

2. Auf die Phosphorylierungsgrösse von normalen Muskeln hat Desoxy-corticosteron keine weiter steigernde Wirkung.

3. Ebenso ausgeführte Versuche mit Oestradiol, Testosteron und Progesteron gaben negative Resultate. Der Effekt ist also spezifisch für Desoxy-corticosteron, das Hormon der Nebennierenrinde.

4. Dieser Befund stellt zum erstenmal eine spezifische Wirkung des synthetischen Nebennierenrinden-Hormons *in vitro* dar. Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass es sich um eine Co-Ferment-Funktion der Phosphatase des Muskels handelt.

Physiologische Anstalt der Universität Basel.

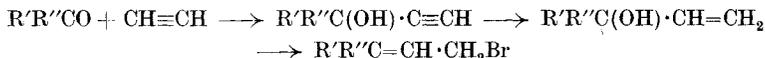
4. Weitere Synthesen von Chroman-Derivaten mit Tocopherol-ähnlicher Struktur

von P. Karrer und F. Kehrer.

(19. XII. 41.)

Die bekannte Synthese des α -Tocopherols und Tocopherol-ähnlicher Verbindungen beruht auf der Kondensation von Allylbromidderivaten $\text{BrCH}_2 \cdot \text{CH}=\text{CR}'\text{R}''^1$) oder Allylalkoholderivaten $\text{HOCH}_2 \cdot \text{CH}=\text{CR}'\text{R}''^2$) mit Trimethylhydrochinon bzw. ähnlichen Hydrochinonderivaten. Sie ist grosser Variation fähig. Eine Reihe solcher Verbindungen, in denen verschiedene Allylderivate zur Anwendung kamen, haben wir früher beschrieben³).

Allylbromidderivate der allgemeinen Formel $\text{BrCH}_2 \cdot \text{CH}=\text{CR}'\text{R}''$ können aus jedem Keton auf einfache Weise durch Acetylenanlagerung, partielle Reduktion des Acetylenalkohols und Umsatz des Reduktionsproduktes mit Phosphortribromid gewonnen werden:



Als Beispiele, welche die Vielseitigkeit dieser Synthese Tocopherol-ähnlicher Verbindungen belegen können, beschreiben wir im folgenden die Chromanderivate I, V und IX. Die für die Kondensation erforderlichen Bromverbindungen haben wir aus *c*-Hexanon bzw. Δ^5 -17-Vinyl-3*t*, 17*t*-dioxy-androsten⁴) bzw. Methyl-pentadecylketon auf den durch nachstehende Formeln erläuterten Wegen dar-

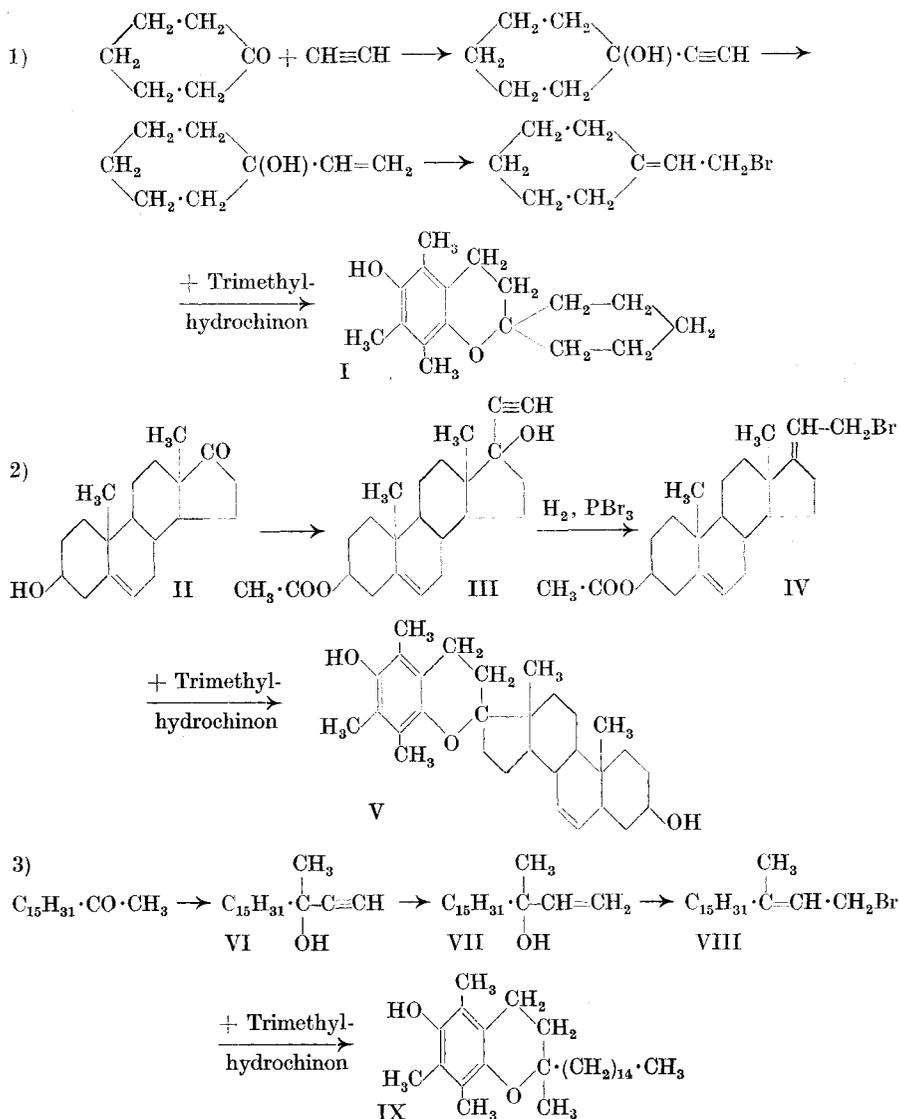
¹) P. Karrer, H. Fritzsche, B. H. Ringier, H. Salomon, Helv. **21**, 520 (1938).

²) P. Karrer, H. Fritzsche, Helv. **21**, 1234 (1938).

³) Eine Zusammenstellung findet sich bei P. Karrer und K. S. Yap, Helv. **24**, 639 (1941).

⁴) I. Ruzicka, R. Hofmann, H. F. Meldahl, Helv. **21**, 371 (1938).

gestellt. Ein Präparat von Δ^{5-17} -Vinyl-3*t*, 17*t*-dioxy-androsten wurde uns von der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel zur Verfügung gestellt, wofür wir auch an dieser Stelle unseren verbindlichsten Dank aussprechen.



Von den neuen Chroman-Derivaten wurde das 5,7,8-Trimethyl-2,2-pentamethylen-6-oxy-chroman (Formel I) als kristallisiertes Allophanat isoliert (Smp. 186°). Die freie Chromanverbindung selbst ist ein viscoses, stark reduzierend wirkendes Öl.

Spiro-2-[5,7,8-trimethyl-6-oxy-chroman]-17'-[3'-oxy- Δ^5 -androsten] (Formel V) sowie 2,5,7,8-Tetramethyl-2-pentadecyl-6-oxy-chroman (Formel IX) krystallisieren leicht und besitzen die Smp. 228° resp. 68°.

Das Androsten-derivat (Formel V) besitzt nach Mitteilung der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel, in deren Laboratorium es pharmakologisch geprüft wurde, weder oestrogene noch androgene Eigenschaften. Auf Vitamin E-Wirkung haben wir die drei neuen Oxy-chromanverbindungen nicht geprüft, da die Konstitution dieser Verbindungen Tocopherol-ähnliche Wirkungen nicht erwarten lässt.

Experimenteller Teil.

5,7,8-Trimethyl-2,2-pentamethylen-6-oxychroman (Formel I).

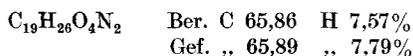
Aus *c*-Hexanon haben wir durch Anlagerung von Acetylen bei Gegenwart von Natriumamid in üblicher Weise *c*-Hexanol-1-acetylen-1 dargestellt (Sdp._{20 mm} 80—83°) und dieses in Äthanollösung mit Platin und Wasserstoff zum *c*-Hexanol-1-äthylen-1 (Sdp._{19 mm} 75—77°) reduziert. Die Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff war nach 50 Minuten beendet.

Hierauf wurde die Verbindung in Petrolätherlösung mit Phosphortribromid in das *c*-Hexyliden-äthylbromid übergeführt. Man löste 7,8 g *c*-Hexanol-äthylen in 30 cm³ Petroläther, setzte bei -15° tropfenweise eine Lösung von 18,4 g Phosphortribromid in 30 cm³ Petroläther hinzu, liess das Reaktionsgemisch über Nacht stehen, wobei es sich allmählich auf +18° erwärmte, goss auf Eis und zog mit Äther aus. Die Ätherlösung wurde nacheinander mit kalter n. Sodalösung, Wasser, n. Salzsäure und wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und das gebildete Cyclohexyliden-äthylbromid im Vakuum destilliert. Sdp._{20 mm} 90—93°. Ausbeute 5,2 g.

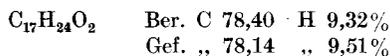
Zur Kondensation dieses Bromids mit Trimethylhydrochinon wurden 5,2 g Bromid, 3,5 g Trimethylhydrochinon und 2,7 g wasserfreies Zinkchlorid in 50 cm³ Benzol während 1½ Stunden auf dem Wasserbad am Rückflusskühler erhitzt. Starke Bromwasserstoffentwicklung trat auf und das Reaktionsgemisch färbte sich dunkel. Man verdünnte mit dem doppelten Volumen Wasser, gab Äther hinzu, trennte die Benzol-Ätherschicht ab, wusch sie zweimal mit 2-n. Natronlauge und zweimal mit Wasser aus und trocknete über Natriumsulfat. Das nach dem Verdampfen der Lösungsmittel zurückgebliebene Öl wurde an Aluminiumoxyd in Petrolätherlösung chromatographiert. Waschflüssigkeit Ligroin.

Die 80 cm lange Chromatogramm-Schicht haben wir halbiert und beide Hälften mit Äther-Methanol-Gemisch (3 : 1) eluiert. In der

oberen Hälfte des Chromatogramms fanden sich 2,6 g bräunliches, Silbernitratlösung stark reduzierendes Öl, die untere Hälfte enthielt nur Spuren Substanz, der Durchlauf nicht reduzierende, halogenhaltige Verbindungen (Hexyliden-äthylbromid?). — Aus dem Öl der oberen Chromatogrammschicht (2,6 g) wurde in üblicher Weise das Allophanat dargestellt. Dieses schmolz nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äthanol bei 184—186°. Ausbeute 0,41 g.



300 mg des 5,7,8-Trimethyl-2,2-pentamethylen-6-oxy-chroman-allophanats gaben nach der Verseifung mit 5 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge (im Stickstoffstrom), Verdünnen mit Wasser und Aufnehmen in Petroläther 198 mg 5,7,8-Trimethyl-2,2-pentamethylen-6-oxy-chroman. Sehr viscoses, stark reduzierend wirkendes Öl.



Spiro-2-[5,7,8-trimethyl-6-oxy-chroman]-17'-[3'-oxy-
Δ⁵-androgen] (Formel V).

Als Ausgangsmaterial diente ein Präparat von Δ⁵-17-Vinyl-3*t*,17*t*-dioxy-androgen (Ciba) vom Smp. 192,5—193,5°. Dieses wurde in bekannter Weise¹⁾ in das Acetat verwandelt (Smp. 160—161°).

1,93 g dieses Acetats haben wir in 40 cm³ Chloroform gelöst und bei —15° tropfenweise mit einer Lösung von 1,65 g Phosphortribromid in 20 cm³ Chloroform versetzt. Nach 14-stündigem Stehen, wobei die Lösung allmählich Zimmertemperatur annahm, wurde sie mit Wasser zersetzt, die Chloroformschicht mit verdünnter Sodalösung, Wasser und verdünnter Salzsäure und wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es blieben 2,19 g Δ⁵-3*t*-Acetoxy-androgen-17-äthen-(17,[20])-bromid-21 (Formel IV) (96,5% der Theorie) als Öl zurück; die Verbindung wurde auch bei —8° nicht fest.



Wir haben hierauf 2,2 g dieser Bromverbindung, 1,0 g Trimethylhydrochinon und 0,65 g Zinkchlorid in 15 cm³ trockenem Benzol 3 Stunden am Rückflusskühler im Stickstoffstrom gekocht. Die Lösung färbte sich nach 10 Minuten dunkel; starke Bromwasserstoffbildung war sichtbar. Nach dem Erkalten haben wir sie mit 30 cm³ Wasser versetzt, 40 cm³ Äther hinzugefügt, die Äther-Benzolschicht abgetrennt und mit Wasser, eiskalter 2-n. Natronlauge und wieder mit Wasser gewaschen. Hierauf wurde das Lösungsmittel im

¹⁾ L. Ruzicka, K. Hofmann und H. F. Meldahl, Helv. 21, 371 (1938).

Vakuum abgedampft, wobei ein rotbraunes Öl zurückblieb. Als wir dieses mit Methanol anrieben, krystallisierte eine in Methanol schwer lösliche Verbindung allmählich aus, während ein brauner, öligler Anteil ins Methanol ging. Die ausgeschiedene, feste Verbindung, das Spiro-2-[5, 7, 8-trimethyl-6-oxy-chroman]-17'[3'-oxy- Δ ^{5'}-androsten] wurde wiederholt aus siedendem Äthanol, in dem sie sehr schwer löslich ist, umkrystallisiert. Smp. 226—228°. Ausbeute an umkrystallisierter Substanz 0,4 g.

$C_{30}H_{42}O_3$	Ber. C 79,94	H 9,40%
	Gef. „ 80,6	„ 9,7%

Bestimmung der Anzahl der Doppelbindungen durch Mikrohydrierung:

0,00308 g Substanz nahmen bei 22,1° und 727 mm 0,19 cm³ H₂ auf. Berechnet für Aufnahmen von 1 Mol H₂: 0,18 cm³.

Das Spiro-2-[5, 7, 8-trimethyl-6-oxy-chroman]-17'[3'-oxy- Δ ^{5'}-androsten] besitzt wie Tocopherol und ähnliche Substanzen starkes Reduktionsvermögen. Alkoholische Silbernitratlösung wird in der Wärme sofort reduziert, bei Zimmertemperatur allmählich. Auch Eisen(III)-chlorid wirkt oxydierend und man kann die Verbindung daher in gleicher Weise wie Tocopherol mit Eisen(III)-chlorid und α -Dipyridyl nach *Emmerie* und *Engel*¹⁾ kolorimetrisch bestimmen. Die Bestimmung ergab den Verbrauch von etwas mehr als 2 Äquivalenten Eisen(III)-chlorid (2,4 Äquivalente).

2, 5, 7, 8-Tetramethyl-2-pentadecyl-6-oxy-chroman (Formel IX).

Aus 24,0 g Methyl-pentadecyl-ke-ton haben wir durch Anlagerung von Acetylen bei Gegenwart von Kaliumamylat 3-Methyl-octadecin-(1)-ol-(3) hergestellt (Formel VI). Die Reinigung der Verbindung erfolgte durch Destillation im Hochvakuum. Das Acetylen-Derivat destillierte unter 0,23 mm Druck bei 129—134° und erstarrte nach einigem Stehen in der Vorlage vollständig. Smp. 25°. Ausbeute 18,1 g.

$C_{19}H_{36}O$	Ber. C 81,34	H 12,96%
	Gef. „ 81,03	„ 13,28%

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach *Zerewitinoff*:

Ber. für 1 H:	0,359%	Gef. 0,384%
---------------	--------	-------------

Durch partielle Reduktion des 3-Methyl-octadecin-(1)-ols-(3) mit Wasserstoff und Platin in Äthanollösung wurde das 3-Methyl-octadecen-(1)-ol-(3) (Formel VII) erhalten. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff pro Mol Acetylenverbindung haben wir die Hydrierung abgebrochen und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels das Hydrierungsprodukt im Hochvakuum destilliert. Sdp._{0,7 mm} 155—159°. Smp. ca. 27°.

¹⁾ R. 57, 1351 (1938).

Zur Überführung des 3-Methyl-octadecen-(1)-ols-(3) in das 1-Brom-3-methyl-octadecen-(2) (Formel VIII) haben wir 10,5 g des Alkohols in 40 cm³ Petroläther gelöst und bei -15° tropfenweise eine Lösung von 11,1 g Phosphortribromid in 30 cm³ Petroläther zutropft. Das Reaktionsgemisch blieb über Nacht stehen, wobei es sich allmählich auf Zimmertemperatur erwärmte. Hierauf gossen wir es auf Eis, zogen mit Äther aus, wuschen die Ätherlösung nacheinander mit kalter verdünnter Sodalösung, Wasser, n. Salzsäure und wieder mit Wasser und destillierten schliesslich nach dem Trocknen das Lösungsmittel ab. Das entstandene Bromid wurde in diesem Rohzustand für die weitere Umsetzung verwendet.

Zwecks Kondensation des 1-Brom-3-methyl-octadecens-(2) mit Trimethylhydrochinon kochte man 8,9 g der Bromverbindung mit 4,9 g Trimethylhydrochinon und 3,6 g wasserfreiem Zinkchlorid in 75 cm³ trockenem Benzol 2 Stunden am Rückflusskühler. Die Lösung färbte sich nach wenigen Minuten dunkelbraun und Bromwasserstoffentwicklung trat auf. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, Äther hinzugeben und die Äther-Benzolschicht abgetrennt. Nachdem diese zweimal mit 2-n. Natronlauge und zweimal mit Wasser gewaschen und schliesslich getrocknet worden war, dampfte man das Lösungsmittel im Vakuum ab. Das zurückbleibende dunkelbraune Öl wurde an einer Aluminiumoxydsäule chromatographiert (Lösungsmittel Petroläther, als Waschflüssigkeit Ligroin). Die Länge der Absorptionssäule betrug 67 cm, der Durchmesser 3 cm. Die Absorptionssäule liess eine Reihe verschieden gefärbter Schichten erkennen. Wir haben das ganze Chromatogramm in eine obere und eine untere Hälfte zerlegt, beide Teile mit je 200 cm³ Äther-Methanolmischung (3:1) eluiert und die Lösungsmittel im Vakuum verdampft.

Aus dem Rückstand der oberen Chromatogramm-Hälfte wurde ein viscoses rotbraunes Öl erhalten, das alkoholische Silbernitratlösung stark reduzierte. Nach mehrstündigem Stehen trat Krystallisation ein.

Die untere Hälfte des Chromatogramms und die Ligroin-Waschflüssigkeit enthielten keine reduzierenden Bestandteile und wurden daher nicht weiter untersucht.

Die aus der oberen Chromatogramm-Hälfte erhaltene Krystallmasse haben wir mit 96-proz. Alkohol angerieben und den krystallisierten Rückstand abgenutscht. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Äthanol schmolz das so gewonnene 2,5,7,8-Tetramethyl-2-pentadecyl-6-oxy-chroman bei 68°. Die Verbindung zeigt wie die Tocopherole intensive Reduktionswirkung.

C ₂₈ H ₄₈ O ₂	Ber. C 80,70	H 11,63%
	Gef. „ 80,87	„ 11,65%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.