

rückstand wusch man erschöpfend mit Tetrahydrofuran, Benzol und Methylenchlorid, vereinigte die Filtrate und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der erhaltene ölige Rückstand kristallisiert nach Bespritzen mit Äther und lieferte nach zweimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther 2,432 g Hydroxydiketal XLIII (= XXVIII) vom Smp. 149–150°. Durch Einengen der Mutterlaugen konnten weitere 182 mg der gleichen Verbindung vom Smp. 142–145° gewonnen werden. Zur Analyse gelangte ein zusätzlich dreimal aus gleichem Lösungsmittelgemisch umkristallisiertes Präparat vom Smp. 140° (II. Modif.!). $[\alpha]_D^{26} = -22^\circ$ ($c = 1,224$).

$C_{25}H_{38}O_5$ (418,53) Ber. C 71,74 H 9,15% Gef. C 71,74 H 9,24%

Die Elementaranalysen, Spektalaufnahmen und Drehungsbestimmungen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Drs. W. PADOWETZ, E. GANZ, R. F. ZÜRCHER und H. HÜRZELER ausgeführt.

SUMMARY

The "hypoiodite reaction" with 11 β -hydroxysteroids of the 5 α H, 5 β H und Δ^5 series is described. Both methyl groups C-18 and C-19 are substituted, and products of single and double radical attack are found. In the case of 5 β H steroids the reaction at C-19 gives 11 β , 19-ethers exclusively. The results are explained on the basis of the differences in the steric arrangement of the reactive centres in the intermediates of type C.

Forschungslaboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

66. Über die Chemie des Vitamins E

2. Mitteilung^{1) 2)}

Die Struktur des Kaliumferricyanid-Oxydationsproduktes von α -Tocopherol

von P. Schudel, H. Mayer, J. Metzger, R. Rüegg und O. Isler

(18. I. 63)

Das von MARTIUS & EILINGSFELD³⁾ beschriebene Produkt der Kaliumferricyanid-Oxydation von α -Tocopherol wurde kürzlich von DRAPER *et al.*⁴⁾ mit einem α -Tocopherol-Metaboliten, welcher wahrscheinlich das von ALAUPOVIC *et al.*⁵⁾ beschriebene "compound 0" darstellt, identifiziert. Im Hinblick auf ein tieferes Verständnis der biologischen Funktion von α -Tocopherol ist die Kenntnis der Struktur dieses Metaboliten von Bedeutung. Von analytischem Interesse ist zudem die von NELAN & ROBESON⁶⁾ gemachte Beobachtung, dass das $K_3Fe(CN)_6$ -Oxydationsprodukt von

1) 1. Mitteilung: P. SCHUDEL, H. MAYER, J. METZGER, R. RÜEGG & O. ISLER, *Helv.* **46**, 333 (1963).

2) Vgl. die vorläufige Mitteilung dieser Arbeit: P. SCHUDEL, H. MAYER, R. RÜEGG & O. ISLER, *Chimia* **16**, 368 (1962).

3) C. MARTIUS & H. EILINGSFELD, *Liebigs Ann. Chem.* **607**, 159 (1957).

4) H. H. DRAPER, A. S. CSALLANY & S. N. SHAH, *Biochim. biophysica Acta* **59**, 527 (1962).

5) P. ALAUPOVIC, B. C. JOHNSON, Q. CRIDER, H. N. BHAGAVAN & B. C. JOHNSON, *Amer. J. clin. Nutrition* **9**, 76 (1961).

6) D. R. NELAN & C. D. ROBESON, *Nature* **193**, 477 (1962).

positiv drehendem ($[\alpha]_D^{25} = +0,75^\circ$; C_2H_5OH)⁷⁾, natürlichem ($2R, 4'R, 8'R$)⁸⁾- α -Tocopherol eine relativ grosse spezifische Drehung ($[\alpha]_D^{25} = +31,5^\circ$; Isooctan)⁹⁾ aufweist. Diese ist im Bereich der Na_D -Linie und bei mittleren Konzentrationen ($c = 2-5$) praktisch unabhängig von den Asymmetriezentren $4'$ und $8'$ ¹⁰⁾, und gibt daher direkt über die bezüglich des Kohlenstoffatoms 2 vorliegende Konfiguration des α -Tocopherols Aufschluss. In einer nachfolgenden Veröffentlichung schlugen dieselben Autoren¹¹⁾ auf Grund verschiedener Umsetzungen die Struktur I für das $K_3Fe(CN)_6$ -Oxydationsprodukt vor. Sämtliche darin angegebenen Experimente und Daten stehen jedoch auch in Übereinstimmung mit den Strukturen IX, X und XI, welche durch die Ergebnisse unserer anders angelegten, nachfolgend beschriebenen Untersuchungen¹²⁾ ausgeschlossen werden.

Das nach den Angaben von MARTIUS & EILINGSFELD⁹⁾ hergestellte Oxydationsprodukt I von natürlichem ($2R, 4'R, 8'R$)- α -Tocopherol ist, auch nach der chromatographischen Reinigung, ölig. 6-Hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman (III), welches strukturmässig dem α -Tocopherol ohne isoprenoide Seitenkette entspricht, gibt hingegen ein kristallines Oxydationsprodukt II, welches analoge Spektren aufweist wie I. Das Fehlen der isoprenoiden Seitenkette in II gab zur Hoffnung Anlass, dass die weiteren Umwandlungsprodukte ebenfalls kristallin anfallen und damit den Gang der Arbeiten sehr erleichtern würden. Wir wandten uns deshalb zuerst der Strukturaufklärung von II zu, um anschliessend anhand analoger Umsetzungen die Struktur des $K_3Fe(CN)_6$ -Oxydationsproduktes von α -Tocopherol sicherzustellen.

Die Behandlung einer petrolätherischen Lösung des Hydroxychromans III mit wässrig-alkalischer $K_3Fe(CN)_6$ -Lösung gab in ca. 73-proz. Ausbeute ein gelbes, bei $120-122^\circ$ schmelzendes Produkt, dessen ebullioskopisch bestimmtes Molekulargewicht (431 ± 8) zusammen mit den Verbrennungsanalysen auf die Zusammensetzung $C_{28}H_{36}O_4$ stimmt. Das IR.-Spektrum zeigt kein Hydroxyl, hingegen eine auf ein ungesättigtes Keton deutende Bande bei $6,08 \mu$. Im Kernresonanzspektrum¹³⁾ ist neben dem bei 77 Hz liegenden Singlett der beiden an C-2 sitzenden Methylgruppen nur noch eine zwischen 165 Hz und 90 Hz liegende, breite, mehr oder weniger strukturiert erscheinende Bandengruppe sichtbar.

Wegweisend für die weiteren Umsetzungen war u. a. die Beobachtung, dass bei der Oxydation des Pentamethylchromanols III ein Öl als Nebenprodukt isoliert werden konnte, welches im UV.-, IR.- und Kernresonanz-Spektrum dieselben Banden aufwies wie authentisches, aus III durch Oxydation mit Ferrichlorid hergestelltes Hydroxychinon IV. Die katalytische Reduktion des öligen Nebenproduktes mit

7) Mittelwert der spezifischen Drehungen verschiedener Muster von natürlichem ($2R, 4'R, 8'R$)- α -Tocopherol.

8) Vgl. 1), Anm. 6.

9) Chromatographisch gereinigtes Produkt. Die spezifische Drehung des rohen $K_3Fe(CN)_6$ -Oxydationsproduktes verschiedener Muster von natürlichem α -Tocopherol schwankte in unseren Versuchen zwischen $+24,5^\circ$ und $+28,4^\circ$, Mittelwert: $+26,0^\circ$; gemessen in Isooctan. Lit.⁶⁾: $+26^\circ$ bis $+29^\circ$, Mittelwert: $+27,5^\circ$.

10) Vgl. 1), Anm. 3.

11) D. R. NELAN & C. D. ROBESON, J. Amer. chem. Soc. 84, 2963 (1962).

12) Die amerikanischen Arbeiten kamen uns erst nach dem Vorliegen unserer Resultate²⁾ zur Kenntnis.

13) Alle chemischen Verschiebungen sind in Hz bezüglich Tetramethylsilan als internem Standard angegeben. Aufnahme der Spektren bei 60 MHz, vgl. ²⁵⁾.

Pd/BaSO₄ in Eisessig/Essigester und die nachfolgende Behandlung mit ZnCl₂¹⁾ ergab wieder das kristalline 6-Hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman (III). Dies beweist, dass als Nebenprodukt der K₃Fe(CN)₆-Oxydation von III das Hydroxychinon IV entsteht.

Auch das K₃Fe(CN)₆-Oxydationsprodukt von reinstem α -Tocopherol zeigte immer noch plattenchromatographisch nachweisbares α -Tocopherylchinon (V) als Beimengung. Da das im Zusammenhang mit der bivalenten Oxydation von α -Tocopherol postulierte³⁾ kationische Zwischenprodukt VI den Ablauf der Ferrichlorid-Oxydation von α -Tocopherol zu α -Tocopherylchinon (V) (resp. III zu IV) befriedigend zu deuten vermag¹⁾, erschien es nicht ausgeschlossen, dass eine dem Kation VI formal entsprechende Zwischenstufe auch bei der K₃Fe(CN)₆-Oxydation durchlaufen wird. Die Eliminierung eines Protons aus VI (R=CH₃) würde zu dem Methylencyclohexadienon-Derivat VII oder (und) VIII führen, das sich, unter gewissen Voraussetzungen, zu der Verbindung II bzw. IX dimerisieren kann¹⁴⁾. Von vornherein nicht auszuschliessen sind dabei auch die durch «Mischdimerisation» sich ableitenden Strukturen X und XI. Die Strukturen II, IX, X und XI stehen alle im Einklang mit den erwähnten Daten des K₃Fe(CN)₆-Oxydationsproduktes von III und sind auch mit dessen UV.-Spektrum (λ_{max} = 300 und 345 m μ , $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 109 und 50, in C₂H₅OH) vereinbar.

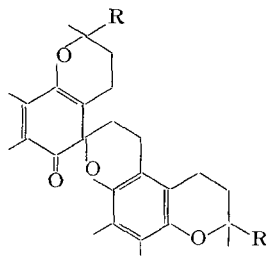
Die katalytische Reduktion des K₃Fe(CN)₆-Oxydationsproduktes mit Pd/BaSO₄ in Eisessig/Essigester führte nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff zu einem bei 190–191,5° schmelzenden, hydroxylhaltigen Produkt XII der Bruttoformel C₂₈H₃₈O₄, das im UV.- (λ_{max} = 294 m μ , $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 185, in C₂H₅OH) und Kernresonanz-Spektrum¹⁵⁾ grosse Ähnlichkeiten mit dem 6-Hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman (III)¹⁵⁾ (λ_{max} = 291 m μ , $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 145, in C₂H₅OH) aufweist. Die im Kernresonanzspektrum von XII gegenüber III deutlich auffallenden Unterschiede bestehen im Auftreten eines dem Triplett der H_c-Protonen sich überlagernden Signals bei 164 Hz und in dem Vorhandensein von nur 6¹⁶⁾ H_a-Protonen gegenüber 9 H_a in III. Die Resonanz bei 164 Hz kann der «Benzyl-CH₂»-Gruppierung (H_b in XII) zugeschrieben werden.

Analog einer bereits von PUMMERER & CHERBULIEZ¹⁴⁾ an 1,2-Bis-(2-hydroxy-1-naphthyl)-äthan beschriebenen Beobachtung wird das Diphenol XII mit K₃Fe(CN)₆ wieder in das Ausgangsprodukt II zurückoxydiert.

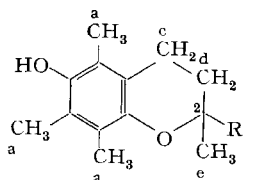
¹⁴⁾ Dimerisierungen von *ortho*-Methylcyclohexanonon sind in der Literatur schon verschiedentlich beschrieben worden, vgl. R. PUMMERER & E. CHERBULIEZ, Ber. deutsch. chem. Ges. 52, 1392 (1919); K. FRIES & E. BRANDES, Liebigs Ann. Chem. 542, 48 (1939); K. DIMROTH, K. RESIN & H. ZETSCH, Ber. deutsch. chem. Ges. 73, 1399 (1940); C. MANNICH, *ibid.* 74, 557 (1941); K. HULTZSCH, J. prakt. Chem. [2] 159, 180 (1941); E. ROMANN, A. J. FREY, P. A. STADLER & A. ESCHENMOSE, Helv. 40, 1900 (1957); P. D. GARDNER & H. SARRAFIZADEH R., J. org. Chemistry 25, 641 (1960); S. B. CAVITT, H. SARRAFIZADEH R. & P. D. GARDNER, *ibid.* 27, 1211 (1962); R. E. KLINCK, P. DE MAYO & J. B. STOTHERS, Chemistry & Ind. 1961, 471.

¹⁵⁾ Übersichtlichkeitshalber sind unter einigen Formelbildern die kernmagnetischen Resonanzen der mit a, b, c usw. bezeichneten Wasserstoffatome in Hz bezüglich Tetramethylsilan als Standard (CDCl₃-Lösung, bei 60 MHz aufgenommen) angegeben. Die Aufspaltung der Banden mit den entsprechenden Kopplungskonstanten findet sich im experimentellen Teil.

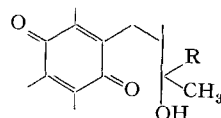
¹⁶⁾ Durch Integration bestimmte Zahl der Wasserstoffatome, bezüglich Fläche des OH-Singletts bei 328 Hz als Einheit.



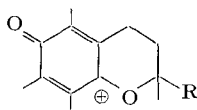
I R = C₁₆H₃₃
 II R = CH₃



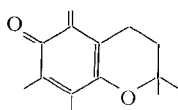
α -Tocopherol R = C₁₆H₃₃
 III R = CH₃
 III¹⁵) a 121, 125; c 155;
 d 103; e 75



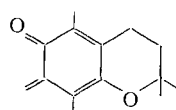
IV R = CH₃
 V R = C₁₆H₃₃



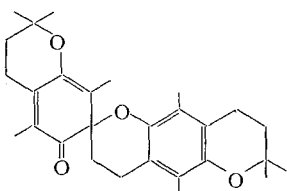
VI



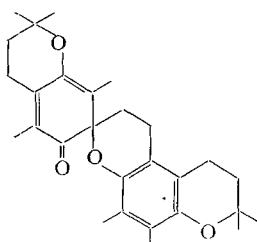
VII



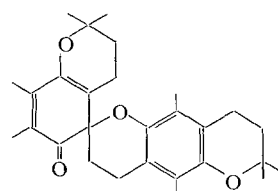
VIII



IX



X



XI

Das «dimere» Chromanol XII liess sich auch in ca. 40-proz. Ausbeute durch Pyrolyse (240°) des trockenen Kaliumferricyanid-Oxydationsproduktes II erhalten. Der für diese Reduktion benötigte Wasserstoff kann nur aus dem Substrat II selber stammen, welches sich dabei zu etwa 60% in mehrere, nicht näher untersuchte Folgeprodukte umformt.

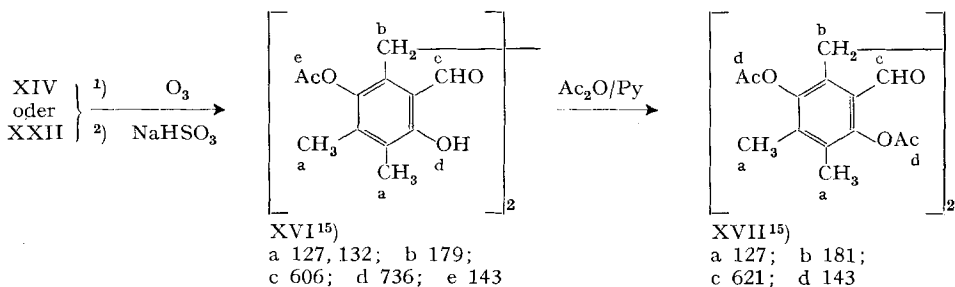
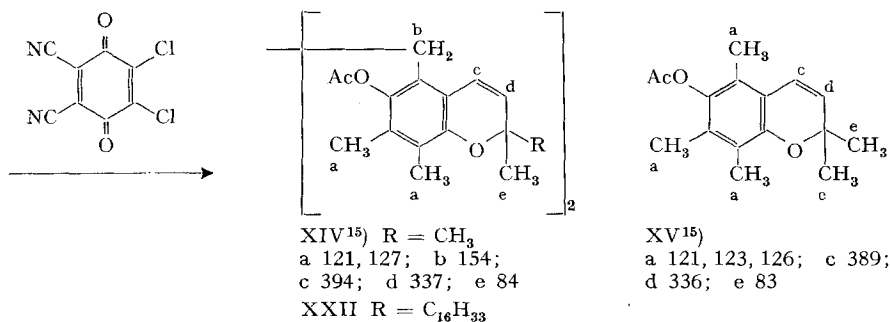
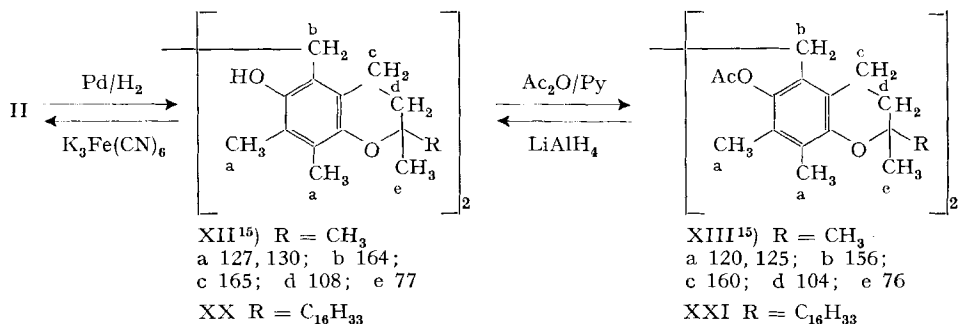
Acetanhydrid/Pyridin acetyliert XII zum entsprechenden Diacetat XIII, aus dem sich, nach Einwirkung von LiAlH₄, wieder XII regenerieren liess.

Die Dehydrierung des Diacetates XIII mit überschüssigem (2,3 Mol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon in siedendem Dioxan lieferte das «dimere» Chromen XIV. Der Vergleich der UV.- und Kernresonanz-Spektren von XIV (UV.: $\lambda_{max} = 270, 280$ und $317 m\mu$, $E_{1cm}^{1\%} = 372, 372$ und 105 , in C₂H₅OH; NMR: vgl. Formelbild XIV¹⁵), von authentischem Pentamethylchromenylacetat XV (UV.: $\lambda_{max} = 268, 278, 315 m\mu$, $E_{1cm}^{1\%} = 345, 294, 99,5$, in C₂H₅OH; NMR.: vgl. Formelbild XV¹⁵) und von obigem Diacetat XIII liess zusammen mit der Verbrennungsanalyse (XIV: C₃₂H₃₈O₆) erkennen, dass die beiden Chromanringe in XIII dehydriert wurden, und die Äthylenbrücke der Molekel intakt blieb.

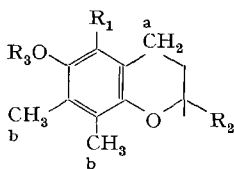
Die bislang beschriebenen Experimente schliessen keine der vier Strukturen (II, IX, X und XI) des K₃Fe(CN)₆-Oxydationsproduktes von III aus. Die Tatsache hingegen, dass in den Dimeren XII, XIII und XIV die mit H_a bis H_e bezeichneten Wasserstoff-Gruppen der beiden Hälften der Molekel im Kernresonanzspektrum

identische chemische Verschiebungen aufweisen, liess die Strukturen X und XI als wenig wahrscheinlich erscheinen. Mit den nachfolgenden Umsetzungen hingegen konnten die Strukturen IX, X und XI ausgeschlossen werden.

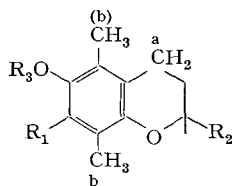
Die Ozonisierung des «dimeren» Chromens XIV und Behandlung des rohen Ozonids mit NaHSO_3 lieferte das kristalline Salicylaldehyd-Derivat XVI, welches im UV.-Spektrum Hauptabsorptionen bei $\lambda_{max} = 271$ und $358 \text{ m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 481$ und 160) und im IR.-Spektrum die Banden für OH ($2,95 \mu$), Ester ($5,75$ und $8,26 \mu$) und salicylaldehyd-artige CO-Gruppierung ($6,13 \mu$) aufwies. Im Kernresonanzspektrum¹⁵) waren ebenfalls die dem Salicylaldehyd entsprechenden $\text{CHO}(\text{H}_c)$ - und $\text{OH}(\text{H}_d)$ -Protonen deutlich zu erkennen. Für die Strukturzuordnung bedeutungsvoll ist das bei 179 Hz auftretende, bezüglich XIII um 23 Hz gegen tieferes Feld verschobene Signal aller vier H_b -Methylen-Protonen, welches beim entsprechenden Tetraacetat XVII (aus XVI mit $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pyridin}$ bei Zimmertemperatur hergestellt) bei 181 Hz liegt. Wie nachfolgend gezeigt wird, ist dies nur mit der Struktur XVI resp. XVII vereinbar.



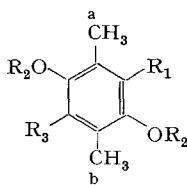
Chemische Verschiebungen¹³⁾ der Wasserstoffatome H_a und H_b , und die Änderungen der chemischen Verschiebungen (δH_a und δH_b) gegen tieferes Feld, unter dem Einfluss einer benachbarten CHO-Gruppierung



R_1	R_2	R_3	H_a ¹⁷⁾	H_b	R_1	R_2	R_3	H_a	H_b ¹⁸⁾	δH_a	δH_b ¹⁸⁾
CH ₃	CH ₃	H	155	125, 121	CHO	CH ₃	H	182	130	27	5; 9
CH ₃	CH ₃	Ac	158	127, 122, 120	CHO	CH ₃	Ac	187	130, 123	29	0-10
CH ₃	C ₁₆ H ₃₃	H	155	127, 125	CHO	C ₁₆ H ₃₃	H	181	130	26	3; 5
CH ₃	C ₁₆ H ₃₃	Ac	156	125, 121, 118	CHO	C ₁₆ H ₃₃	Ac	186	131, 123	30	0-13
H	CH ₃	H	156	126	CHO	CH ₃	H	182	130	26	4
H	CH ₃	Ac	163	123, 126	CHO	CH ₃	Ac	187	130, 123	24	0-7
H	C ₁₆ H ₃₃	Ac	162	121, 126	CHO	C ₁₆ H ₃₃	Ac	186	131, 123	24	2-10



R_1	R_2	R_3	H_a ¹⁷⁾	H_b	R_1	R_2	R_3	H_a	H_b	δH_a	δH_b ¹⁸⁾
H	C ₁₆ H ₃₃	H	155	125	CHO	C ₁₆ H ₃₃	H	160	144 (126)	5	19 (1)
CH ₃	C ₁₆ H ₃₃	H	155	127, 125	CHO	C ₁₆ H ₃₃	H	160	144 (126)	5	17-19 (1)
CH ₃	C ₁₆ H ₃₃	Ac	156	125, 121, 118	CHO	C ₁₆ H ₃₃	Ac	161	146 (122)	5	21-28 (1-4)



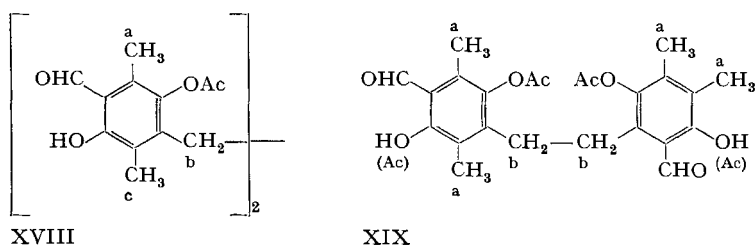
R_1	R_2	R_3	H_a	H_b	R_1	R_2	R_3	H_a	H_b	δH_a	δH_b ¹⁸⁾
CH ₃	H	CH ₃	130	130	CHO	H	CH ₃	147	130, 134	17	0-4
CH ₃	Ac	CH ₃	123	123	CHO	Ac	CH ₃	142	128, 126	19	3-5
H	H	CH ₃	130	130	CHO	H	CH ₃	147	130, 134	17	0-4
H	Ac	CH ₃	123	123	CHO	Ac	CH ₃	142	128, 126	19	3-5
CH ₃	H	H	130	130	CHO	H	H	147	131	17	1
CH ₃	Ac	H	123, 125	123, 125	CHO	Ac	H	142	130	17-19	5-7
H	H	H	130 ¹⁹⁾	130 ¹⁹⁾	CHO	H	H	147	131	17	1
H	Ac	H	127	127	CHO	Ac	H	142	130	15	3

¹⁷⁾ Triplett; $J = 6-7$ Hz.

¹⁸⁾ Beim Auftreten von 2 oder 3 Singletten wurde keine Zuordnung zu den einzelnen Methylgruppen vorgenommen. Es ist deshalb der ganze positive Bereich der Änderungen der chemischen Verschiebungen « δ » gegen tieferes Feld angegeben.

An den Kernresonanzspektren verschiedener Modells-substanzen, die in anderem Zusammenhang hergestellt wurden, konnte folgende Beobachtung gemacht werden: Der Ersatz einer/eines am aromatischen Kern sitzenden Alkylgruppierung oder Wasserstoffatoms durch die Formylgruppe ist mit einer charakteristischen Änderung der «chemischen Verschiebung» der Wasserstoffatome an den entsprechenden *ortho*-ständigen Methyl- oder Methylen-Gruppen verbunden. Es verschieben sich dabei die Resonanzen der *ortho*-ständigen Methyl- oder Methylen-Gruppen in der Grössenordnung von 20 Hz gegen tieferes Feld, während die Signale der entsprechenden *para*- oder *meta*-ständigen Methyl- oder Methylen-Gruppen sich nur in der Grössenordnung von 5 Hz gegen tieferes Feld verschieben (vgl. Tabelle).

Es ist somit die beim Übergang von XIII nach XVI resp. XVII beobachtete Änderung der chemischen Verschiebung « δ » aller vier Methylenprotonen (H_b) um 23 Hz resp. 25 Hz gegen tieferes Feld nur mit der in XVI vorliegenden Stellung der beiden Aldehydfunktionen vereinbar. Damit übereinstimmend zeigen auch die Wasserstoffatome H_a der Methylgruppen beim Übergang XIII \rightarrow XVI resp. XVII δ -Werte von 2–12 Hz¹⁸⁾ resp. 2–7 Hz¹⁸⁾. Befänden sich die CHO-Funktionen *para*-ständig zur Äthylenbrücke der Molekel wie in XVIII angedeutet, so wären entsprechende Änderungen von $\delta \approx 5$ Hz für die H_b - und H_c -, und $\delta \approx 20$ Hz für die H_a -Protonen zu erwarten gewesen. Mit XVIII ist somit die Struktur IX für das $K_3Fe(CN)_6$ -Oxydationsprodukt ausgeschlossen.



Auch die Struktur XIX, die aus X oder XI hervorgehen würde, lässt sich mit den Tatsachen, dass 1. vier und nicht nur zwei Wasserstoffatome (H_b) im Kernresonanzspektrum die Verschiebung von $\delta = 23$ resp. 25 Hz zeigen und dass 2. die Singlette der Methylgruppen am aromatischen Kern (H_a) nur die oben erwähnte Verschiebung von $\delta = 2$ –12 Hz¹⁸⁾ aufweisen, nicht in Einklang bringen. Auf Grund dieser Befunde glauben wir, dass dem Hauptprodukt der Kaliumferricyanid-Oxydation von 6-Hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman nur die Struktur II zugeordnet werden kann.

Gemäss der eingangs gemachten Feststellung, dass das Kaliumferricyanid-Oxydationsprodukt von (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol analoge UV-, IR- und Kernresonanz-Spektren aufwies wie II, konnte vermutet werden, dass I und II entsprechende Strukturen aufweisen. Dies wurde durch die Umsetzungen I \rightleftharpoons XX \rightleftharpoons XXI \rightarrow XXII \rightarrow XVI \rightarrow XVII bestätigt²⁰⁾, wobei das Tetraacetat XVII sich in Smp.,

¹⁸⁾ Wegen der sehr geringen Löslichkeit der Verbindung in $CDCl_3$ ist die Lage dieses Signals nicht ganz sicher.

²⁰⁾ Siehe experimenteller Teil.

pherols XX [$\lambda(\text{OH})$: 2,78 und 2,86 μ] eine partielle, konzentrationsunabhängige Verschiebung der OH-Bande im Vergleich zu α -Tocopherol [$\lambda(\text{OH})$: 2,78 μ]. Eine plausible Deutung erfahren diese Daten durch die Annahme, dass das dimere α -Tocopherol XX in Lösung teilweise in einer durch intramolekulare OH-Assoziation mehr oder weniger fixierten Konformation XXIV vorliegt, in welcher die in XXIII vorhandene Asymmetrie partiell vorgebildet ist.

Experimenteller Teil²⁵⁾

Kaliumferricyanid-Oxydationsprodukt (II) aus 6-Hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman (III). Die Lösung von 40 g 6-Hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman (III) in 8000 ml Petroläther wurde bei Zimmertemperatur mit der Lösung von 200 g Kaliumferricyanid in 2000 ml 0,2 N Natronlauge versetzt und 30 Min. gut durchgerührt. Nachfolgendes Neutralwaschen der petrolätherischen Phase, Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels gab 40 g des rohen Oxydationsproduktes in Form eines gelben Schaumes, welches im Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangsmaterial mehr zeigte, jedoch Beimengungen des Hydroxychinons IV aufwies. Die Chromatographie an 4000 ml Kieselgel (0,3–0,5 mm) (Eluieren mit Petroläther [Siedebereich 40–45°]/Äther 99:1) lieferte 29,3 g Oxydationsprodukt II (Smp. 88–91°), welches nach der Umkristallisation aus Methanol folgende Daten zeigte: Smp. 120,5–122,5°; Molgewicht: 431 ± 8 ; UV.-Maxima bei 300 und 345 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 109$ und 50).

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_4$ (436,57) Ber. C 77,03 H 8,31% Gef. C 76,92 H 8,16%

IR.-Spektrum (KBr): 3,45; 6,08; 6,30; 6,96; 7,11; 7,27; 7,60; 8,0; 8,24; 8,67; 9,0; 9,22 μ . – NMR.-Spektrum: 152/b; 145/b; 126/b; 120/b; 112/b; 105/b; 77/s.

Nachfolgendes Eluieren der Kieselgelsäule mit Äther lieferte 7,8 g bräunliches Öl, das zu etwa 50% Trimethyl-(3-methyl-3-hydroxy-butyl)-benzochinon (IV) enthielt. UV.-Maxima bei 260 und 268 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 412$ und 415). – IR.-Spektrum (flüssig): 2,85; 3,36; 6,10; 6,95; 7,31; 7,70; 8,25; 8,65; 8,95; 9,77; 10,80; 11,06; 11,50; 14,06 μ . – NMR.-Spektrum: 164–143/b; 147/s; 123/s + 120/s; 109–87/ mehrere Signale; 77/s(6).

Trimethyl-(3-methyl-3-hydroxy-butyl)-benzochinon (IV), hergestellt durch Ferrichlorid-Oxydation von 6-Hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman (III), analog der in der 1. Mitteilung dieser Reihe¹⁾ gegebenen Vorschrift, zeigte UV.-Maxima bei 261 und 268 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 760$ und 783). – IR.-Spektrum (flüssig): 2,85; 3,36; 6,10; 6,95; 7,27; 7,17; 7,85; 8,25; 8,75; 9,08; 9,40; 9,75; 10,75; 11,06; 11,50; 14,06 μ . – NMR.-Spektrum: 145–165/mehrere Signale + 148/s/ (total 3); 123/s + 121/s (total 9); 100–83/mehrere Signale/(2); 77/s/(6).

Überführung des Nebenproduktes der $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ -Oxydation von 6-Hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman in 6-Hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman (III). Das bei der $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ -Oxydation von 6-Hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman als Nebenprodukt isolierte braune Öl

²⁵⁾ Die Smp. sind unkorrigiert. Die Spektren wurden in unserer physikalisch-chemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) aufgenommen: die UV.-Spektren mit einem CARY-Spektrophotometer, Modell 14, in Feinsprit; die IR.-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-Zweistrahlspektrophotometer, Modell 21, und die Kernresonanz-(NMR.-)Spektren mit einem VARIAN-A-60-Spektrometer bei 60 MHz in CDCl_3 -Lösung. Die NMR.-Resonanzsignale sind in Hz, bezogen auf Tetramethylsilan als internen Standard, angegeben und werden durch folgende Abkürzungen charakterisiert: *s* (Singlett), *d* (Doublett), *t* (Triplett), *b* (mehr oder weniger strukturiert erscheinende, oft breite Bande). Die in Klammern beigefügten Zahlen geben die durch elektronische Integration bestimmte auf- bzw. abgerundete Protonenzahl an. Die Drehungen wurden von Herrn Dr. F. BURKHARDT mit einem selbstabgleichenden Polarimeter bei 25° gemessen und sind mit einem Fehler von $\pm 0,5^\circ/c$ behaftet. Die Molekulargewichte wurden ebullioskopisch in Benzol bestimmt. Im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: Benzol/2% Methanol) diente Kieselgel G 7731 (MERCK) als Träger. Die Sichtbarmachung geschah durch Besprühen mit 10-proz. alkoholischer Phosphormolybdänsäure-Lösung und Erwärmen auf 100°. Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt.

(7,8 g) wurde in 400 ml Essigsäure-äthylester und 160 ml abs. Eisessig gelöst, mit 8 g 5-proz. Palladium auf Bariumsulfat versetzt und bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme hydriert (700 ml H_2 in 10 Std. aufgenommen). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurden 31,2 g wasserfreies Zinkchlorid zugegeben, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 70° entfernt und der breiige Rückstand noch 2 Std. auf 70° erwärmt. Nach dem Versetzen mit Eiswasser wurde 3mal mit Äther extrahiert und die lipophile Phase nacheinander mit 3N Salzsäure, Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser bis zur Neutralität gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 6,7 g eines dunkelroten Öls, welches an 1000 ml Aluminiumoxid (GIULINI, Akt. I, mit 6% Wasser deaktiviert) chromatographiert wurde. Nach dem Abtrennen einer Verunreinigung mit Petroläther (Siedebereich 40–45°)/Äther (99:1) konnten mit Petroläther/Äther (97:3) 2,2 g 6-Acetoxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman isoliert werden (Smp. 91–96°). Nach dem Umkristallisieren aus Methylchlorid/Petroläther stieg der Smp. auf 93,5–95,5° (2 g). Misch-Smp. mit authentischem 6-Acetoxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman ohne Depression. UV.-Maxima: 276 und 284 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 69$ und 61), identisch mit den Werten für authentisches Material. – IR.-Spektrum (KBr): 2,94; 3,45; 5,72; 6,16; 6,93; 7,35; 8,33; 8,65; 8,97; 9,33; 9,92; 10,87; 11,10; 11,33 μ , identisch mit dem IR.-Spektrum von authentischem 6-Acetoxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman. – NMR.-Spektrum: 158/t/J = 7 Hz (2); 140/s/(3); 127/s+122/s+119/s (total 9); 106/t/J = 7 Hz (2); 77/s/(6), identisch mit dem NMR.-Spektrum von authentischem 6-Acetoxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman.

Anschließend eluierte man die Aluminiumoxidsäule mit Petroläther (Siedebereich 40–45°)/Äther-(90:10)-Gemisch, wobei 1,95 g Kristalle eluiert wurden, die nach 1maligem Umkristallisieren aus Petroläther (Siedebereich 40–45°) bei 95,5–97° schmolzen (1,7 g). Misch-Smp. mit authentischem 6-Hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman (III) ohne Depression. UV.-Maximum bei 291 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 145$).

$C_{14}H_{20}O_2$ (220,30) Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,36 H 9,24%

IR.-Spektrum (KBr): 2,95; 3,45; 6,23; 6,94; 7,27; 7,36; 7,96; 8,24; 8,15; 8,97; 9,30; 9,50; 10,90; 11,20; 11,83 μ , identisch mit dem IR.-Spektrum von authentischem III. – NMR.-Spektrum: 237/s/(1); 155/t/J = 7 Hz (2); 125+121/(9); 103/t/J = 7 Hz (3); 75/s/(6), identisch mit dem NMR.-Spektrum von authentischem III.

1,2-Bis-(6-hydroxy-2,2,7,8-tetramethyl-chroman-5-yl)-äthan (XII). 20 g Palladium auf Bariumsulfat-Katalysator (5-proz.), in 500 ml Essigsäure-äthylester und 500 ml Eisessig suspendiert, wurden vorhydriert (Aufnahme: 320 ml H_2), dann mit der Lösung von 20 g des $K_3Fe(CN)_6$ -Oxydationsproduktes II von 6-Hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman in 500 ml Essigsäure-äthylester versetzt und in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 4 Std. waren 1400 ml Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat mit Äther versetzt, 3–4mal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 und K_2CO_3 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft. Nach dem Umkristallisieren des Rückstandes (18,8 g) aus Methylchlorid/Petroläther (Siedebereich 40–45°) konnten 5,4 g farblose Kristalle (Smp. 190–191,5°) isoliert werden. UV.-Maximum bei 294 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 185$).

$C_{28}H_{38}O_4$ (438,58) Ber. C 76,67 H 8,73% Gef. C 76,21 H 8,53%

IR.-Spektrum (KBr): 2,91; 3,39; 6,17; 6,95; 7,06; 7,24; 7,31; 7,50; 7,93; 8,05; 8,20; 8,60; 8,95; 9,10; 9,30; 10,60; 10,83; 11,15; 11,67 μ . Das IR.-Spektrum in CCl_4 -Lösung ($c = 0,08$ und $0,04$ M), von Herrn Dr. L. CHOPARD-DIT-JEAN mit einem Auflösungsprogramm grösser als normal aufgenommen, zeigt $\lambda(OH)$: 2,78 und 2,87 μ , was auf eine schwache intramolekulare OH-Assoziation hindeutet. Das IR.-Spektrum von 6-Hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman zeigte unter gleichen Bedingungen nur eine OH-Bande: $\lambda(OH) = 2,77 \mu$. – NMR.-Spektrum: 328/s/(2); 165/t/+164/s/(total 8); 130/s+127/s (total 12); 108/t/J = 7 Hz (4); 77/s/(12).

1,2-Bis-(6-acetoxy-2,2,7,8-tetramethyl-chroman-5-yl)-äthan (XIII). 23,3 g 1,2-Bis-(6-hydroxy-2,2,7,8-tetramethyl-chroman-5-yl)-äthan (XII) wurden auf dem Wasserbad in 250 ml abs. Pyridin gelöst, mit 250 ml Acetanhydrid versetzt und 15 Std. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 5 Std. bei 0° gehalten. Die ausgefallenen kristallinen Anteile (25,2 g, Smp. 217–218°) wurden abfiltriert, mit Petroläther (Siedebereich

40–45°) gewaschen und aus Methylenchlorid/Petroläther umkristallisiert. Smp. 217–218,5°; UV.-Maxima bei 280 und 286 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 80,3$ und 94,6).

$C_{32}H_{42}O_6$ (522,66) Ber. C 73,53 H 8,10% Gef. C 73,61 H 8,14%

IR.-Spektrum (KBr): 3,40; 5,72; 6,15; 6,36; 6,95; 7,31; 7,55; 8,27; 8,60; 8,93; 9,12; 9,32; 9,95; 9,61; 9,75; 11,04; 11,27; 11,75 μ . – NMR.-Spektrum: 160/ t +156/ s (total 8); 139/ s /(6); 125/ s (6); 120/ s (6); 104/ t / $J = 7$ Hz (4); 76/ s /(12).

Im Dünnschichtchromatogramm zeigte das 1,2-Bis-(6-acetoxy-2,2,7,8-tetramethyl-chroman-5-yl)-äthan (XIII) einen kleineren Rf-Wert als das entsprechende 1,2-Bis-(6-hydroxy-2,2,7,8-tetramethyl-chroman-5-yl)-äthan (XII), was ebenfalls auf eine intramolekulare OH-Assoziation in XII hindeutet.

Reduzierende Verseifung von 1,2-Bis-(6-acetoxy-2,2,7,8-tetramethyl-chroman-5-yl)-äthan (XIII) zu 1,2-Bis-(6-hydroxy-2,2,7,8-tetramethyl-chroman-5-yl)-äthan (XII). 3 g 1,2-Bis-(6-acetoxy-2,2,7,8-tetramethyl-chroman-5-yl)-äthan (XIII), in 100 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst, wurden mit der Aufschlammung von 1 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt und 12 Std. bei 40° gerührt. Zur Aufarbeitung zerstörte man das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid mit Alkohol und Wasser, säuerte mit 10 ml 3N HCl an, extrahierte mit Äther und dampfte das Lösungsmittel, nach dem Neutralwaschen und Trocknen über Na_2SO_4 , ab. Der Rückstand (2,5 g) kristallisierte aus Methanol und war nach 1maligem Umkristallisieren im Smp. (189–191°), Misch-Smp., UV., IR.- und NMR.-Spektrum identisch mit obigem 1,2-Bis-(6-hydroxy-2,2,7,8-tetramethyl-chroman-5-yl)-äthan (XII).

Oxydation von 1,2-Bis-(6-hydroxy-2,2,7,8-tetramethyl-chroman-5-yl)-äthan (XII) mit $K_3Fe(CN)_6$. 500 mg des oben erhaltenen 1,2-Bis-(6-hydroxy-2,2,7,8-tetramethyl-chroman-5-yl)-äthans (XII), gelöst in 200 ml Petroläther (Siedebereich 60–90°)/Äther-Gemisch (1:1), wurden mit der Lösung von 2,5 g $K_3Fe(CN)_6$ in 25 ml 0,2N NaOH 5 Min. gut durchgeschüttelt. Nach dem Waschen der lipophilen Phase mit Wasser bis zur Neutralität, Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels verblieben 480 mg eines gelben Öles, welches in Methanol kristallisierte. Smp. 120–121°; Misch-Smp. mit dem $K_3Fe(CN)_6$ -Oxydationsprodukt II von 6-Hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman ohne Depression. Die UV.- und IR.-Spektren sowie der Rf-Wert im Dünnschichtchromatogramm waren identisch mit denjenigen von II.

Pyrolyse des $K_3Fe(CN)_6$ -Oxydationsproduktes von 6-Hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman zum 1,2-Bis-(6-hydroxy-2,2,7,8-tetramethyl-chroman-5-yl)-äthan (XII). 5 g des $K_3Fe(CN)_6$ -Oxydationsproduktes II von 6-Hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman wurden in einem Kragenkölbchen im Hochvakuum auf 240° erhitzt. Dabei destillierte ein gelbgefärbtes Öl (2,2 g) über, welches bald erstarrte. Nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Petroläther (Siedebereich 40–45°) zeigten die farblosen Kristalle (2 g; Smp. 188–189,5°) keine Depression des Misch-Smp. mit XII. Gleiche UV., IR.- und NMR.-Spektren wie 1,2-Bis-(6-hydroxy-2,2,7,8-tetramethyl-chroman-5-yl)-äthan (XII).

1,2-Bis-(6-acetoxy-2,2,7,8-tetramethyl-3-chromen-5-yl)-äthan (XIV). Zu der auf 120° erhitzten Lösung von 2,6 g 1,2-Bis-(6-acetoxy-2,2,7,8-tetramethyl-chroman-5-yl)-äthan (XIII) in 200 ml abs. Toluol wurden unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss 2,6 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon, zum Teil gelöst in 50 ml abs. Toluol, gegeben. Nach 15–20stdg. Erhitzen auf 120–130° wurde das kristallin ausgefallene 2,3-Dichlor-5,6-dicyanhydrochinon abgenutscht. Nach dem Filtrieren des rötlich gefärbten Filtrates durch 200 g neutrales Aluminiumoxid (GRULINI, Akt. I, mit 5% Wasser desaktiviert), Nachspülen mit Benzol und Eindampfen des farblosen Eluates erhielt man 1,7 g farblose Kristalle (Smp. 215–216°), die nach 2maligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Petroläther (Siedebereich 40–45°) bei 218–219° schmolzen. UV.-Maxima bei 270, 280 und 316 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 372, 372, 105$).

$C_{32}H_{38}O_6$ (518,62) Ber. C 74,10 H 7,39% Gef. C 74,12 H 7,29%

IR.-Spektrum (KBr): 3,43; 5,73; 6,25; 7,05; 7,31; 7,60; 7,89; 8,33; 8,57; 8,70; 8,88; 9,13; 9,33; 9,95; 10,46; 10,75; 11,73; 12,85; 13,72; 14,43 μ . – NMR.-Spektrum: 394/ d / $J = 10$ (2); 337/ d / $J = 10$ (2); 154/ s (4); 141/ s (6); 127/ s (6); 121/ s (6); 84/ s (12).

In analoger Weise gelingt die Dehydrierung von 6-Acetoxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman zum 6-Acetoxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-3-chromen (XV). UV.-Maxima bei 268, 278 und 315 $m\mu$

($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 345, 294$ und $99,5$). – NMR.-Spektrum: $389/d/J = 10$ Hz (1); $336/d/J = 10$ Hz (1); $138/s(3)$; $126/s + 123/s + 121/s$ (total 9); $83/s(6)$.

1,2-Bis-(2-acetoxy-3,4-dimethyl-6-formyl-5-hydroxy-phenyl)-äthan (XVI). Durch die Lösung von 3 g 1,2-Bis-(6-acetoxy-2,2,7,8-tetramethyl-3-chromen-5-yl)äthan (XIV) in Methylenchlorid (300 ml) leitete man bei -60° während 21 Min. einen Ozon-Sauerstoffstrom (24 mg $O_3/\text{Min.}$), gab anschliessend 100 ml 40-proz. Natriumhydrogensulfid-Lösung zu und mischte 45 Min. bei Zimmertemperatur kräftig durch. Nach der Zugabe von Wasser und viel Äther wurde die lipophile Phase mit Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aus dem anfallenden, dunkelrötlichen Schaum kristallisierten nach dem Bespritzen mit Äther 520 mg bräunlich gefärbte Kristalle (Smp. $236-240^\circ$). Diese wurden mit Methylenchlorid versetzt und die Lösung durch 20 g Aluminiumoxid (GIULINI, Akt. I, mit 5% Wasser desaktiviert) filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels und 1maligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äther (1:4) schmolzen die Kristalle bei $264-265^\circ$. UV.-Maxima bei 271 und $358\text{ m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 481$ und 160). Zur Mikroanalyse wurde noch 1mal aus Benzol umkristallisiert.

$C_{24}H_{26}O_8$ (442,45) Ber. C 65,15 H 5,92% Gef. C 64,90 H 6,16%

IR.-Spektrum (KBr): 3,45; 3,50–4,50 breit; 5,75; 6,13; 6,87; 7,20; 7,35; 7,70; 7,87; 8,03; 8,26; 8,70; 9,31; 9,60; 9,95; 10,77; 11,22; 11,72 μ . – NMR.-Spektrum: $736/s(2)$ OH; $606/s(2)$ CHO; $179/b(4)$; $143/s(6)$; $132/s(6)$; $127/s(6)$.

1,2-Bis-(2,5-diacetoxy-3,4-dimethyl-6-formyl-phenyl)-äthan (XVII). 300 mg des rohen 1,2-Bis-(2-acetoxy-3,4-dimethyl-6-formyl-5-hydroxy-phenyl)-äthans (XVI), in 5 ml abs. Pyridin gelöst, versetzte man mit 5 ml Acetanhydrid. Nach 15stdg. Stehen bei Zimmertemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, mit Äther 3mal ausgezogen und die Ätherauszüge nacheinander mit 3N Schwefelsäure, Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser bis zur Neutralität gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 300 mg rohes 1,2-Bis-(2,5-diacetoxy-3,4-dimethyl-6-formyl-phenyl)-äthan (XVII), das zur Analyse noch 3mal aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert wurde. Smp. $239-241^\circ$; UV.-Maxima bei 259 und $305\text{ m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 428$ und 147).

$C_{28}H_{30}O_{10}$ (526,52) Ber. C 63,87 H 5,74% Gef. C 63,57 H 5,76%

IR.-Spektrum (KBr): 3,44; 5,69; 5,92; 6,26; 7,0; 7,32; 7,73; 8,45–8,50 breit; 9,30; 9,57; 9,91; 10,77; 11,97 μ . – NMR.-Spektrum: $621/s(2)$; $181/b(4)$; $143/s(12)$; $127/s(12)$.

Kaliumferricyanid-Oxydationsprodukte (I) von (2RS,4'RS,8'RS)-, (2RS,4'R,8'R)-⁸ und (2R,4'R,8'R)- α -Tocopherol. Die verschiedenen α -Tocopherole (z. B. 4,25 g) wurden in analoger Weise wie das 6-Hydroxy-2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman (III) mit alkalischer Kaliumferricyanid-Lösung [z. B. 11 g $K_3Fe(CN)_6$ in 110 ml 0,2N NaOH gelöst] in Petroläther oxydiert. Zur Aufarbeitung wurde die lipophile Phase mehrere Male mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und abgedampft. Die verbleibenden zähen gelben Öle (z. B. 4,4 g) zeigten nach 12stdg. Trocknen im Hochvakuum bei Zimmertemperatur folgende Daten:

Aus (2RS,4'RS,8'RS)- α -Tocopherol: Molgew. 857 ± 16 ; UV.-Maxima bei 298 und $344\text{ m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 43,5$ und 15,6), nach chromatographischer Reinigung an Florisil: 299 und $338\text{ m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 56$ und 22, in Petroläther).

$C_{58}H_{96}O_4$ (857,35) Ber. C 81,23 H 11,28% Gef. C 80,96 H 11,06%

IR.-Spektrum (flüssig): 3,45; 6,0; 6,06; 6,30; 6,90; 7,31; 7,62; 8,03; 8,70; 9,21 μ . – NMR.-Spektrum: $160-100/b$ /mehrere Signale; $73 + 52/d/J = 6$ Hz.

Aus (2RS,4'R,8'R)- α -Tocopherol: $[\alpha]_D^{25} = -1,08^\circ$ ($c = 13,9$ in Isooctan); UV.-Maxima bei 298–300 und $345\text{ m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 40$ und 15); IR.- und NMR.-Spektren gleich wie Oxydationsprodukt aus (2RS,4'RS,8'RS)- α -Tocopherol.

Aus (2R,4'R,8'R)- α -Tocopherol: $[\alpha]_D^{25} = +24,5^\circ$ bis $+28,4^\circ$ ($c = 1-3$ in Isooctan); Mittelwert mehrerer Ansätze und verschiedener (2R,4'R,8'R)- α -Tocopherol-Präparate²⁶⁾: $+26,0^\circ$. UV.-Maxima bei 296 und $346\text{ m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 37,9$ und 12,7); IR.- und NMR.-Spektren gleich wie bei Oxydationsprodukt aus (2RS,4'RS,8'RS)- α -Tocopherol.

²⁶⁾ Sog. *d*- α -Tocopherol der DISTILLATION PRODUCTS INDUSTRIES, Rochester, New York.

Sämtliche rohen Oxydationsprodukte zeigten im Dünnschichtchromatogramm immer noch Spuren einer Verbindung mit gleichem Rf-Wert wie α -Tocopherylchinon.

«*Dimeres*» α -Tocopherol (XX)²⁷⁾. 4,15 g des Kaliumferricyanid-Oxydationsproduktes von (2*RS*,4'*RS*,8'*RS*)- α -Tocopherol wurden in 250 ml Essigester und 100 ml Eisessig gelöst, mit 5 g 5-proz. Palladium auf Bariumsulfat versetzt und 15 Std. bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme (240 ml) hydriert. Die übliche Aufarbeitung (Abfiltrieren des Katalysators, Zufügen von Wasser und Äther, Waschen der lipophilen Phase mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser bis zur Neutralität, Trocknen über Na₂SO₄, Eindampfen) ergab 3,9 g eines gelblichen Öls, welches zuerst an 400 ml Kieselgel (Eluierung von 2,7 g mit Petroläther [Siedebereich 40–45°]/Äther-Gemisch 19:1 und 9:1), dann an 250 ml saurem Aluminiumoxid (GIULINI, Akt. I, mit 6% Wasser desaktiviert, Eluierung mit Petroläther/Äther-Gemisch 9:1) chromatographiert wurde.

Die Mittelfraktion des Aluminiumoxid-Chromatogrammes (1,65 g) zeigten folgende Daten: UV.-Maximum bei 294 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 87,7$).

C₅₈H₉₈O₄ (859,36) Ber. C 81,02 H 11,48% Gef. C 80,78 H 11,79%

IR.-Spektrum (flüssig): 2,92; 3,45; 6,90; 7,30; 7,51; 8,10; 8,70; 9,10; 9,28 μ . Das IR.-Spektrum in CCl₄-Lösung ($c = 0,08$ und 0,04M) von Herrn Dr. L. CHOPARD-DIT-JEAN mit einem Auflösungsprogramm grösser als normal aufgenommen, zeigte: $\lambda(\text{OH}) = 2,78$ und 2,86 μ (vgl. IR.-Spektrum von XII). Unter gleichen Bedingungen zeigt α -Tocopherol nur $\lambda(\text{OH}) = 2,78$ μ . – NMR.-Spektrum: 339/b(2) OH; 164/b; 127; 73; 52/d|j = 6 Hz.

Das entsprechende «dimere» (2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -Tocopherol zeigte folgende Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +13,12^{\circ}$ ($c = 10,6$ in CHCl₃).

«*Dimeres*» α -Tocopherylacetat (XXI)²⁷⁾. 1,65 g des «dimeren» (2*RS*,4'*RS*,8'*RS*)- α -Tocopherols (XX) wurden in der üblichen Weise mit 20 ml Acetanhydrid und 20 ml abs. Pyridin bei Zimmertemperatur (15 Std.) acetyliert. Das erhaltene rohe Diacetat XXI (1,2 g) wurde an einer Säule von 100 ml neutralem Aluminiumoxid (GIULINI, Akt. I, mit 5% Wasser desaktiviert) chromatographiert. Mit Petroläther (Siedebereich 40–45°)/Äther-Gemisch (19:1) konnten 1,1 g wachsartiges Diacetat XXI (Smp. 87–88°) isoliert werden. UV.-Maxima bei 282 und 288 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 45,1$ und 52,6).

C₆₂H₁₀₂O₆ (943,44) Ber. C 78,90 H 10,90% Gef. C 78,67 H 10,47%

IR.-Spektrum (flüssig): 3,47; 5,72; 6,38; 6,92; 7,33; 8,30; 8,67; 9,12; 9,97; 10,65; 11,70 μ . – NMR.-Spektrum: 156/b(4); 138/s(6); 126/s + 121/s (total 12); 103/b; 87/b; 73; 52/d|j = 6 Hz.

Das entsprechende «dimere» (2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -Tocopherylacetat zeigte folgende Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +4,1^{\circ}$ ($c = 1,08$ in CHCl₃).

Reduzierende Verseifung des «dimeren» α -Tocopherylacetates (XXI) zum «dimeren» α -Tocopherol (XX)²⁷⁾. 1,2 g des «dimeren» (2*RS*,4'*RS*,8'*RS*)- α -Tocopherylacetates (XXI), in 50 ml abs. Äther gelöst, wurden mit der Aufschlammung von 5 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml abs. Äther versetzt und 15 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung (vgl. XII aus XIII) erhielt man 1,1 g eines hellgelben Öls, welches an 150 ml saurem Aluminiumoxid (GIULINI, Akt. I, mit 6% Wasser desaktiviert) chromatographiert wurde. Nach der Eluierung mit einem Petroläther (Siedebereich 40–45°)/Äther-Gemisch (9:1) wurde 0,9 g eines fast farblosen Öls erhalten, welches die gleichen Daten aufwies wie das «dimere» α -Tocopherol (XX). UV.-, IR.- und NMR.-Spektren wie bei XX beschrieben.

Das aus dem «dimeren» (2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -Tocopherylacetat erhaltene, «dimere» (2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -Tocopherol zeigte folgende Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +13,6^{\circ}$ ($c = 1,20$ in CHCl₃).

Oxydation des «dimeren» α -Tocopherols (XX) mit K₃Fe(CN)₆²⁷⁾. 150 mg des «dimeren» (2*RS*,4'*RS*,8'*RS*)- α -Tocopherols (XX), welches aus der Verseifung des entsprechenden Acetates (XXI) erhalten wurde, oxydierte man in der üblichen Weise in petrolätherischer Lösung (40 ml) mit der Lösung von 500 mg K₃Fe(CN)₆ in 5 ml 0,2*N* Natronlauge. Die übliche Aufarbeitung (vgl. K₃Fe(CN)₆-Oxydation von α -Tocopherol) ergab 150 mg des Oxydationsproduktes I, das die gleichen UV.-, IR.- und NMR.-Spektren aufwies wie das K₃Fe(CN)₆-Oxydationsprodukt von α -Tocopherol.

²⁷⁾ Die nachfolgenden Umsetzungen wurden mit dem Kaliumferricyanid-Oxydationsprodukt von sowohl (2*RS*,4'*RS*,8'*RS*)-⁸⁾ als auch (2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -Tocopherol bzw. den entsprechenden Umwandlungsprodukten durchgeführt.

Das aus «dimerem» (2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -Tocopherol (XX) erhaltene Kaliumferricyanid-Oxydationsprodukt zeigte folgende Drehungen: $[\alpha]_D^{25} = +31,7^\circ$ ($c = 1,21$ in Isooctan) und $[\alpha]_D^{25} = +29,7^\circ$ ($c = 0,75$ in CHCl_3).

«Dimeres» 3,4-Dehydro- α -tocopherylacetat (XXII). 20 g des «dimeren» α -Tocopherylacetates (XXI), in 150 ml abs. Dioxan gelöst, versetzte man mit der Lösung von 20 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon in 200 ml abs. Dioxan und erhitzte das Reaktionsgemisch 15 Std. unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen filtrierte man von z. T. ausgeschiedenem 2,3-Dichlor-5,6-dicyanhydrochinon ab, verdünnte das Filtrat mit Petroläther (Siedebereich 40–45°) und wusch mit Wasser, bis die hydrophile Phase fast farblos erschien. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen des Lösungsmittels konnten 21,5 g eines dunklen Öls erhalten werden, das man an 1000 ml saurem Aluminiumoxid (GIULINI, Akt. I, mit 6% Wasser desaktiviert) chromatographierte.

Petroläther (Siedebereich 40–45°)/Äther-Gemisch (9:1) eluierte 5,7 g eines leicht gelben zähflüssigen Öls, das mit Isopropanol zur Kristallisation gebracht werden konnte. Smp. 71,5–73°; UV.-Maxima bei 270, 281 und 316 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 174, 149$ und 59,8).

$\text{C}_{60}\text{H}_{98}\text{O}_6$ (939,40) Ber. C 79,20 H 10,50% Gef. C 79,27 H 10,44%

IR.-Spektrum (KBr): 3,43; 5,72; 6,25; 6,82; 7,31; 7,90; 8,31; 8,70; 9,12; 9,32; 9,93; 10,58; 11,63; 12,83; 13,72; 14,43 μ . – NMR.-Spektrum: 397/ $d/J = 10$ Hz (2); 336/ $d/J = 10$ Hz (2); 154/ $b(4)$; 141/ $s(6)$; 127/ $s + 121/s$ (total 12); 90/ b ; 80/ s ; 73; 52/ $d/J = 6$ Hz.

1,2-Bis-(2,5-diacetoxy-3,4-dimethyl-6-formyl-phenyl)-äthan (XVII) aus «dimerem» 3,4-Dehydro- α -tocopherylacetat (XXII). Bei –25° wurde ein Ozon-Sauerstoffstrom (28,6 mg $\text{O}_3/\text{Min.}$) durch die Lösung von 1,1 g «dimerem» 3,4-Dehydro- α -tocopherylacetat (XXII) in 80 ml Methylenchlorid geleitet. Nach 4 $\frac{1}{2}$ Min. war keine O_3 -Absorption mehr festzustellen. Nach der Zugabe von 100 ml 10-proz. Natriumhydrogensulfit-Lösung wurde kräftig durchgeschüttelt, mit viel Äther versetzt, die lipophile Phase mit ges. Kochsalzlösung bis zur Neutralität gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (1,1 g) wurde mit 20 ml Acetanhydrid und 20 ml abs. Pyridin versetzt und 15 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung (Zugabe von Eis, Extrahieren mit Äther, Waschen mit 3*N* Schwefelsäure, Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser bis zur Neutralität, Trocknen über Na_2SO_4 und Abdampfen des Lösungsmittels) erhielt man 1 g eines dunklen Öls. Nach dem Digerieren mit Äther und zweitägigem Stehen bei 0° schied sich feste Anteile ab, aus welchen nach der Umkristallisation aus Methylenchlorid/Äther 15 mg Kristalle isoliert werden konnten. Smp. 228–233°; Misch-Smp. mit XVII aus XIV ohne Depression. – UV.-Maxima bei 260 und 306 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 394$ und 91,5). – IR.-Spektrum (KBr): 3,44; 5,69; 5,92; 6,26; 6,97; 7,34; 7,71; 8,45–8,52 breit; 9,27; 9,60; 9,89; 10,80; 11,95 μ , gleich wie IR.-Spektrum von XVII aus XIV. – NMR.-Spektrum: 621/ s ; 181/ b ; 143/ s ; 127/ s , gleich wie NMR.-Spektrum von XVII aus XIV.

SUMMARY

The structure of the main oxidation product of natural (2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -tocopherol with potassium ferricyanide is shown to be XXIII.

Chemische Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG., Basel