkohol im Vakuum verdampft, der Rückstand in kaltem Wasser aufgenommen und mit Äther ausgezogen. Nach dem Ansäuern der wässrigen Schicht wurde diese zur Extraktion verseifter Anteile, die vorher in der schwach alkoholischen Flüssigkeit in Lösung gehalten worden waren, nochmals ausgeäthert.

Die vereinigten Ätherauszüge hinterliessen nach dem Verdampfen des Lösungsmittels 125 g eines gelblichen Öles, das man direkt verseifte.

4, 8, 12-Trimethyl-tridecan-dicarbonsäure-(1, 1) (XVII).

Den vorerwähnten rohen Ester (125 g) goss man in eine Lösung von 123 g KOH in  $170 \text{ cm}^3$  Wasser und  $30 \text{ cm}^3$  Methanol. Die Mischung blieb 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und wurde dann zur Entfernung von Neutralstoffen dreimal mit je  $75 \text{ cm}^3$  Äther ausgezogen.

Hierauf säuerte man sie unter Eiskühlung an und extrahierte mit Äther. Die Ätherauszüge wurden getrocknet, vom Lösungsmittel im Vakuum befreit und der Rückstand der katalytischen Hydrierung unterworfen.

Zu diesem Zweck löste man ihn in dem doppelten Gewicht absolutem Alkohol und reduzierte mit Wasserstoff und Platinoxid (1,7 g). Die theoretisch berechnete Wasserstoffmenge wurde schnell aufgenommen. Nach der Abtrennung des Platins und Verdampfen des Lösungsmittels blieben 82,0 g eines hellgelblichen Öles zurück, welches aus der rohen 4,8,12-Trimethyl-tridecan-dicarbonsäure-(1,1) bestand.

## 5, 9, 13-Trimethyl-tetradecansäure (XVIII).

Die Dicarbonsäure wurde im *Claisen*-Kolben unter 14 mm Druck auf 160° erhitzt bis keine Gasentwicklung mehr sichtbar war. Hierauf destillierte man das sich nun trübende Öl im Hochvakuum und gewann 45,1 g eines farblosen Öls vom Sdp. 1–2 mm 150–160°; Sdp. 0,05 mm 135–140°. Die Titration ergab einen Säuregehalt von 99,4%.

$C_{17}H_{34}O_2$	Ber. C 75,47	H 12,68%
(270,27)	Gef. „ 75,48	„ 12,74%

## 5, 9, 13-Trimethyl-tetradecanol-(1) (XIX).

56,0 g der Trimethyl-tetradecansäure wurden zwecks Veresterung in 156 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol mit 2,32 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure während vier Stunden am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Erkalten gaben wir 3,50 g feinpulverisierte, wasserfreie Soda hinzu, filtrierten und destillierten den Alkohol im Vakuum ab. Dann wurde dieselbe Operation mit 156 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol und 2,32 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure wiederholt. Man goss in Wasser, zog mit Äther aus, trocknete nach dem Waschen den Ätherextrakt und verdampfte das Lösungsmittel. Der Ester blieb als fast farbloses Öl zurück (57 g).

Er wurde in 340 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol gelöst und mit 27,4 g Natrium reduziert. Hierauf wurde etwas Wasser zugesetzt, der Alkohol grösstenteils im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Äther ausgezogen. Aus diesem Ätherextrakt erhielten wir nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers 24,0 g 5,9,13-Trimethyl-tetradecanol-(1). Sdp. 0,12 mm 131–137° (Destillation im *Claisen*-Kolben).

$C_{17}H_{36}O$	Ber. C 79,62	H 14,16%
(256,27)	Gef. „ 79,64	„ 14,53%

Aus den wässrig-alkalischen Lösungen wurde die durch Verseifung entstandene, gelöste Trimethyl-tetradecansäure zurückgewonnen (24 g) und einer erneuten Veresterung und Reduktion unterworfen.

## 5, 9, 13-Trimethyl-tetradecylbromid-(1) (XX).

Durch 78,0 g 5,9,13-Trimethyl-tetradecanol-1 wurde bei 170–180° Ölbadtemperatur während 5½ Stunden ein Strom von trockenem Bromwasserstoff geleitet. Dann liess man erkalten, goss auf Eis, zog mit Äther aus, wusch die Ätherlösung mit Wasser, kalter, verdünnter Sodalösung und nochmals mit Wasser, trocknete sie und destillierte den Äther ab. Der Rückstand wurde aus einem *Claisen*-Kolben im Hochvakuum destilliert. Das 5,9,11-Trimethyl-tetradecylbromid-(1) destillierte unter 0,02 mm zwischen 137–140°. Ausbeute 88,0 g.

$C_{17}H_{35}Br$ (319,2)	Ber. Br 25,06%	Gef. Br 24,95%
--------------------------	----------------	----------------

## 2, 4, 6, 7-Tetramethyl-2-(3', 7', 11'-trimethyl-dodecyl)-5-oxy-cumaran (II).

Wir liessen 5,10 g Magnesiumspäne in 107 cm<sup>3</sup> trockenem Äther mit 12,35 g Methyljodid, gelöst in 15,5 cm<sup>3</sup> Äther, reagieren. Nach dem Nachlassen der Reaktion erwärmte man eine halbe Stunde und tropfte dann allmählich 40,3 g 3,7,11-Trimethyl-dodecylbromid-(1) (Hexahydrofarnesylbromid), in 83 cm<sup>3</sup> Äther gelöst, hinzu.

Nach zwei Stunden war die Reaktion beendet. Wir liessen einen langsamen Strom von trockenem Stickstoff durch die Lösung perlen und setzten eine warme Mischung von 5,44 g 4,6,7-Trimethyl-5-oxy-isocumaranon<sup>1)</sup>, gelöst in 200 cm<sup>3</sup> trockenem Benzol und 153 cm<sup>3</sup> trockenem Anisol hinzu. Es bildeten sich Flocken, welche beim Erhitzen der Flüssigkeit am Rückflusskühler allmählich verschwanden. Diese wurde zwei Stunden im Sieden gehalten und hierauf der Äther und ein Teil des Benzols abdestilliert; darauf wurde das Gemisch erneut drei Stunden gekocht und blieb dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen.

<sup>1)</sup> Dargestellt nach L. I. Smith, Am. Soc. 58, 631 (1936).



Nach der Zugabe von Wasser säuerte man die Reaktionsmischung mit Bromwasserstoffsäure an und zog sie mit Äther aus. Aus dem getrockneten und stark eingeeengten Ätherextrakt krystallisierte ein Teil des nicht in Umsatz getretenen Trimethyl-oxy-isocumarans aus (2,7 g). Das davon befreite Öl wurde in 50 cm<sup>3</sup> trockenem Pyridin gelöst und durch 10 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid acetyliert. Wir liessen die Lösung 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und erhitzen dann eine Stunde auf 60°. Nach dem Erkalten wurde in Wasser gegossen, ausgeäthert, die Ätherlösung mit Wasser, sehr verdünnter Schwefelsäure, Wasser, Natrium-hydrogencarbonatlösung und schliesslich wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und vom Äther befreit. Den Rückstand unterwarf man der Fraktionierung im Hochvakuum. Dabei liessen sich folgende Fraktionen auffangen (0,015 mm Druck, Destillation im Kugelrohr, Temperatur des Luftbades). Vorlauf 98—190°; Frakt. A 190—250°; Rückstand.

Aus Fraktion A wurde durch eine zweite Rektifikation im Kugelrohr eine Hauptfraktion B abgetrennt, die bei 190—210° Luftbadtemperatur überging. Diese zerlegten wir hierauf durch eine dritte Destillation (0,015 mm Druck) in die Fraktionen E Sdp. 190—200° und F Sdp. 200—205° Luftbadtemperatur.

Fraktion F, ein gelbliches, viskoses Öl, hatte folgende Zusammensetzung:

$C_{29}H_{48}O_3$	Ber. C 78,30	H 10,88%
(444,4)	Gef. „ 78,59	„ 10,77%

Es handelt sich somit um das Acetat des 2,4,6,7-Tetramethyl-2-(3', 7', 11'-trimethyl-dodecyl)-5-oxy-cumarans.

350 mg der Verbindung wurden mit 10 cm<sup>3</sup> 5-proz. äthylalkoholischer Kalilauge bei 80° im Stickstoffstrom verseift (1 Stunde), nach dem Verdünnen mit Wasser das gebildete 2,4,6,7-Tetramethyl-2-(3', 7', 11'-trimethyl-dodecyl)-5-oxy-cumaran ausgeäthert, der Äther abdestilliert und der viskose Rückstand im Vakuum getrocknet. Er besass die allen Chroman- und Cumarantocole eigene starke Reduktionswirkung; alkoholische Silbernitratlösung wurde durch die Verbindung beim Erwärmen stark reduziert.

Die Bestimmung der Reduktionswirkung nach *Emmerie* und *Engel*<sup>1)</sup> mittels Eisen(III)-chlorid und Dipyridyl ergab einen Gehalt von 89% 2,4,6,7-Tetramethyl-2-(3', 7', 11'-trimethyl-dodecyl)-5-oxy-cumaran.

2, 4, 6, 7-Tetramethyl-2-[4', 8', 12'-trimethyl-tridecyl]-5-oxy-cumaran (III) sowie  
2, 4, 6, 7-Tetramethyl-2-[5', 9', 13'-trimethyl-tetradecyl]-5-oxy-cumaran (IV).

Die beiden Verbindungen wurden in derselben Weise wie die vorherbeschriebene dargestellt, wobei 4,6,7-Trimethyl-5-oxy-isocumaranon als Ausgangsprodukt diente, auf welches die Mischung von  $CH_3MgJ$  und 4,8,12-Trimethyl-tridecyl-magnesiumbromid bzw. 5,9,13-Trimethyl-tetradecyl-magnesiumbromid zur Einwirkung kam. Auch die Aufarbeitung der Reaktionslösung geschah in analoger Art wie im vorhergehenden Beispiel.

### Zusammenfassung.

Es wurden 3 Tocopherol-ähnliche Verbindungen mit Cumaranringen anstelle von Chromanringen synthetisch hergestellt und auf Vitamin E-Wirkung geprüft. Sie erwiesen sich erheblich weniger wirksam als die verwandten Chromane.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

<sup>1)</sup> R, 57, 1351 (1938); 58, 895 (1939).