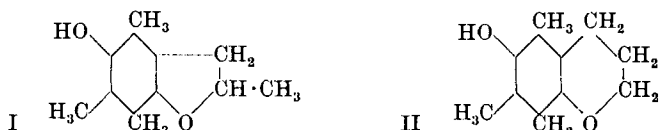


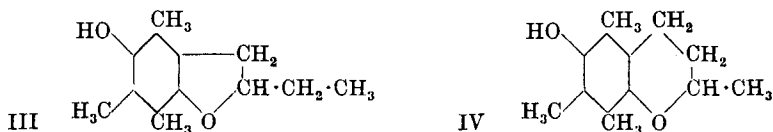
### 110. Konstitution und Bestimmung des $\alpha$ -Tocopherols und einiger ähnlicher Verbindungen

von P. Karrer, R. Escher, H. Fritzsche, H. Keller, B. H. Ringier und H. Salomon.  
(5. VII. 38.)

In der letzten Mitteilung<sup>1)</sup>, in der wir über die Synthese des  $\alpha$ -Tocopherols<sup>2)</sup> und ähnlicher Verbindungen berichteten, wurde unter anderem auch ein Kondensationsprodukt des Trimethyl-hydrochinons mit Allylbromid beschrieben, für welches die Formel des 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxy-cumarans oder diejenige des 5,7,8-Trimethyl-6-oxy-chromans zutreffen muss (I bzw. II).



In ähnlicher Weise kondensierten wir jetzt Crotylbromid mit Trimethyl-hydrochinon und erhielten dabei ein gut krystallisiertes Derivat der Tocopherolreihe, für das die Formel III (Cumaranstruktur) oder IV (Chromanstruktur) in Betracht zu ziehen war.



Zunächst sei über die letztgenannte Verbindung berichtet. Die Substanz lässt sich schon bei Zimmertemperatur schnell und quantitativ durch Eisen(III)-chlorid oxydieren, wobei pro Mol der Verbindung 2 Mol  $\text{FeCl}_3$  verbraucht werden. Diesen Oxydationsvorgang haben wir auf drei verschiedene Arten messend verfolgt.

Nach der ersten Methode wurde die alkoholische Lösung der Kondensationsverbindung mit einer eingestellten Eisen(III)-chloridlösung titriert, wobei Kaliumjodidstärkepapier, das mit Essigsäure angesäuert worden war, als Indikator diente. Eleganter ist die potentiometrische Bestimmung mit Eisen(III)-chloridlösung, die in 50-proz. Äthylalkohol glatt verläuft und, wie nachstehende Titrationskurve Fig. 1 erkennen lässt, mit einem starken Potentialsprung verbunden ist.

<sup>1)</sup> Helv. 21, 820 (1938).

<sup>2)</sup> Wir berichtigen hier noch einen Druckfehler: Die in Helv. 21, 520 (1938) beschriebenen Dinitrobenzoate des natürlichen und des synthetischen *d,l*-Tocopherols sind nicht die 2,4-Dinitrobenzoate, sondern 3,5-Dinitrobenzoate. (Smp. 87° bzw. 63°).

Auch mit ammoniakalischer Silbernitratlösung lässt sich die potentiometrische Bestimmung glatt ausführen (Fig. 1a).

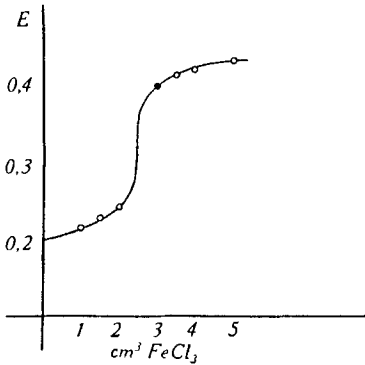


Fig. 1.

2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxychroman  
mit  $\text{FeCl}_3$  titriert.

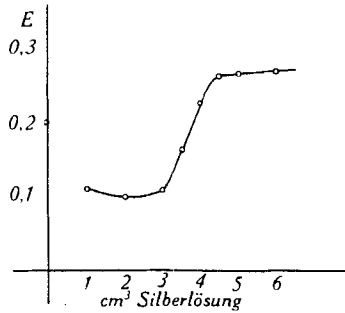
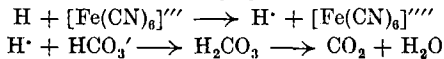


Fig. 1a.

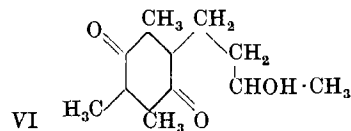
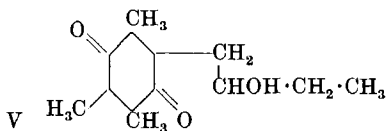
2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxychroman  
mit  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{Cl}$  titriert.

Die dritte Methode, mit der wir den Oxydationsvorgang unserer Verbindung durch Eisen(III)-chlorid verfolgten, ist eine manometrische und entspricht derjenigen, die *Haas*<sup>1)</sup> für die Oxydation von Glutathion und von Dihydro-codehydrase benutzt hat. Sie beruht darauf, dass bei der Oxydation mit Ferricyanion in bicarbonat-alkalischer Lösung 1 Mol  $\text{CO}_2$  pro Atom Wasserstoff, der am Donator dehydriert wird, zur Entwicklung gelangt.



Das Kondensationsprodukt aus Trimethyl-hydrochinon und Crotylchlorid lässt sich bei dieser Versuchsanordnung ausserordentlich glatt oxydieren und die beobachtete Kohlendioxyd-Entwicklung entspricht recht genau dem Verbrauch von 2 Mol Kaliumferricyanid; die Oxydation ist in wenigen Sekunden beendet.

Es besteht demnach kein Zweifel, dass unsere Substanz durch Salze des dreiwertigen Eisens unter Verlust von 2 Atomen Wasserstoff dehydriert wird. Das Oxydationsprodukt liess sich in gut kristallisiertem Zustand fassen. Es bildet lange, goldgelbe Nadeln und besitzt die Eigenschaften eines Chinons. Die Entstehungsgeschichte der Verbindung, die Analyse, sowie die Bestimmung der aktiven H-Atome nach *Zerewitinoff*, die 1 H-Atom ergab, erlauben es, für die Substanz zwei Formulierungen (V und VI) in Betracht zu ziehen.



<sup>1)</sup> *Haas*, *Bioch. Z.* **291**, 79 (1937).

Zwischen diesen beiden Möglichkeiten konnten wir eine eindeutige Entscheidung durch die Oxydation mit Jod in alkalischer Lösung herbeiführen. Es bildet sich dabei Jodoform, was nur mit Formel VI vereinbar ist. Damit ist auch für das Kondensationsprodukt aus Trimethylhydrochinon mit Crotylbromid ein Strukturbeweis erbracht; es besitzt Chromanstruktur, entspricht also dem Strukturbild IV. (2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxychroman). Das Absorptionsspektrum zeigt Fig. 2.

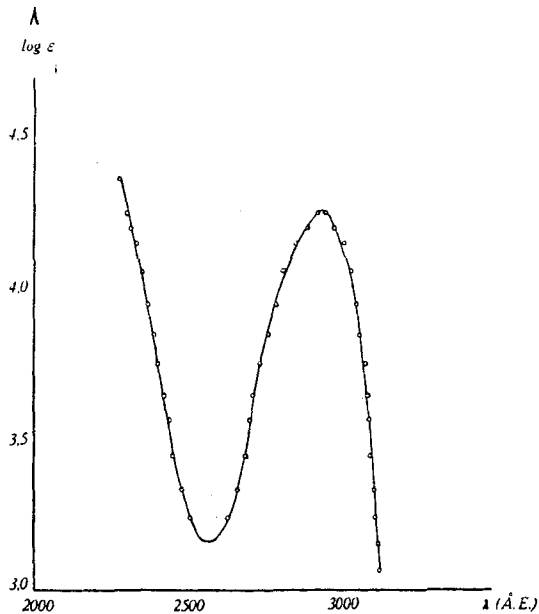


Fig. 2.

2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxychroman  $c = \text{g/cm}^3$ .

Auffallenderweise hat die aus Trimethylhydrochinon und Allylbromid dargestellte Verbindung (I bzw. II) nicht analoge Struktur wie das Crotylderivat. Sie lässt sich zwar ebenso leicht wie 2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxychroman mit Eisen(III)-chlorid oxydieren, wobei auch hier 2 Mol  $\text{FeCl}_3$  pro Mol der Verbindung verbraucht werden. Auch in diesem Fall kann man den Oxydationsvorgang quantitativ titrimetrisch, potentiometrisch oder manometrisch verfolgen (Titrationskurve Fig. 3, S. 942).

Dass aber dem Kondensationsprodukt aus Trimethylhydrochinon und Allylbromid die Cumaranformulierung I, und nicht Chromanstruktur, zukommt, wird zunächst dadurch bewiesen, dass die durchgreifende Oxydation mit Chromsäure 4 Mol Essigsäure ergibt, also 4  $\text{C} \cdot \text{CH}_3$ -Gruppen vorhanden sind.

Ein weiterer Beweis dafür ist die Struktur des chinoiden Oxydationsproduktes, das man bei der Einwirkung von Ferrichlorid oder besser Gold(III)-chlorid auf die Verbindung erhält. Dieses Oxydationsprodukt kann nur Formel VII besitzen, d. h. die alkoholische Hydroxylgruppe in  $\beta$ -Stellung zum Benzolkern enthalten, da es bei der Einwirkung von Jod und Lauge Jodoform entstehen lässt.

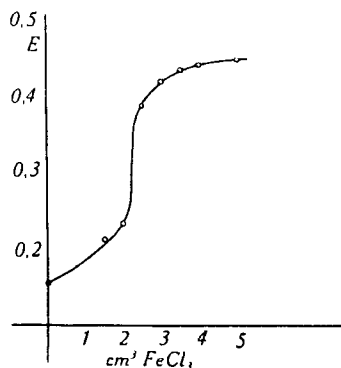
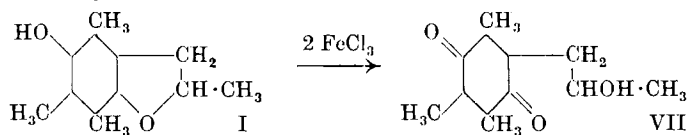
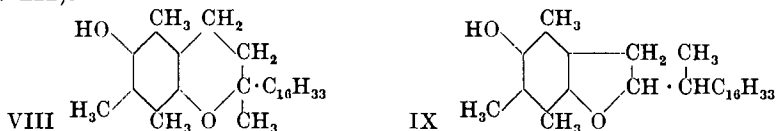


Fig. 3. Titrationskurve von 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxy-cumaran mit  $\text{FeCl}_3$ .

Das Spektrum des 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxy-cumarans zeigt ein Maximum bei  $295 \text{ m}\mu$ , ein Minimum bei  $258 \text{ m}\mu$ ; es stimmt somit mit dem Absorptionsspektrum des 2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxy-chromans vollständig überein. Cumaran- und Chromanverbindungen analoger Struktur besitzen demnach praktisch identische Absorptionsspektren.

Diese einfachsten Beispiele von Oxy-chromanen und Oxy-cumaranen bildeten für uns die Grundlagen für die Beurteilung der Struktur des heterocyclischen Ringes im  $\alpha$ -Tocopherol. Für diesen stand Chroman- oder Cumaran-struktur zur Diskussion (Formel VIII bzw. IX).



Wir versuchten zunächst, natürliches wie synthetisches  $\alpha$ -Tocopherol<sup>1)</sup> mit Eisen(III)-salzen zu oxydieren, wie dies mit den oben

<sup>1)</sup> *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol lässt sich nicht nur aus Trimethyl-hydrochinon und Phytal-halogenid nach der früher beschriebenen Methode gewinnen, sondern z. B. auch durch Erhitzen von Trimethyl-hydrochinon, Phytol und wasserfreier Ameisensäure. Über diese Ausführungsform der Tocopherol-synthese soll später berichtet werden.

besprochenen Modellsubstanzen geschehen war. Hier versagten aber sowohl die titrimetrischen wie die potentiometrischen und manometrischen Verfahren. Bei mässigen Temperaturen ist die Oxydationswirkung der Eisen(III)-salze zu gering. Hierauf versuchten wir, den Reduktionswert des  $\alpha$ -Tocopherols mit alkoholischer Silbernitratlösung potentiometrisch zu bestimmen, aber auch dieses Oxydationsmittel bewährte sich für den vorliegenden Zweck nicht, da es noch nicht genügend rasch wirkt. Besser ist ammoniakalische Silbernitratlösung, mit der sich  $\alpha$ -Tocopherol potentiometrisch titrieren lässt; der Verbrauch an Oxydationsmittel entspricht 2 Mol Silbersalz für 1 Mol  $\alpha$ -Tocopherol (Fig. 4).

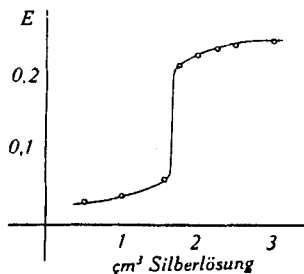


Fig. 4.

Titrationkurve von  $\alpha$ -Tocopherol mit ammoniakalischer Silbersalzlösung.

Wie 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxycumaran und 2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxy-chroman kann somit auch  $\alpha$ -Tocopherol unter Verlust von 2 H-Atomen dehydriert werden.

Besser als ammoniakalische Silbernitratlösung haben wir für die potentiometrische Bestimmung des  $\alpha$ -Tocopherols Gold(III)-chlorid gefunden, welches die Verbindung fast momentan schon bei gewöhnlicher Temperatur oxydiert, wobei das Goldsalz bis zu Gold reduziert wird. Auch in diesem Fall beträgt der Verbrauch an Oxydationsmittel die 2 H-Atomen äquivalente Menge. Die Titrationkurve ist auf Fig. 5 ersichtlich.

Die potentiometrische Bestimmung der Tocopherole mit Gold(III)-chlorid-Lösung verläuft so glatt, dass wir sie als Bestimmungsmethode für die Tocopherole vorschlagen. Wie weit bei der Anwendung des Bestimmungsverfahrens auf Extrakte von Naturprodukten die Resultate durch andere Substanzen beeinträchtigt werden können, bedarf noch weiterer Abklärung. Die bekannten, stark reduzierenden Bestandteile der Zellen wie Glutathion, Ascorbinsäure, Dihydrocodehydrasen usw. fallen als Störungsfaktoren jedenfalls nicht in Betracht, da sie im Gegensatz zu den Tocopherolen in Wasser löslich,

in Petroläther und Äther aber unlöslich sind und so von Tocopherol leicht getrennt werden können.

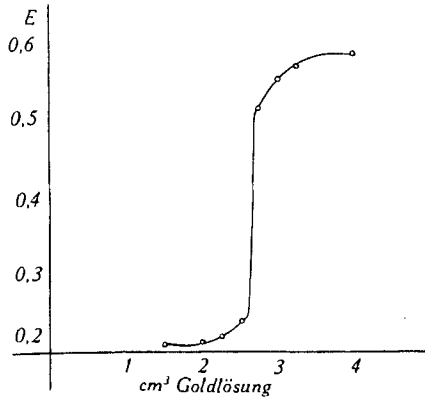
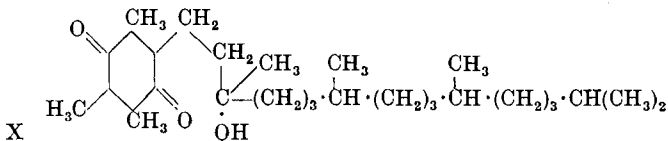


Fig. 5.

Titrationkurve von  $\alpha$ -Tocopherol mit  $\text{AuCl}_3$ .

Die in präparativem Masstab ausgeführte Oxydation des  $\alpha$ -Tocopherols (synthetisches Präparat) mit Gold(III)-chlorid ergab ein goldgelbes Öl, dessen Zusammensetzung  $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_3$  ist; die Verbindung enthält 1-Hydroxyl (*Zerewitinoff*-Bestimmung). Demnach entspricht dieses Dehydrierungsprodukt durchaus demjenigen, das bei der Oxydation des 2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxy-chromans erhalten und für das die Formel VI bewiesen worden war. Wir formulieren daher das Dehydrierungsprodukt des  $\alpha$ -Tocopherols im Sinn der Strukturformel X. (2,3,5-Trimethyl-6-[3'-oxy-3',7',11',15'-tetramethyl-hexadecyl]-p-benzochinon.)



$\alpha$ -Tocopherol besitzt dann Formel VIII.

Der tertiäre Charakter der Hydroxylgruppe im Oxydationsprodukt X ergibt sich daraus, dass die Verbindung beim Dehydrierungsversuch mit Aluminium-isobutylat nach *Oppenauer* unangegriffen bleibt, also nicht zu einem Keton oxydiert wird, was bei sekundärem Charakter des Hydroxyls der Fall hätte sein müssen.

Die Strukturformel VIII für  $\alpha$ -Tocopherol ist diejenige, die wir neben der entsprechenden Cumaranformulierung von Anfang an in Betracht gezogen<sup>1)</sup> haben und für die auch *E. Fernholz*<sup>2)</sup> sowie später *W. John* und Mitarbeiter<sup>3)</sup> eingetreten sind. Zu den entsprechenden

<sup>1)</sup> Helv. 21, 309, 520, 820 (1938).

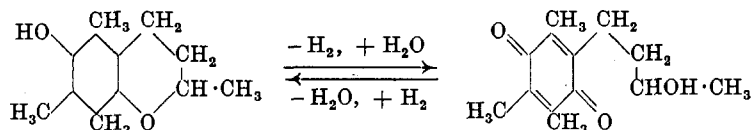
<sup>2)</sup> Am. Soc. 60, 700 (1938).

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

Ausführungen von *Fernholz* haben wir schon früher Stellung genommen<sup>1)</sup>. *W. John* stützt seine Auffassung darauf, dass ein Di-[nitrobenzoyl]-derivat eines Reduktionsproduktes, das er aus dem chinoiden Oxydationsprodukt des Tocopherols gewann, gegen Chromsäure stabil war, woraus auf die Abwesenheit einer sekundären Hydroxylgruppe und das Vorhandensein eines tertiären Hydroxyls geschlossen wurde; die Schlussfolgerung gründet sich somit auf eine einzige negative Beobachtung.

Eine weitere Stützung der Auffassung des  $\alpha$ -Tocopherols als eines Chromderivats scheint unter diesen Umständen wünschenswert. Sie liegt wohl darin, dass für das Kondensationsprodukt des Trimethylhydrochinons mit Crotylbromid die Chromanstruktur durch einen positiven Befund eindeutig bestimmt ist, nämlich durch die Feststellung, dass sein chinoides Oxydationsprodukt VI bei der Oxydation mit Jod in Alkali Jodoform ergibt.

Ein sehr interessantes Verhalten zeigt das chinoides Oxydationsprodukt des 2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxychromans bei der Reduktion mit Zinkstaub in Eisessig. Die Verbindung (2,3,5-Trimethyl-6-[ $\gamma$ -oxy-butyl]-p-benzochinon, Formel VI) wird hierbei nicht zu dem entsprechenden Hydrochinonderivat reduziert, sondern geht durch nachfolgende Wasser-Abspaltung wieder in das 2,5,7,8-Tetramethylchroman über. Zwischen letzterem und seinem chinoiden Dehydrierungsprodukt besteht somit im Sinn eines Redoxsystems Reversibilität.



Das chinoides Dehydrierungsprodukt des  $\alpha$ -Tocopherols X (2,3,5-Trimethyl-6-[3'-oxy-3',7',11',15'-tetramethyl-hexadecyl]-p-benzochinon) geht bei der Reduktion mit Zinkstaub und Eisessig anscheinend nicht ebenso leicht wieder in Tocopherol über. Das Reduktionsprodukt, das wir dabei isolierten, enthält nach der Analyse 1 Mol  $\text{H}_2\text{O}$  mehr als Tocopherol und ist daher vielleicht das der Verbindung X entsprechende Chinhydronderivat. Es wird noch näher untersucht.

Trotzdem besteht natürlich die Möglichkeit, dass in der Zelle auch das Dehydrierungsprodukt des  $\alpha$ -Tocopherols durch Reduktionsvorgänge wieder in  $\alpha$ -Tocopherol zurückverwandelt werden kann.

Im experimentellen Teil dieser Abhandlung berichten wir schliesslich noch über die Einführung von Allyl- und Crotylgruppen in Neo-tocopherol. Auf diese Reaktion, welche das Vorhandensein

<sup>1)</sup> Helv. 21, 520 (1938).

einer freien Stellung im Benzolkern des Neo-tocopherols beweist, haben wir schon früher hingewiesen.

Die Tierversuche wurden im pharmakologischen Laboratorium von *F. Hoffmann-La Roche & Co., A.-G.*, Basel, ausgeführt.

Der *Jubiläumsspende für die Universität Zürich*, welche die vorliegende Arbeit unterstützte, sprechen wir unseren verbindlichsten Dank aus.

### Experimenteller Teil.

#### *2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxy-chroman (Formel IV).*

4,0 g Trimethyl-hydrochinon, 4,3 g Crotylbromid und 3,2 g wasserfreies Zinkchlorid wurden in 80 cm<sup>3</sup> trockenem Ligroin vom Sdp. 80—100° im Stickstoffstrom am Rückflusskühler auf dem Wasserbad erhitzt. Die Reaktion begann nach kurzer Zeit, was sich durch die Entwicklung von Bromwasserstoffdämpfen anzeigte. Nach ca. 5-stündigem Erhitzen war der Umsatz beendet. Die Lösung besass schwach gelbe Farbe, am Boden hatte sich ein dunkler Niederschlag gesammelt.

Wir gossen die schwach gelbe Ligroinlösung ab, kochten den dunklen Rückstand mehrmals mit Ligroin aus, verdünnten hierauf die vereinigten Ligroinlösungen mit der gleichen Menge Äther und schüttelten die Flüssigkeit mit Wasser gut durch. Die wässrige Schicht blieb dabei fast farblos. Hierauf wurde der Petroläther-Ätherextrakt mit 2-n. wässriger Natronlauge durchgeschüttelt, die eine geringe Menge Substanz auszog. Nach dem Nachwaschen der Ligroin-Ätherlösung mit Wasser haben wir diese mit Natriumsulfat getrocknet.

Nun wurde diese Lösung im Vakuum stark eingengt und abgekühlt. Dabei fiel ein farbloser Niederschlag aus, den man abfiltrierte und mit Petroläther auswusch. Später ausfallende Fraktionen waren etwas dunkler gefärbt und mussten durch Umkrystallisieren aus Ligroin unter Tierkohlezusatz gereinigt werden.

Dieses Reaktionsprodukt, das 2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxychroman, krystallisiert aus tiefsiedendem Ligroin oder aus Petroläther oder Methanol mit wenig Wasserzusatz in weissen Nadeln und schmilzt bei 143°. Es reduziert alkoholische Silbernitratlösung, Gold(III)-chloridlösung und Eisen(III)-chloridlösung schon bei gewöhnlicher Temperatur sehr schnell.

$C_{13}H_{18}O_2$	Ber. C 75,71	H 8,81%
	Gef. „ 75,97	„ 8,80%

Absorptionsspektrum Fig. 2.

Potentiometrische Titration mit  $FeCl_3$ . Die Titration wurde in 50-proz. Alkohol mit Platin als Indikatorelektrode gegen n. Kalomel-Elektrode durchgeführt. Temperatur 20°.

Einwage: 14,5 mg in 50 cm<sup>3</sup> Alkohol. Verwendet wurden zur Titration je 5 cm<sup>3</sup> dieser Lösung. Die Titration erfolgte mit einer ca. 0,01-n.  $FeCl_3$ -Lösung, deren Faktor 1,105 betrug.



Wie aus Fig. 1 hervorgeht, liegt der Mittelwert des Potentialsprungs bei 2,5 cm<sup>3</sup> FeCl<sub>3</sub>-Lösung.

Die titrierten 2,90 mg Chroman verlangen für die Abspaltung von 2 Atomen H 2,81 cm<sup>3</sup> 0,01-n. FeCl<sub>3</sub>-Lösung oder 2,54 cm<sup>3</sup> der verwendeten FeCl<sub>3</sub>-Lösung vom Titer 1,105. Somit entspricht der gefundene Wert von 2,5 cm<sup>3</sup> Eisen(III)-chloridlösung 98,5% der Theorie.

Potentiometrische Titration des Tetramethyl-oxychromans mit Silbernitrat in Ammoniak. Auch diese Titration wurde in 50-proz. Alkohol mit Platin als Indikatorelektrode gegen n.-Kalomel-Elektrode durchgeführt. Temperatur 50°.

Einwage: 50 mg Substanz in 25 cm<sup>3</sup> Alkohol. Zur Titration wurde eine 0,01-n. AgNO<sub>3</sub>-Lösung in verdünntem Ammoniak angewandt. Wie aus dem Kurvenbild Nr. 1a ersichtlich, wurde der Potentialsprung nach Zusatz von 3,7 cm<sup>3</sup> der Silbernitratlösung beobachtet. Dies entspricht 99,5% der Theorie.

Manometrische Beobachtung der Oxydation des Tetramethyl-oxychromans mit Kaliumferricyanid. In dem Reaktionskölbchen befinden sich 200 mg K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>], gelöst in 5 cm<sup>3</sup> einer 5-proz. Lösung von Kaliumbicarbonat in einer Mischung von Alkohol und Wasser 1:1. Durch längeres Schütteln in Kohlendioxidatmosphäre wurde die Flüssigkeit mit CO<sub>2</sub> gesättigt.

Nachdem Volumenkonstanz erzielt worden war, wurden 6,4 mg 2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxychroman, gelöst in wenig trockenem Alkohol, in die Oxydationsmischung eingeführt. Dabei trat fast momentan CO<sub>2</sub>-Entwicklung ein, die nach 1—2 Minuten beendigt war. Dieses Gasvolumen betrug auf 0° und 760 mm umgerechnet und unter Abzug eines Blindwerts von 0,3 cm<sup>3</sup> 1,42 cm<sup>3</sup> CO<sub>2</sub>. Theoretisch berechnen sich für den Verbrauch von 2 Mol Kaliumferricyanid auf 1 Mol Tetramethyl-oxychroman 1,55 cm<sup>3</sup>.

Der in besonderen Versuchen ermittelte Blindwert rührt davon her, dass durch die Einführung der alkoholischen Lösung der Substanz etwas gelöstes CO<sub>2</sub> aus der Oxydationsflüssigkeit verdrängt wird.

Diese volumetrische Bestimmung wurde in der Mikrohydrierungsapparatur von *Slotta* ausgeführt.

### Das Oxydationsprodukt des 2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxychromans.

Zur präparativen Herstellung des Oxydationsproduktes haben wir 1 g des Chromans in 50 cm<sup>3</sup> 80-proz. Alkohol gelöst und dazu die berechnete Menge Eisen(III)-chlorid-Lösung gegeben. Während des Oxydationsvorgangs wurde durch die Flüssigkeit Stickstoff geleitet und diese gerührt. Nachdem wir uns überzeugt hatten, dass mit Essigsäure angesäuertes Kaliumjodidstärkepapier in der Reaktionsflüssigkeit deutlich gebläut wurde, also ein kleiner Überschuss an Eisen(III)-chlorid vorhanden war, wurde der Alkohol aus dem Reaktionsgemisch nach Zusatz von etwas Wasser im Vakuum abdestilliert und die wässrige Lösung ausgeäthert. Dann wusch man die vereinigten Ätherauszüge mit Wasser so oft aus, bis dieses völlig farblos blieb. Die Ätherflüssigkeit war stark gelb gefärbt und wurde über entwässertem Natriumsulfat getrocknet.

Nach dem Einengen der ätherischen Extrakte auf ein kleines Volumen wurde dieses mit Ligroin verdünnt, der Äther abdestilliert und die Ligroinlösung eingengt. Beim Stehen in der Kälte krystallisierten lange gelbe Nadeln des Oxydationsproduktes aus, die abfil-

triert und mit Petroläther nachgewaschen wurden. Die Verbindung schmilzt bei 52° und zeigt gegenüber Silbernitratlösung kein Reduktionsvermögen. Die intensiv gelbe Farbe und ein schwacher Geruch der Substanz liessen auf ein Chinonderivat schliessen. Die Analyse bestätigte diese Auffassung.

$C_{13}H_{18}O_3$	Ber. C 70,28	H 8,18	akt. H 0,45%	(für 1 akt. H)
	Gef. „ 70,43	„ 8,35	„ „ 0,53%	

Beim Schütteln einer 50° warmen Aufschlämmung des Chinons in verdünnter Lauge mit einer Kaliumtrijodidlösung bildet sich Jodoform, welches durch den Geruch und die charakteristische Krystallausbildung identifiziert wurde.

Reduktion des 1-[ $\gamma$ -Oxy-butyl]-2,4,5-trimethyl-p-benzo-chinons (Formel VI). Das Chinon haben wir durch Erwärmen mit Zinkstaub in Eisessig während 2 Stunden reduziert, wobei die ursprünglich gelbe Lösung farblos wurde. Hierauf verdünnten wir das vom Zinkstaub abgesaugte Filtrat mit Wasser, ätherten aus, wuschen den Äther zuerst mit Wasser, hierauf mit Natronlauge aus und verdampften das Lösungsmittel. Der farblose Rückstand konnte durch Aufnehmen in wenig Äther, Versetzen mit Ligroin und Verdampfen des Äthers krystallin gewonnen werden. Die Analyse sowie die *Zerewitinoff*-Bestimmung zeigten, dass das Reduktionsprodukt unter Austritt von einer Molekel Wasser entstanden ist, somit die Zusammensetzung  $C_{13}H_{18}O_2$  besitzt; es enthält 1 aktives H-Atom bzw. 1 OH-Gruppe.

$C_{13}H_{18}O_2$	Ber. C 75,71	H 8,81	akt. H 0,48%
	Gef. „ 75,90	„ 9,0	„ „ 0,53%

Es ergibt sich somit, dass bei der Reduktion des Chinons unter Wasseraustritt unter gleichzeitigem Ringschluss wieder 2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxy-chroman entstanden ist. Der Schmelzpunkt wurde in Übereinstimmung mit demjenigen dieser Verbindung bei 143° gefunden.

#### 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxy-cumaran.

Die Herstellung der Verbindung wurde in einer früheren Mitteilung<sup>1)</sup> beschrieben. Zu den dort veröffentlichten Analysen tragen wir die Bestimmung der C · CH<sub>3</sub>-Gruppen nach.

$C_{12}H_{16}O_2$	Ber. für 4 C · CH <sub>3</sub>	56,2%
	Gef.	54,5%

Eine gleichzeitige Bestimmung der C · CH<sub>3</sub>-Gruppe im Trimethylhydrochinon ergab 49,5%, berechnet 53,3%.

Es ist durch diese Analyse bewiesen, dass die aus Trimethylhydrochinon und Allylbromid hergestellte Verbindung 4 CH<sub>3</sub>-Gruppen enthält, somit das 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxy-cumaran ist.

<sup>1)</sup> Helv. 21, 825 (1938).

Potentiometrische Titration mit  $\text{FeCl}_3$ . Die Titration haben wir in 50-proz. Alkohol ausgeführt mit Platin als Indikatorelektrode gegen n. Kalomelektrode. Temperatur  $20^\circ$ .

Einwage: 25 mg Tetramethyl-oxycumaran in 25  $\text{cm}^3$  Alkohol. Zur Titration wurden jeweiligen 5  $\text{cm}^3$  der Lösung benutzt. Die Titration erfolgte mit einer ca. 0,01-n.  $\text{FeCl}_3$ -Lösung, deren Faktor 1,105 betrug.

Wie Fig. 3 erkennen lässt, liegt der Mittelwert des Potentialsprungs bei 2,25  $\text{cm}^3$   $\text{FeCl}_3$ -Lösung.

Potentialdiff. in Millivolt	$\text{cm}^3$ $\text{FeCl}_3$ 0,01-n.
152	0,0
210	1,5
234	2,0
385	2,5
419	3,0
432	3,5
440	4,0
448	5,0

Die titrierten 2,5 mg Cumaranverbindung verlangen für die Abspaltung von 2 Atomen H 2,59  $\text{cm}^3$  0,01-n.  $\text{FeCl}_3$ -Lösung oder 2,34  $\text{cm}^3$  der verwendeten  $\text{FeCl}_3$ -Lösung vom Titer 1,105. Somit entspricht der gefundene Wert von 2,25  $\text{cm}^3$  Eisen(III)-chlorid-lösung 96% der Theorie.

Manometrische Beobachtungen der Oxydation des Tetramethyl-oxycumarans mit Kaliumferricyanid. In dem Reaktionskölbchen befinden sich 200 mg  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , gelöst in 5  $\text{cm}^3$  einer 5-proz. Lösung von Kaliumbicarbonat in einer Mischung von Alkohol und Wasser 1 : 1. Durch längeres Schütteln in Kohlendioxyd-atmosphäre wurde die Flüssigkeit mit  $\text{CO}_2$  gesättigt. Nach Erreichung der Volumenkonstanz wurden 6.0 mg 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxycumaran, gelöst in wenig trockenem Alkohol, hinzugegeben. Dabei trat sofortige  $\text{CO}_2$ -Entwicklung ein, die nach 1—2 Minuten praktisch beendet war.

Zeit in Minuten	$\text{cm}^3$ $\text{CO}_2$
1	1,72
3	1,92
8	1,78
20	1,80

Das entwickelte Gasvolumen ergab 1,8  $\text{cm}^3$ , wovon der Blindwert von 0,3  $\text{cm}^3$  in Abzug kommt, somit 1,5  $\text{cm}^3$ . Theoretisch berechnen sich für den Verbrauch für 2 Mol Kaliumferricyanid auf 1 Mol Tetramethyl-oxycumaran 1,56  $\text{cm}^3$   $\text{CO}_2$ .

Das Oxydationsprodukt des 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxycumarans. 0,30 g Tetramethyl-oxycumaran werden in 20  $\text{cm}^3$  Alkohol gelöst und dazu eine wässrige Lösung von Goldchlorid im Überschuss zugesetzt. Die Oxydation ist nach wenigen Minuten beendet. Man filtriert vom ausgefallenen Gold ab und äthert das Filtrat aus. Beim Verdunsten des Äthers bleibt ein goldgelbes Öl

zurück, das aus wenig heissem Ligroin umkrystallisiert wird. Das Oxydationsprodukt, das 2,3,5-Trimethyl-6-[ $\beta$ -oxy-propyl]-p-benzochinon (Formel VII) kristallisiert aus der Ligroinlösung beim Stehen in der Kälte in gelben Krystalldrüsen. Smp. 56,5°.

$C_{12}H_{16}O_3$  Ber.: C 69,23, H 7,75%  
 Gef.: „ 69,36, „ 7,81%

*$\alpha$ -Tocopherol.*

Potentiometrische Bestimmung von synthetischem  $\alpha$ -Tocopherol mit ammoniakalischer Silbernitratlösung. Zur Herstellung der Massflüssigkeit werden ca. 1,7 g Silbernitrat in 100 cm<sup>3</sup> destilliertem Wasser gelöst, dann vorsichtig Ammoniak zugegeben, bis alles Silberoxyd wieder in Lösung gegangen ist. Zur Entfernung von überschüssigem Ammoniak wird die Lösung eine Stunde evakuiert. Da diese Lösung nicht haltbar ist, muss vor jeder Titration der Silbergehalt bestimmt werden. Diese Bestimmung geschah jeweilen potentiometrisch mit 0,1-n. HCl. Zu diesem Zweck gibt man eine abgemessene Menge ammoniakalische Silbernitratlösung in den Titrierbecher, säuert mit Salpetersäure an und titriert mit 0,1-n. Salzsäure unter Verwendung einer Silberelektrode gegen n. Kalomelektrode.

Für die potentiometrische Bestimmung des  $\alpha$ -Tocopherols wurden 93,6 mg in 50 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst. Zu einer Titration verwendete man je 5 cm<sup>3</sup> dieser Lösung.

Der Titrationsverlauf wird durch Fig. 4 wiedergegeben; der Mittelwert des Potentialsprungs lag bei 1,65 cm<sup>3</sup> zugesetzter Silberlösung.

Potentialdifferenz (E in Millivolt)	cm <sup>3</sup> Silberlösung
29	0,5
35	1,0
61	1,55
211	1,75
226	2,00
234	2,25
238	2,50
244	3,00

Die titrierten 9,36 mg Tocopherol verlangen für die Abspaltung von 2 Atomen H 4,35 cm<sup>3</sup> 0,01-n. Silberdiamminlösung. Verbraucht wurden 4,31 cm<sup>3</sup> 0,01-n. Silberdiamminlösung (d. h. 1,65 cm<sup>3</sup> einer Lösung von welcher 1,00 cm<sup>3</sup> 2,618 cm<sup>3</sup> 0,01-n. HCl entsprach).

Diese Titrationsen wurden bei 50° in 50-proz. Alkohol ausgeführt. Da sich Tocopherol in 50-proz. Alkohol schlecht löst, haben wir auch höher prozentigen anzuwenden versucht; in diesem Fall verlief die Titration aber weniger befriedigend.

Potentiometrische Bestimmung des synthetischen  $\alpha$ -Tocopherols mit Gold(III)-chlorid. Die Bestimmungen wurden mit einer Platinelektrode gegen n. Kalomelektrode ausgeführt. Wir gingen von einer Lösung aus, welche 99,1 mg  $\alpha$ -Tocopherol in 50 cm<sup>3</sup> Alkohol enthielt und von welcher wir zu einer Titration je 5 cm<sup>3</sup> verwendeten.

Den Verlauf der Titration zeigt Figur 5. Der Mittelwert des Potentialsprungs lag bei 2,65 cm<sup>3</sup> zugesetzter Gold(III)-chloridlösung. 1 cm<sup>3</sup> dieser Gold(III)-chloridlösung entsprach 1,72 cm<sup>3</sup> 0,01-n. AuCl<sub>3</sub>-Lösung.

Potentialdifferenz (E in Millivolt)	cm <sup>3</sup> AuCl <sub>3</sub> - Lösung
205	1,50
208	2,00
214	2,25
224	2,50
523	2,75
549	3,00
576	3,25
595	4,00

Die titrierten 9,91 mg Tocopherol verlangen für die Abspaltung von 2 H-Atomen 4,59 cm<sup>3</sup> 0,01-n. AuCl<sub>3</sub>-Lösung. Verbraucht wurden 4,55 cm<sup>3</sup> 0,01-n. AuCl<sub>3</sub>-Lösung (bzw. 2,65 cm<sup>3</sup> vom oben genannten Titer).

Die Tocopherolbestimmungen mit Gold(III)-chlorid haben gegenüber den Bestimmungen mit Silbersalzlösung den Vorteil, dass man in 80-proz. Alkohol bei 50° arbeiten kann. Auch ist das Normalpotential des Goldes grösser als dasjenige des Silbers, was einen grösseren Potentialsprung ergibt.

Das Oxydationsprodukt des  $\alpha$ -Tocopherols. 0,65 g *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol, gelöst in 16 cm<sup>3</sup> Alkohol, wurden mit einer Lösung von 0,5 g AuCl<sub>3</sub> in Wasser versetzt. Die Reaktion begann sofort und war nach wenigen Minuten beendet; das durch Reduktion entstandene Gold fiel als Niederschlag aus. Nach 2 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf eventuell noch vorhandene Reduktionswirkung geprüft, doch fiel diese Prüfung negativ aus. Nach dem Abfiltrieren des Goldes dampften wir die Lösung im Vakuum ein.

Der eingedampfte Rückstand wurde mit Äther und Wasser in einen Scheidetrichter gespült. Nach der Trennung der beiden Schichten hat man die Ätherlösung mit Wasser ausgewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Das Oxydationsprodukt des Tocopherols blieb als ein goldgelbes Öl zurück. Ausbeute 0,63 g.

C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 77,96 H 11,29 akt. H 0,22% (für 1 akt. H)  
 Gef. „ 78,06 „ 11,47 „ „ 0,19%

Die Verbindung hat die Zusammensetzung  $C_{29}H_{50}O_3$  und besitzt die Konstitutionsformel X.

Der Versuch, die vorgenannte Verbindung mit Aluminium-isobutylat nach *Oppenauer*<sup>1)</sup> zu oxydieren, fiel negativ aus. Der Versuch war in folgender Weise ausgeführt worden.

0,4 g des Oxydationsproduktes des  $\alpha$ -Tocopherols wurden in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Aceton gelöst und mit einer Lösung von 3 g tert. Aluminium-isobutylat in 50 cm<sup>3</sup> absolutem, thiophenfreiem Benzol 15 Stunden am Rückflusskühler auf dem Wasserbad erhitzt; hierauf wurde die Mischung mit 3-proz. Schwefelsäure ausgeschüttelt, die Benzolschicht mit Wasser nachgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Das zurückbleibende goldgelbe Öl hatte, wie das Ausgangsmaterial, ein aktives H-Atom (d. h. eine Hydroxylgruppe). Gefunden 0,23 % akt. H.

Die Reduktion des 2,3,5-Trimethyl-6-[3'-oxy-3',7',11',15'-tetramethyl-hexadecyl]-p-benzochinons (Formel X) mit Zinkstaub in Eisessig ergab nach der Behandlung mit Lauge und chromatographischen Reinigung ein öliges Reduktionsprodukt.

Die Verbindung wird noch näher untersucht.

#### *Allyl-tocopherol.*

0,3 g Neo-tocopherol wurden in ca. 10 cm<sup>3</sup> Ligroin vom Siedepunkt 50—80° gelöst, dazu 0,2 g Allylbromid und 0,2 g wasserfreies Zinkchlorid gegeben und die Reaktionsmasse am Rückflusskühler während 2 Stunden in gelindem Sieden erhalten. Unmittelbar nach dem Erwärmen beginnt starke Bromwasserstoffentwicklung. Wenn die Reaktion beendet ist, lässt man abkühlen, giesst die über einem dunklen Niederschlag befindliche Ligroinlösung in einen Scheidetrichter, wäscht den Kolbenrückstand mit Äther aus, vereinigt die Ligroinlösung und den Ätherextrakt und wäscht die Mischung mit Wasser. Die vorher rotbraune Farbe der Flüssigkeit schlägt dabei nach hellgelb um. Nun wird die Benzin-Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 50 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und zwecks Herstellung des Allophanats mit Cyansäure gesättigt. Nach 10-tägigem Stehen dieser Reaktionslösung isoliert man das Allophanat in der von der Tocopherol-allophanat-Herstellung bekannten Weise.

Das Allyl- $\beta$ -tocopherol-allophanat scheidet sich aus Aceton in krystallinen Krusten ab, die denjenigen des  $\alpha$ -Tocopherol-allophanats sehr ähnlich sehen. Den Schmelzpunkt fanden wir bei 165°.

$C_{33}H_{54}N_2O_4$	Ber. C 73,0	H 10,03%
	Gef. „ 73,15	„ 10,03%

<sup>1)</sup> R. 56, 141 (1937).

Allyl-neo-tocopherol-allophanat entfärbt in Eisessiglösung Kaliumpermanganat momentan. Das freie Allyl-neo-tocopherol reduziert alkoholische Silbernitratlösung schon in der Kälte sofort.

*Crotyl-neo-tocopherol.*

Dieses Neo-tocopherol-derivat wurde in analoger Weise wie das Allyl-neo-tocopherol aus Neo-tocopherol und Crotylbromid bereitet. Seine Eigenschaften sind denen des Allyl-derivates ähnlich, nur zeigt das Allophanat weniger krystallinen Habitus als das des Allyl-derivates. Den Schmelzpunkt fanden wir bei einem Präparat bei 142°; es ist aber wahrscheinlich, dass sich dieser Schmelzpunkt durch weitere Reinigungsprozesse erhöhen lassen wird.

$C_{34}H_{56}N_2O_4$  Ber. C 73,36 H 10,14%  
Gef. „ 73,59 „ 10,15%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

---

111. Über die Lichtstreuung in Lösungen von Hochmolekularen<sup>1)</sup>

von W. Lotmar.

(23. V. 38.)

Einleitung.

In einer ersten Mitteilung (A)<sup>2)</sup> ist dargelegt worden, welche Schlüsse aus dem Depolarisationsgrad auf die Teilcheneigenschaften bei dielektrischen Kolloiden gezogen werden können. Diese Überlegungen sowie die hier wiedergegebenen Messungen knüpften ursprünglich an eine Arbeit von *Wöhlisch* und *Belonoschkin*<sup>3)</sup> an, in welcher der Depolarisationsgrad verschiedener Eiweisslösungen gemessen worden war. Es war dort insbesondere gefunden worden, dass Myosin einen relativ geringen  $\Delta$ -Wert gab (0,039). Von *v. Muralt* und *Edsall*<sup>4)</sup> war aber früher festgestellt worden, dass Myosin ausserordentlich starke Strömungsdoppelbrechung zeigt, woraus auf lang-

---

<sup>1)</sup> Mit Unterstützung der *Rockefeller Foundation* ausgeführt.

Vorläufige Mitteilungen in Verh. Freie Vereinigg. Schw. Physiologen, Juni 1937, und Helv. Phys. Acta **10**, 343 (1937).

<sup>2)</sup> Helv. **21**, 792 (1938). Unterdessen wurde von *H. Müller* gezeigt (Proc. Roy. Soc. [A] **166**, 425 (1938)), dass die von *Krishnan* aufgestellte Beziehung  $V_h = H_v$  theoretisch bei allen lichtstreuenden Systemen ausser bei optisch aktiven gilt. Die Bezeichnungsweise in dieser Arbeit unterscheidet sich von der unsrigen darin, dass in den Symbolen  $V_v, V_h, H_v, H_h$  grosse und kleine Buchstaben gerade vertauscht sind; dasselbe gilt für zwei kürzlich erschienene zusammenfassende Arbeiten von *Krishnan*, Koll. Z. **84**, 2 und 8 (1938). (Nachtrag bei der Korrektur).

<sup>3)</sup> Bioch. Z. **284**, 353 (1936).

<sup>4)</sup> J. Biol. Chem. **89**, 315; 351 (1930).