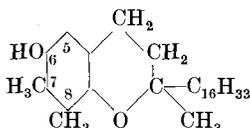


80. Die niedrigeren Homologen des α -Tocopherols. Oxydationsprodukte tocopherolähnlicher Verbindungen

von P. Karrer, H. Fritzsche und R. Escher.

(31. III. 39.)

Die Herstellung des *d,l*-7,8-Dimethyl-tocols



haben wir schon vor längerer Zeit beschrieben¹⁾. Hier tragen wir noch einige Angaben über Derivate dieser Verbindung nach. Wir haben ihr Acetat dargestellt, ein wasserklares, destillierbares Öl, sowie das gut krystallisierte Allophanat. Letzteres schmilzt bei 146°. Mit β -Tocopherol-allophanat vom Smp. 146° gemischt wurde der Schmelzpunkt bei 136—139° gefunden. Die Schmelzpunktserniedrigung ist also beträchtlich. Früher²⁾ wurde schon ausgeführt, dass auch die Mischung von *d,l*-5,7-Dimethyl-tocol-allophanat mit β -Tocopherol-allophanat starke Schmelzpunktserniedrigung aufweist, während das Gemisch aus *d,l*-5,8-Dimethyl-tocol-allophanat und β -Tocopherol-allophanat keine Schmelzpunktserniedrigung zeigt. β -Tocopherol ist daher *d*-5,8-Dimethyltocol.

In der Literatur findet sich wiederholt ein γ -Tocopherol erwähnt³⁾, dessen Allophanat etwas tiefer als β -Tocopherol-allophanat, nämlich bei ca. 137—139°, schmilzt; es wird aus Mutterlaugen der β -Tocopherol-allophanat-Herstellung erhalten. Sowohl *Evans* und *Emerson* als auch wir haben wiederholt Krystallisationen dieser Art erhalten und beschrieben; der Schmelzpunkt liess sich durch weiteres Umkrystallisieren kaum noch steigern. Wir haben nun auch Mischschmelzpunkte solcher „ γ -Tocopherol-allophanat-Fractionen“ mit den Allophanaten des *d,l*-5,7-Dimethyl-tocols, *d,l*-7,8-Dimethyl-tocols und *d,l*-5,8-Dimethyl-tocols gemacht und finden, dass nur die Mischung mit der letztgenannten Verbindung keine Schmelzpunktserniedrigung zeigt. (Mischschmelzpunkt 138—140°, Mischschmelzpunkt mit 5,7-Dimethyl-tocol-allophanat 134°, Mischschmelzpunkt mit 7,8-Dimethyl-tocol-allophanat 135—136°.) Es scheint uns daher möglich, dass „ γ -Tocopherol“ eine etwas unreinere Form des

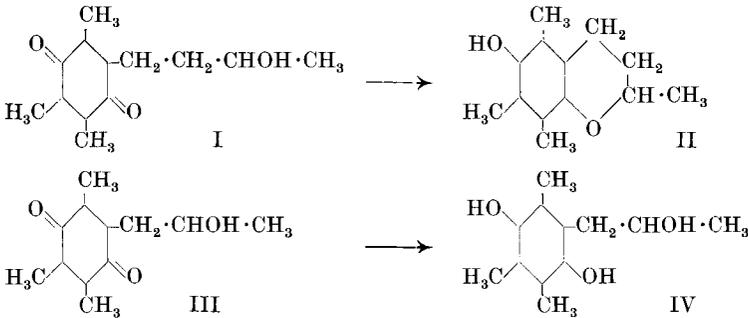
¹⁾ P. Karrer, H. Fritzsche, Helv. **21**, 1234 (1938).

²⁾ P. Karrer, H. Fritzsche, Helv. **22**, 260 (1939).

³⁾ *Evans* und *Emerson*, J. Biol. Chem. **113**, 319 (1936); Am. Soc. **59**, 1008 (1937); P. Karrer, H. Salomon, H. Fritzsche, Helv. **20**, 1422 (1937).

β -Tocopherols ist, die eine schwer abtrennbare Beimengung enthält. Immerhin sind weitere Untersuchungen in dieser Richtung notwendig. Als γ -Tocopherol-allophanat-Präparate benutzten wir ein selbst dargestelltes sowie ein solches, das uns Herr Prof. *H. M. Evans* in freundlicher Weise zur Verfügung stellte und für das wir hier nochmals bestens danken.

Das chinoides Oxydationsprodukt des 2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxychromans I wird, wie wir früher zeigten¹⁾, bei der Reduktion mit Zink und Eisessig unter gleichzeitiger Wasserabspaltung wieder in 2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxychroman II zurückverwandelt.



Der Versuch wurde einige Monate später von *W. John, Dietzel* und *Emte* mit demselben Resultat wiederholt²⁾. Abweichend hiervon wird das chinoides Oxydationsprodukt des α -Tocopherols unter denselben Bedingungen nur zum entsprechenden Hydrochinonderivat reduziert. Wir haben jetzt das chinoides Oxydationsprodukt des 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxycumarans III analogen Reduktionsbedingungen ausgesetzt und hierbei ohne Wasserabspaltung das entsprechende Hydrochinonderivat IV erhalten. Bei der Einwirkung von Essigsäure-anhydrid bildet es ein kristallisiertes Tri-acetat. Erst

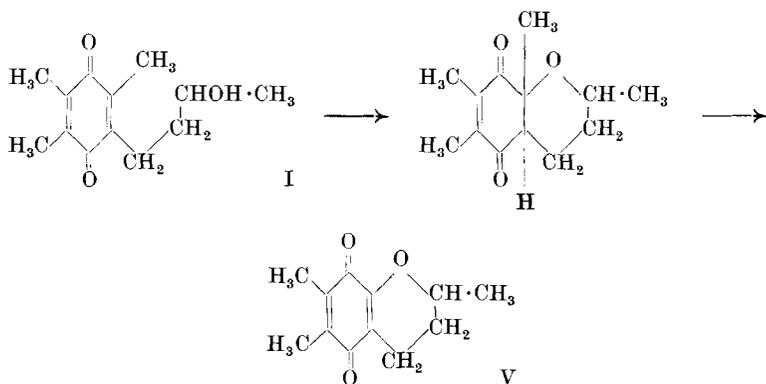
¹⁾ *P. Karrer, R. Escher, H. Fritzsche, H. Keller, H. B. Ringier* und *H. Salomon*, *Helv.* **21**, 939 (1938).

²⁾ *Z. physiol. Ch.* **257**, 173 (1939). Wir erhielten s. Z. das Chinon I mit dem Smp. 52°, *John* gibt dafür den Smp. 79° an. Es handelt sich, da sowohl die Ausgangsmaterialien für die Darstellung des Chinons wie die daraus gewonnenen Reduktionsprodukte identisch waren, wohl um dimorphe Formen. Wir haben das Chinon seither auch in der höher schmelzenden Form erhalten.

Unsere Angabe, dass es gegen Silbernitratlösung kein Reduktionsvermögen zeigt, war in dem Sinn gemeint, dass es unter Bedingungen, unter denen 2,5,7,8-Tetramethylchroman oder Tocopherol Silbernitrat stark reduziert, also beim kürzeren Stehen bei Zimmertemperatur, aus Silbernitrat kein Silber abscheidet. Beim andauernden Kochen mit methylalkoholischer Silbernitratlösung wird es allerdings weiter oxydiert. Dasselbe gilt für das Verhalten des Tocopherol-monophytol-äthers. Der Unterschied in der Reduktionsstärke des Tocopherols und der Durohydrochinonäther ist so gross, dass wir es für abwegig halten, hier eine enge Analogie konstruieren zu wollen.

bei der Reduktion des Chinons III mit Zink in Eisessig, der 10% Bromwasserstoff enthält, findet teilweiser Ringschluss zum 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxycumaran statt¹⁾. Der Versuch beweist, dass entgegen der Auffassung von *W. John*²⁾, das Ausbleiben des Ringschlusses bei der Reduktion des chinoiden Oxydationsproduktes des α -Tocopherols durch eine geringere Reaktionsfähigkeit der tertiären alkoholischen Hydroxylgruppe nicht genügend erklärt wird, sondern dass Momente unbekannter Natur den verschiedenartigen Verlauf solcher Reduktionen bestimmen.

Bei der weiteren Oxydation des Chinons I und der chinoiden Oxydationsprodukte der Tocopherole mit Silbernitrat oder Salpetersäure entstehen rot gefärbte Produkte, die von *W. John, Dietzel* und *Emte*²⁾ sowie von *M. Furter* und *R. E. Meyer*³⁾ beschrieben worden sind. Wir waren ihnen schon vor längerer Zeit ebenfalls begegnet. Für das rote, krystallisierte Oxydationsprodukt des Chinons I (Smp. 140^o) fanden wir in Übereinstimmung mit *W. John*²⁾ die Bruttoformel $C_{12}H_{14}O_3$. Es unterscheidet sich somit vom Ausgangskörper durch den Mindergehalt der Gruppe CH_4 . Nach *Zerewitinoff* lässt sich in ihm kein aktiver Wasserstoff nachweisen, bei der katalytischen Reduktion mit Platin und Wasserstoff (Atmosphärendruck) nimmt es genau 1 Mol H_2 auf. Es wird dabei die Chinon- zur Hydrochinonstufe reduziert. Da eine weitere Reduktion nicht erfolgt, dürfte das dritte Sauerstoffatom keinen Keton-, sondern Äther-Charakter besitzen. Man könnte sich den Übergang des gelben Chinons I in das rote V in folgender Weise vorstellen:



Mit der Formulierung des roten Chinons durch das Bild V stimmt wohl der ermittelte C-Methylgehalt (gef. 35,6%, ber. 39,3%

¹⁾ Vgl. die analoge Überführung des chinoiden Oxydationsproduktes des 2,2,5,7,8-Pentamethyl-6-oxychromans in letzteres: *W. John, Dietzel, Emte*, Z. physiol. Ch. **257**, 173 (1939).

²⁾ Z. physiol. Ch. **257**, 178 (1939).

³⁾ Helv. **22**, 240 (1939).

CCH_3) überein, nicht aber die Molekulargewichtsbestimmung in Campher, da sie ungefähr das doppelte Molekulargewicht ergibt. Ob es sich hier um Assoziation handelt, oder ob im roten Chinon ein bimolekulares Produkt $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_6$ — mit dem auch die tiefe Farbe besser harmonieren würde — vorliegt, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Experimenteller Teil.

d,l-7, 8-Dimethyl-tocol.

2,4 g 2,3-Dimethyl-hydrochinon wurden mit 5 g frisch destilliertem Phytol in 35 cm³ wasserfreier Ameisensäure 5—6 Stunden unter Durchleiten von Stickstoff gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Mischung in Wasser gegossen und ausgeäthert. Die Ätherlösung haben wir mit Wasser, 2-n. Natronlauge und wieder mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das nach dem Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Öl wurde in gewohnter Weise mit Natrium-methylatlösung verseift. Die Aufarbeitung ergab 2,3 g rohes Dimethyl-tocol, welches an Aluminiumoxyd adsorbiert wurde. Das Chromatogramm wies die üblichen 4 Zonen auf, aus der zweitobersten (Zone II) eluierte man 1,9 g Dimethyl-tocol.

Zwecks Darstellung des Acetats wurden 1,9 g *d,l*-7,8-Dimethyl-tocol, 6 cm³ Pyridin und 0,5 g Essigsäure-anhydrid vermischt, über Nacht stehen gelassen und eine Stunde auf 60° erwärmt. Die Reduktionswirkung war vollständig verschwunden. Das Gemisch wurde in Wasser gegossen und ausgeäthert. Die Ätherlösung haben wir mit Wasser, verdünnter Schwefelsäure (bis zur bleibenden kongosauren Reaktion), Bicarbonatlösung und zum Schluss wieder mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das erhaltene Acetat wurde unter 0,01—0,005 mm destilliert. Wir fingen zwei Fraktionen auf; der Siedepunkt liess sich bei der geringen Substanzmenge nicht genau ermitteln. Er lag bei unseren Versuchsbedingungen zwischen 150 und 160°.

Analyse der ersten Fraktion:

| | | |
|--|--------------|----------|
| $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_3$ | Ber. C 78,52 | H 10,99% |
| | Gef. „ 78,48 | „ 11,27% |

d,l-7, 8-Dimethyl-tocol-allophanat.

1 g Acetat der Fraktion 2 wurde in wenig Methanol gelöst, dazu die Lösung von 1 g Natrium in 20 cm³ Methanol gegeben und eine Stunde unter Stickstoff gekocht. Aus dem freien Tocol wurde das Allophanat hergestellt. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol schmilzt dieses bei 146°.

| | | |
|--|--------------|----------|
| $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_2$ | Ber. C 71,66 | H 10,03% |
| | Gef. „ 71,85 | „ 9,86% |

Reduktionen des 2,3,5-Trimethyl-6-[2'-oxypropyl]-benzo-chinons (Formel III)

a) mit Zinkstaub und Eisessig.

0,3 g Chinon¹⁾ wurden mit 1 g Zinkstaub und 6 cm³ Eisessig 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Hierauf goss man die farblos gewordene Lösung ab, zog den Rückstand mit Eisessig und schliesslich mit kochendem Alkohol aus, engte die vereinigten Lösungen im Vakuum stark ein und setzte zu dem Rückstand Äther und Wasser. Die Ätherschicht, welche die organische Substanz enthielt, wurde mit Wasser, Bicarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels nahmen wir den Rückstand in heissem Benzol auf, setzten dazu hochsiedendes Ligroin und entfernten einen Teil des Benzols durch Verdampfen. Aus der Lösung schied sich das Reduktionsprodukt, das 2,3,5-Trimethyl-6-[2'-oxypropyl]-hydrochinon als krystallines Pulver aus. Smp. 137^o.

| | | |
|--|--------------|---------|
| C ₁₂ H ₁₈ O ₃ | Ber. C 68,57 | H 8,57% |
| | Gef. „ 68,52 | „ 8,63% |

Durch Erhitzen dieses Hydrochinonderivates (0,1 g) mit Essigsäure-anhydrid (20 cm³) während 4 Stunden und Krystallisation des Acetylierungsproduktes aus heissem Benzol und hierauf aus Ligroin (Sdp. 70—80^o) entstand das Triacetat. Smp. 94^o.

| | | |
|--|--------------|---------|
| C ₁₈ H ₂₄ O ₆ | Ber. C 64,28 | H 7,15% |
| | Gef. „ 64,18 | „ 7,48% |

b) mit Zinkstaub und Eisessig-Bromwasserstoffsäure.

Die Reduktion des Chinons geschah in der vorbeschriebenen Weise, mit dem einzigen Unterschied, dass statt reinem Eisessig eine Lösung von 10 % Bromwasserstoff in Eisessig Anwendung fand. Die Krystallisation des Reduktionsproduktes erfolgte zuerst aus Ligroin, hierauf aus 50-proz. Alkohol. Schliesslich haben wir es noch sublimiert und so in weissen Nadeln vom Smp. 132^o erhalten. Es ist identisch mit 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxycumarin.

| | | |
|--|--------------|---------|
| C ₁₂ H ₁₆ O ₂ | Ber. C 75,00 | H 8,34% |
| | Gef. „ 74,54 | „ 8,24% |

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Helv. 21, 939 (1938).