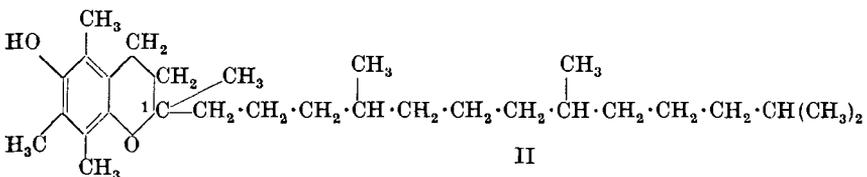
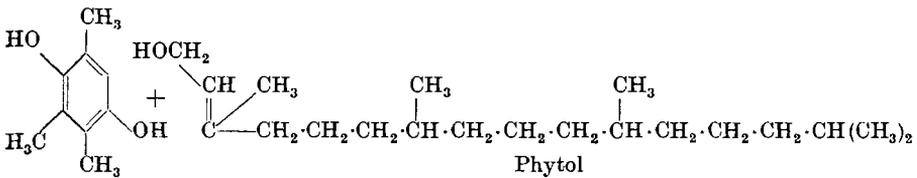
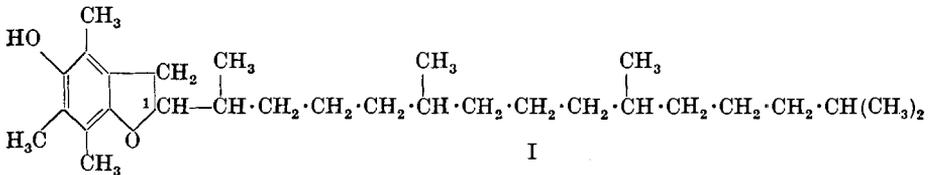
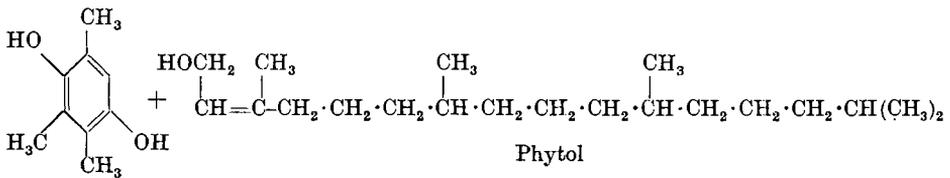


### 67. $\alpha$ -Tocopherol

von P. Karrer, H. Fritzsche, B. H. Ringier und H. Salomon.

(31. III. 38.)

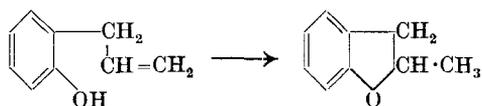
In unserer letzten Mitteilung<sup>1)</sup> über die Konstitution der Tocopherole (Vitamin E) hatten wir für  $\alpha$ -Tocopherol eine Formulierung als Cumaran- oder Chromanderivat mit einer aus Isopren-Resten zusammengesetzten Seitenkette in Vorschlag gebracht, entsprechend den Formeln I oder II. Wir hatten auch ausgeführt, dass man sich die Tocopherole durch Kondensation von Trimethyl-hydrochinon bzw. Dimethyl-hydrochinon und Phytol entstanden denken muss. Dieser Kondensationsprozess kann theoretisch zu einem Cumaran- oder einem Chromanderivat führen:



Wenn wir von den beiden möglichen Formeln für  $\alpha$ -Tocopherol die erstere (I) für wahrscheinlicher hielten, so lag der Grund dafür

<sup>1)</sup> Helv. 21, 309 (1938).

einmal darin, dass o-Oxy-allyl-benzol und analoge Allylverbindungen beim Ringschluss stets in Cumarane, nicht in Chromane übergehen:



und ein entsprechender Reaktionsverlauf auch beim Ringschluss des Trimethyl-phytyl-hydrochinons zu erwarten ist; ferner hatten wir in dem 2-Methyl-5-oxy-coumaran bereits eine Modells substanz in Händen, die im Absorptionsspektrum und in dem Verhalten gegen Silbernitrat mit Tocopherol sehr grosse Ähnlichkeit zeigte. (Das gut kristallisierte 2-Methyl-5-oxy-coumaran-allophanat ergab bei der Analyse C 56,05 H 5,19 %, ber. C 55,94 H 5,09 %. Beginnt bei 189° zu schmelzen, ohne abzufliessen. Sein Absorptionsspektrum findet sich nachstehend, Figur 1.)

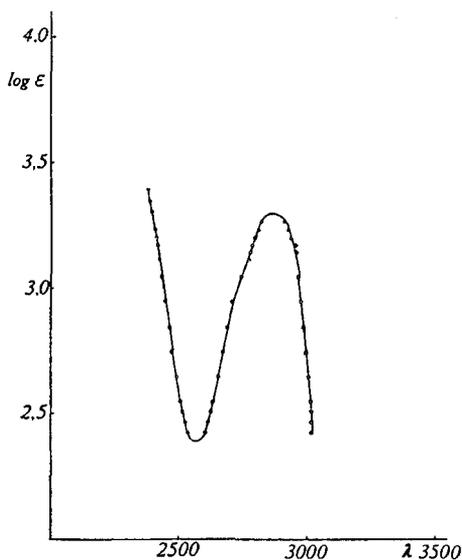
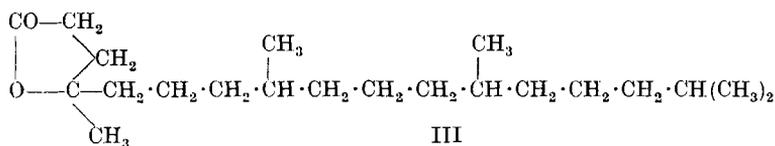


Fig. 1.

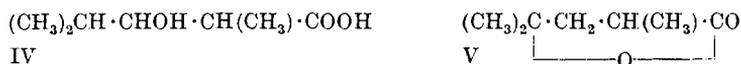
Allophanat des 2-Methyl-5-oxy-coumarans in Alkohol.  $c$  in Mol/l.

In einer soeben erschienenen Arbeit ist *E. Fernholz*<sup>1)</sup> auf Grund anderer Beobachtungen zu ähnlichen Auffassungen über die Konstitution des  $\alpha$ -Tocopherols wie wir gekommen. Er entscheidet sich aber für Formel II (Chromanformulierung) und stützt sich dabei insbesondere auf ein Lacton, welches er beim Abbau von  $\alpha$ -Tocopherol mit Chromsäure erhielt und dem er die Formel

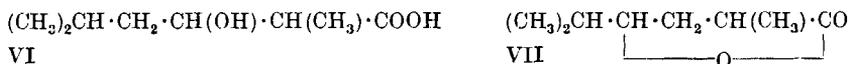
<sup>1)</sup> Am. Soc. **60**, 700 (1938).



zuerteilt. Da es sich bei diesem Lacton sehr wahrscheinlich um ein  $\gamma$ -Lacton handelt, scheint ihm die Chromanformulierung des  $\alpha$ -Tocopherols die wahrscheinlichere. Wir glauben nicht, dass diese Schlussfolgerung genügend gesichert ist, indem  $\beta$ -Oxy-carbonsäuren unter dem Einfluss von Säuren (und solche finden bei der Darstellung des vorgenannten Lactons Anwendung) oder bei der Destillation häufig fast quantitativ in  $\gamma$ -Lactone übergehen. So beobachtete *A. Pospjechoff*<sup>1)</sup>, dass  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -isopropyl-äthylenmilchsäure (IV) bei der Behandlung mit 20-proz. Schwefelsäure vollständig in das Heptolacton V verwandelt wird:



$\alpha$ -Methyl- $\beta$ -isobutyl-äthylenmilchsäure (VI) lactonisiert sich nach *W. Raichstein*<sup>2)</sup> unter analogen Bedingungen zum  $\gamma$ -Lacton VII:



und  $\beta$ -Oxy-isocaproensäure (VIII) wird schon durch Destillation grossenteils in  $\beta$ -Isocaprolacton (IX) verwandelt (*L. Braun*)<sup>3)</sup>.



Zur definitiven Entscheidung, ob  $\alpha$ -Tocopherol einen Cumaran- oder Chroman-ring enthält, werden physikalisch-chemische Untersuchungen und Synthesen am sichersten Aufschluss geben können.

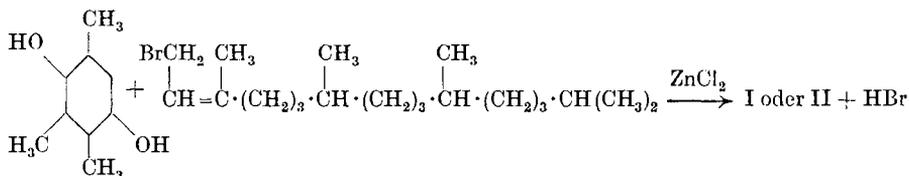
Wir haben daher den Weg der Synthese beschritten und gefunden, dass es überraschend leicht gelingt, Trimethyl-hydrochinon mit Phtylbromid<sup>4)</sup> direkt in einer Operation zu einer Verbindung zu kondensieren, der die Formel I oder II zukommt. Als Kondensationsmittel verwendet man am besten wasserfreies Zinkchlorid; die Ausbeuten sind fast quantitativ. Den Umsatz nimmt man in einem indifferenten Lösungsmittel wie Benzin, Schwefelkohlenstoff und dergleichen vor.

<sup>1)</sup> C. 1897, II. 572. Ж 29, 372 (1897).

<sup>2)</sup> C. 1907, II. 1324. Ж 39, 587 (1907).

<sup>3)</sup> M. 17, 210 (1896).

<sup>4)</sup> Für die Überlassung von Phytol sind wir Hrn. Prof. *A. Stoll* (Basel) zu herzlichem Dank verpflichtet.



Dieses Kondensationsprodukt stimmt in der Analyse, im Absorptionsspektrum (Lage und Höhe des Absorptions-Maximums und Minimums vgl. Absorptionskurve Fig. 2) und im starken Reduktionsvermögen gegen Silbernitrat mit  $\alpha$ -Tocopherol überein. Das kristallisierte Nitrophenyl-urethan schmilzt wie dasjenige des  $\alpha$ -Tocopherols scharf bei  $131^\circ$  und gibt mit  $\alpha$ -Tocopherol-nitrophenyl-urethan keine Schmelzpunktsdepression. Dagegen schmilzt das Allophanat unserer synthetischen Verbindung  $14^\circ$  höher als  $\alpha$ -Tocopherol-allophanat, nämlich bei  $172^\circ$ , das 2,4-Dinitrobenzoat  $24^\circ$  tiefer als  $\alpha$ -Tocopherol-dinitrobenzoat, nämlich bei  $63^\circ$ . Aber bei beiden Derivaten zeigen die Mischschmelzpunkte keine Depressionen, sondern liegen zwischen dem des  $\alpha$ -Tocopherolderivates und demjenigen des synthetischen Produktes.

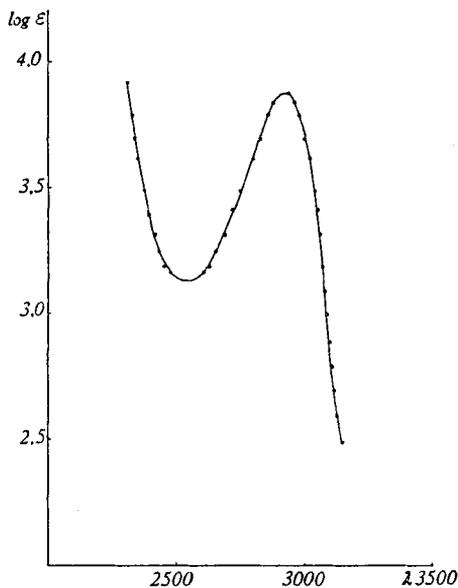


Fig. 2.

Absorptionsspektrum des Kondensationsproduktes von Trimethylhydrochinon mit Phitylbromid.  $c$  in  $\text{g}/\text{cm}^3$

Auf Grund aller dieser Eigenschaften halten wir es für möglich, dass in unserer synthetischen Substanz *d*, *l*- $\alpha$ -Tocopherol vorliegt, das in Bezug auf das C-Atom 1 im heterocyclischen Ring racemisch

ist, während natürliches  $\alpha$ -Tocopherol die entsprechende optisch aktive Form sein dürfte. Darüber werden die im Gang befindlichen Tierversuche sowie die begonnene Zerlegung unserer synthetischen Substanz in optisch aktive Formen die letzte Entscheidung bringen.

Was die Konstitution unserer synthetischen Substanz anbelangt, so halten wir es für sehr wahrscheinlich, dass sie Cumaranstruktur besitzt, entsprechend Formel I; dies insbesondere deshalb, weil sich nach allen bisherigen Erfahrungen aus o-Oxy-allylverbindungen bei der Cyclisierung Cumarane bilden.

Anmerk. b. d. Korrektur: Bei einem von Herrn Dr. *Iser* im Laboratorium der Chemischen Fabrik *F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G.*, Basel aus 3-Brom-hydrophytylbromid und Trimethyl-hydrochinon analog hergestellten Kondensationsprodukt, das nicht einheitlich ist, aber die in dieser Abhandlung beschriebene Cumaranverbindung enthält, konnte die biologische Prüfung im pharmakologischen Laboratorium der *F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G.* bereits zu Ende geführt werden. Dieses synthetische Produkt besitzt Vitamin-E-Wirkung.

### Experimenteller Teil.

1,7 g Trimethyl-hydrochinon werden mit 10 cm<sup>3</sup> trockenem Benzin (Sdp. 80—100°) übergossen. Dazu fügt man 1,0 g wasserfreies Zinkchlorid und 4,8 g Phytylbromid und erwärmt die Reaktionsmasse im Stickstoffstrom auf 60—70°. Gleich zu Beginn des Erwärmens setzt eine überaus heftige Bromwasserstoffentwicklung ein, die nach ca. einer halben Stunde abgeklungen ist. Man erwärmt dann 1½ Stunden weiter, zersetzt hierauf die Reaktionslösung durch Zugabe von Wasser, wäscht die Benzinschicht mit verdünnter Lauge und Wasser aus und trocknet sie. Hierauf haben wir das Reaktionsprodukt an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Adsorptionsröhre sieht nach der Entwicklung des Chromatogramms bis in die untersten Teile grau aus; zu unterst findet sich eine kleine gelbliche Zone. Die obere graue Hauptschicht wird mit einer Mischung von Methanol und Äther eluiert und hierauf nach dem Verdunsten der Lösungsmittel aus Benzin ein zweites Mal chromatographiert. Im zweiten Chromatogramm haben wir eine kleine obere Zone abgetrennt und die Hauptschicht wiederum in gleicher Weise der Elution unterworfen. Nach dem Verdunsten der Lösungsmittel hinterbleibt ein ganz schwach gelblich gefärbtes Öl (Farbe wie helles Olivenöl), welches das reine Kondensationsprodukt darstellt. Die Analyse ergab folgende Werte:

$C_{29}H_{50}O_2$	Ber. C 80,85	H 11,7%
	Gef. „ 80,90	„ 11,8%

Bestimmung der aktiven H-Atome nach *Zerewitinoff*:

23,43 mg Substanz ergaben 1,08 cm <sup>3</sup> CH <sub>4</sub> (19°, 734 mm)
Ber. für 1 H 0,23%
Gef. „ 1 H 0,19%
Gef. bei $\alpha$ -Tocopherol 0,19%

Die Substanz reduziert alkoholische Silbernitratlösung bereits in der Kälte nach kurzem Stehen, in der Hitze sofort.

Nitrophenyl-urethan:

$C_{36}H_{54}O_5N_2$	Ber. C 72,68	H 9,15	N 4,71 %
	Gef. „ 72,93	„ 9,35	„ 4,95 %

2,4-Dinitro-benzoat:

$C_{36}H_{52}O_7N_2$	Ber. C 69,18	H 8,39	N 4,48 %
	Gef. „ 69,08	„ 8,26	„ 4,72 %

Allophanat:

$C_{31}H_{52}O_4N_2$	Ber. C 72,03	H 10,15 %
	Gef. „ 72,29	„ 10,22 %

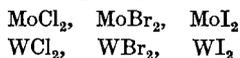
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 68. Sur la prétendue existence de composés de l'uranium bivalent

par R. Flatt et W. Hess.

(I. IV. 38.)

D'après les indications de la littérature, tous les métaux lourds de la sixième colonne du système périodique peuvent former des dérivés, dans lesquels leur valence est deux. Ainsi, les sels du chrome bivalent sont parfaitement connus et facilement accessibles. Il n'existe, par contre, que très peu de travaux sur les sels de molybdène et de tungstène bivalents. On a signalé jusqu'à présent la préparation des composés suivants et de quelques-uns de leurs dérivés:



Il ne serait pas sans intérêt de revenir à nouveau sur ces substances.

Quant à l'uranium bivalent, il n'existe qu'une seule étude, qui a été faite par *Alibegoff*<sup>1)</sup> en 1886. Cet auteur prétend avoir obtenu le sulfure d'uranium bivalent US par réduction au rouge du sulfure d'uranium trivalent  $U_2S_3$  au moyen de l'hydrogène.

L'indication rencontrée dans certains traités de chimie, d'après laquelle le fluorure  $UF_2 \cdot 2 H_2O$  aurait pu être préparé, est erronée; elle est due à une faute d'impression dans une étude de *Giolitti* et *Agamennone*<sup>2)</sup> concernant le dérivé d'uranium tétravalent  $UOF_2 \cdot 2 H_2O$ <sup>3)</sup>.

Nous avons pensé que le sulfure d'uranium bivalent d'*Alibegoff* pourrait, s'il existe, servir de point de départ à la préparation d'autres composés de l'uranium bivalent; on pouvait, par exemple, supposer que ce composé, chauffé dans un courant de gaz chlorhydrique sec,

<sup>1)</sup> A. 233, 117 (1886).

<sup>2)</sup> Atti Accad. Lincei [5] 14, I, 165 (1905).

<sup>3)</sup> Z. anorg. Ch. 170, 191 (1928).