

bei kurzer und enger Kapillare vorhandene annäherungsweise lineare Zusammenhang zwischen der gemessenen Druckdifferenz und der Stromstärke verloren. Wenn nötig, könnte das allerdings geändert werden. Man müsste das Kapillarrohr ersetzen durch ein Glasrohr mit weiterm Lumen, das nur auf ein kurzes Stück kapillar verengt wäre, etwa in der Mitte des einen Schenkels. Es müsste dann auch das Manometerrohr entsprechend erweitert werden, um eine Hemmung der Manometereinstellung durch zu enges ringförmiges Manometerlumen zu vermeiden. Aber sobald man ja höhere Stromstärken zu messen hat, etwa über 300 cm<sup>3</sup> pro Minute, müssen auch kurze Kapillaren so weit gewählt werden, dass von dem linearen Zusammenhang Stromstärke-Druckdifferenz nichts mehr übrig bleibt<sup>1)</sup>. Wir haben deshalb bei unserm Instrument von vornherein auf eine lineare Eichkurve verzichtet. Im praktischen Gebrauch hat sich das in keiner Weise als Nachteil ausgewirkt.

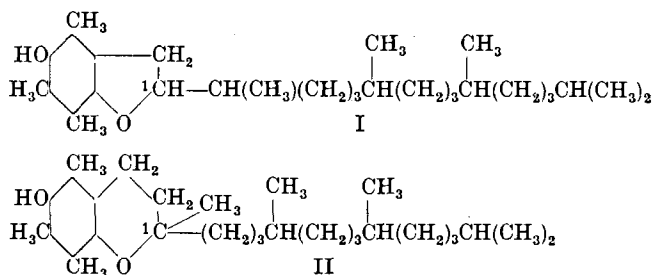
Chemische Abteilung des Pathologischen Instituts der  
Universität Basel.

### 95. Synthese des $\alpha$ -Tocopherols.

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

(30. V. 38.)

In der letzten Mitteilung<sup>2)</sup> haben wir ein Kondensationsprodukt aus Trimethylhydrochinon und Phitylbromid beschrieben, für welches wir die Cumaranformulierung I oder die Chromanformulierung II in Betracht gezogen haben



In einer soeben erschienenen Mitteilung von W. John, E. Dietzel, Ph. Günther und W. Emte<sup>3)</sup> werden Versuche beschrieben, aus denen die Autoren folgern, dass für  $\alpha$ -Tocopherol und unsere synthetische Verbindung die Chromanformulierung II richtig sei.

<sup>1)</sup> Vgl. J. Obermüller, Z. angew. Ch. 35, 662 (1922).

<sup>2)</sup> P. Karrer, H. Fritzsche, B. H. Ringier und H. Salomon, Helv. 21, 520 (1938).

<sup>3)</sup> Naturw. 26, 366 (1938).

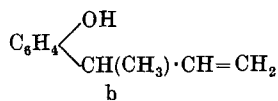
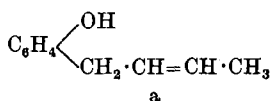
Die biologische Prüfung unserer synthetischen Verbindung, die im pharmakologischen Laboratorium der Chemischen Fabrik *F. Hoffmann-La Roche & Co., A. G.* in Basel durch Herrn Prof. *Demole* ausgeführt wurde, hat ergeben, dass 6 mg der Verbindung in 100% der Fälle volle Vitamin E-Wirkung besaßen, d. h. dass alle Tiere lebensfähige Junge warfen; kleinere Dosierungen sind noch nicht geprüft. Bei  $\alpha$ -Tocopherol erwiesen sich Dosen von 3 mg in 50% der Fälle aktiv, in 50% unwirksam. Das synthetische Präparat ist also nahezu so wirksam oder eventuell ebenso wirksam wie  $\alpha$ -Tocopherol.

Die Verbindung muss in bezug auf das C-Atom 1 racemisch sein. Mittels 3-Brom-d-camphersulfonsäure ist uns die Herstellung eines Bromcamphersulfonats gelungen, das im Schmelzpunkt (48—50°), Mischschmelzpunkt und in der optischen Drehung ( $[\alpha]_D = +30,0^\circ \pm 2^\circ$ ) mit dem 3-Brom-d-camphersulfonat des natürlichen  $\alpha$ -Tocopherols übereinstimmt.

Demnach glauben wir in der Annahme nicht fehlzugehen, dass die synthetisierte Verbindung II, *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol ist und dass das erhaltene Bromcamphersulfonat der Verbindung und das Bromcamphersulfonat des natürlichen  $\alpha$ -Tocopherols identisch sind.

*W. John* und Mitarbeiter behaupten in ihrer erwähnten Mitteilung, wir hätten die Cumaranstruktur der Tocopherole für „richtig“ gehalten. Diese Darstellung trifft nicht zu. Wir haben in allen Mitteilungen über diesen Gegenstand die Frage, ob den Tocopherolen Cumaran- oder Chromanstruktur zukommt, offen gelassen, wenn auch die Cumaranstruktur aus früher angegebenen Gründen für etwas wahrscheinlicher gehalten worden ist. Auch bezüglich unserer synthetischen Verbindung hatten wir uns weder für die Cumaran- noch für die Chromanformulierung entschieden. Dagegen hat der eine von uns schon in der Sitzung der Schweiz. Chem. Gesellschaft am 27. Februar d. J. mitgeteilt, dass die Formulierung des  $\alpha$ -Tocopherols als Durochinon-äther, wie sie *W. John* vorgeschlagen hatte, nicht richtig sein kann, und dass die Tocopherole als Kondensationsprodukte von Phytol mit Trimethyl-hydrochinon bzw. Dimethyl-hydrochinon mit Cumaran- oder Chromanstruktur aufzufassen sind. Diese Ansicht ist durch die späteren Versuche in jeder Weise bestätigt worden.

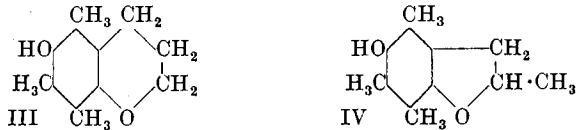
*W. John* und Mitarbeiter sind der Meinung, dass nach den Versuchen von *Claisen* und *Tietze*<sup>1)</sup> die Bildung eines Chromanderivats statt eines Cumaranderivats beim Umsatz von Trimethyl-hydrochinon mit Phytylbromid zu erwarten gewesen sei. Worauf sich diese Erwartung gründet, ist unverständlich. In der betreffenden Arbeit von *Claisen* und *Tietze* wird gezeigt, dass das sogenannte primäre Crotyl-phenol *a* beim Ringschluss ein Chromanderivat, das sogenannte sekundäre Crotyl-phenol *b* dagegen ein Cumaranderivat ergibt,



<sup>1)</sup> Ber. 59, 2344 (1926).

wobei im ersteren Fall, neben dem Chroman auch noch Cumaranverbindung zu entstehen scheint. Ein einwandfreier Konstitutionsbeweis für die beiden Substanzen liegt übrigens nicht vor. Auf alle Fälle kann aber auf Grund dieser Feststellungen nicht vorausgesehen werden, ob sich aus Trimethyl-hydrochinon und Phitylbromid der Sechsering oder der Fünfering bildet.

Phitylbromid ist natürlich nicht das einzige  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Alkylhalogenid, welches sich mit Trimethyl-hydrochinon kondensieren lässt. Mit Allylbromid entsteht z. B. (als Chromanverbindung formuliert) die Substanz III (5,7,8-Trimethyl-6-oxy-chroman) oder IV (als Cumaran formuliert). Sie krystallisiert leicht und schmilzt bei  $127^{\circ}$ . Ob sie mit der von *Bergel, Jacob, Todd* und *Work*<sup>1)</sup> auf anderem Wege kürzlich dargestellten Verbindung identisch ist, bleibt



noch zu entscheiden. Sie zeigt in Dosen von 50 mg keine Vitamin-E-Wirkung. Auch mit Geranylchlorid, Farnesylbromid und anderen ähnlichen Verbindungen erhält man entsprechende Cumaran- oder Chromanderivate, über die wir später berichten werden. Das Absorptionsspektrum des Allophanats des aus Trimethyl-hydrochinon und Geranylbromid entstehenden Kondensationsproduktes zeigt Figur 1. Das Allophanat schmilzt bei  $158^{\circ}$ .

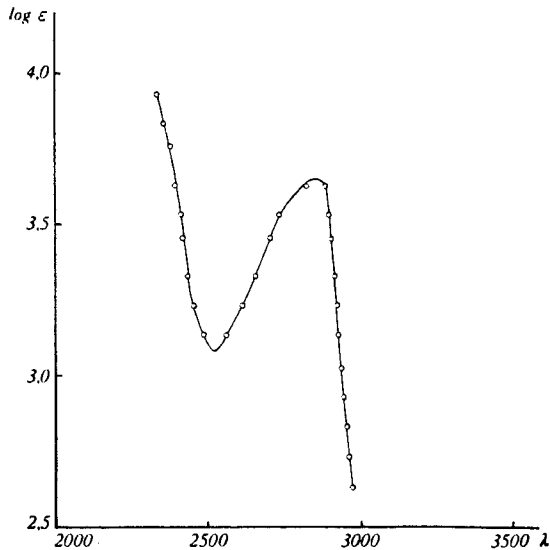


Fig. 1.  
Allophanat des Kondensationsproduktes aus  
Pseudocumol-hydrochinon + Geranylbromid.  $c = \text{g/cm}^3$ .

<sup>1)</sup> Nature 141, 646 (1938).

*Dimethyl-hydrochinone* reagieren mit Phitylbromid und anderen  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Halogenalkylen ebenso leicht wie Trimethylhydrochinon. Dabei entstehen aber meistens Gemische mehrerer Substanzen. So erhält man aus 2,5-Dimethyl-hydrochinon und Phitylbromid neben der bicyclischen Verbindung die Substanz V, die 2 Heterocyclen enthält<sup>1)</sup>; aus 2,6-Dimethyl-hydrochinon und Phitylbromid entsteht z. T. die Substanz VI, d. h. der Benzolkern wird auch in diesem Fall teilweise durch zwei Phitylgruppen substituiert<sup>1)</sup> (Absorptionsspektrum des Allophanats Fig. 2).

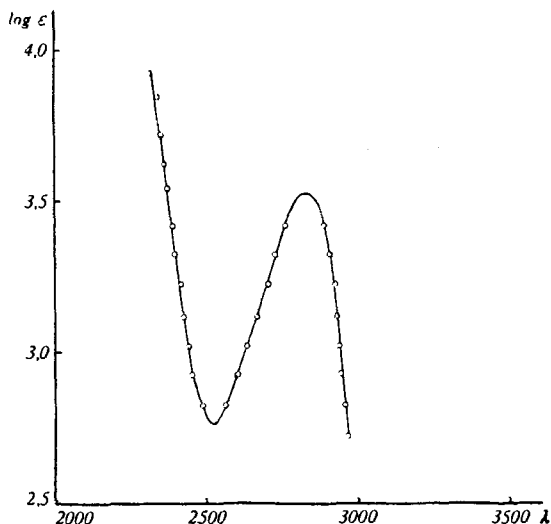
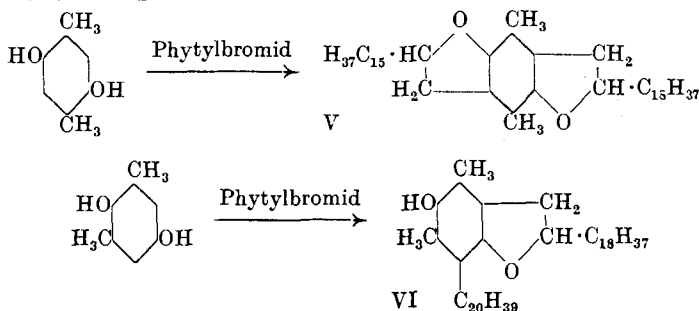


Fig. 2.

Allophanat des Kondensationsproduktes aus Dimethyl-(2,6)-hydrochinon + Phitylbromid (Formel VI).  $c = \text{g/cm}^3$ .

Weiterhin haben wir festgestellt, dass sich auch in Neo-tocopherol ( $\beta$ -Tocopherol, Cumotocopherol) mit Allylbromid und Zinkchlorid als Katalysator leicht eine Allylgruppe einführen lässt. Damit ist be-

<sup>1)</sup> Wir formulieren diese Verbindungen vorläufig als Cumaranderivate, behalten uns aber vor, für jede einzelne Substanz noch einen Strukturbeweis zu erbringen.

wiesen, dass diese Substanz ein Tocopherol mit nur 2 Kernmethylgruppen ist. Allyl-neo-tocopherol reduziert Silbernitratlösung leichter als Neo-tocopherol; das Allophanat schmilzt bei 165°.

(C<sub>33</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 73,03 H 10,03 Gef. C 73,15 H 10,03)

Endlich fügen wir noch das Absorptionsspektrum eines typischen Chromanderivates, des 6-Methoxy-chromans, bei.

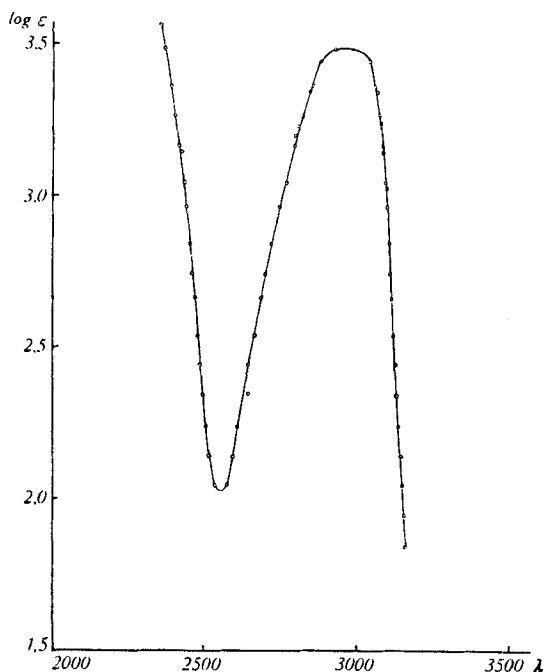


Fig. 3.  
6-Methoxy-chroman.  $c = \text{Mol/l.}$

Einen Teil der experimentellen Angaben gedenken wir in einer späteren Abhandlung mitzuteilen. Wir beabsichtigen natürlich, diese von uns erschlossenen Synthesen nach verschiedenen Richtungen weiter auszubauen und die synthetischen Produkte auch bezüglich ihres heterocyclischen Ringes zu untersuchen.

Der Chemischen Fabrik *F. Hoffmann-La Roche & Co. A. G.*, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit, insbesondere für die Ausführung der biologischen Versuche.

### Experimenteller Teil.

Spaltung des *d, l*- $\alpha$ -Tocopherols mit Bromcamphersulfonsäure-chlorid.

1 g *d, l*- $\alpha$ -Tocopherol wurde in 8 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin gelöst und mit 1 g fein pulverisiertem 3-Bromcamphersulfonsäure-chlorid versetzt. Hierauf erwärmte man die Mischung während 4 Stunden

auf 60—80°, goss sie hierauf in Eiswasser und ätherte aus. Der Ätherauszug wurde nacheinander mit Wasser, verdünnter Schwefelsäure, Natriumbicarbonatlösung und schliesslich nochmals mit Wasser gewaschen. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterblieb ein Öl, welches wir in 20 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol aufnahmen. Beim Stehen in der Kälte schied sich aus der Lösung zunächst eine kleine Menge öligler Produkte ab. Die überstehende Lösung wurde davon abgetrennt und zur Krystallisation stehengelassen. Diese setzte nach einigen Tagen ein und vermehrte sich im Laufe der folgenden Tage. Das rohe Krystallisat von  $\alpha$ -Tocopherol-bromcamphersulfonsäure-ester wurde hierauf nochmals aus absolutem Alkohol umkrystallisiert.

Die Verbindung schmilzt nach dem Trocknen bei 48—50° und zeigt mit dem in gleicher Weise aus natürlichem  $\alpha$ -Tocopherol hergestellten Bromcamphersulfonsäure-ester, der denselben Schmelzpunkt von 48—50° besitzt, keine Schmelzpunktsdepression.

$C_{30}H_{43}O_5BrS$	Ber. C 64,69	H 8,78%
	Gef. „ 64,89	„ 8,73%

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+ 0,14 \times 8,31}{1 \times 0,8 \times 0,0486} = + 29,93^\circ (\pm 2^\circ).$$

2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxycumaran oder 5,7,8-Trimethyl-6-oxychroman.

Eine Mischung von 1,5 g Trimethylhydrochinon, 1,4 g Allylbromid, 1,2 g wasserfreiem Zinkchlorid und 30 cm<sup>3</sup> trockenem Ligroin (Sdp. 85—120°) wurde während 6 Stunden auf dem Wasserbad am Rückflusskühler erwärmt, wobei man gleichzeitig trockenen Stickstoff durch das Gefäss leitete. Der Eintritt der Reaktion gab sich durch reichliche Bromwasserstoffentwicklung zu erkennen. Nach Beendigung des Umsatzes wurde der Kolbeninhalt mit etwas Äther und Wasser verdünnt, die Äther-Ligroin-Schicht abgetrennt, gründlich mit Wasser, verdünnter Natronlauge und hierauf nochmals mit Wasser gewaschen und im Vakuum die Lösungsmittel verdampft. Es hinterblieb ein dunkel gefärbter Rückstand, der sich mit Petroläther auswaschen liess und dabei zu einem grau aussehenden Pulver zerfiel. Die Verbindung konnte aus Petroläther (Sdp. 50—80°) leicht umkrystallisiert werden. Sie schmolz dann bei 126—127° und die Analyse zeigte, dass es sich um 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxycumaran oder um 5,7,8-Trimethyl-6-oxychroman handelte.

$C_{12}H_{16}O_2$	Ber. C 75,0	H 8,3%
	Gef. „ 74,89	„ 8,32%

Ausbeute an umkrystallisierter Verbindung 0,47 g.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.