

67. Über die Chemie des Vitamins E

3. Mitteilung¹⁾²⁾

Die Totalsynthese von (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- und (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol

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

(18. I. 63)

Die in der Literatur beschriebenen Synthesen des α -Tocopherols (IV), die von Trimethylhydrochinon und natürlichem Phytol (VI) oder Phytylbromid aus natürlichem Phytol ausgehen³⁾, liefern stets ein an C-2 racemisches Produkt, das allgemein als *d,l*- α -Tocopherol bezeichnet wurde. Dabei bezieht sich «*d,l*» nur auf das bei der Synthese gebildete Asymmetriezentrum C-2.

Die absolute Konfiguration des natürlichen Phytols (VI) war bis 1959 unbekannt⁴⁾. Auf Grund der Schwankungen der ausserordentlich kleinen spezifischen Drehung verschiedener Muster von natürlichem Phytol (VI) hat man sogar die optische Aktivität dieser Verbindung lange Zeit angezweifelt⁴⁾⁵⁾. Von den Arbeitskreisen um B. C. L. WEEDON⁶⁾ und C. DJERASSI⁷⁾ konnte jedoch gezeigt werden, dass natürliches Phytol an beiden Asymmetriezentren C-7 und C-11 *R*-Konfiguration⁸⁾ besitzt.

Bei Verwendung von natürlichem Phytol oder dessen Derivaten zur Synthese entsteht demnach kein Racemat, wie man auf Grund der Bezeichnung *d,l*- α -Tocopherol erwarten könnte, sondern ein Gemisch zweier Epimeren, nämlich (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- und (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol⁹⁾; mit totalsynthetischem Isophytol (VII) dagegen wird totalracemisches α -Tocopherol gebildet.

Verschiedentlich wurde ohne Erfolg versucht, das Gemisch der beiden epimeren α -Tocopherole durch fraktionierte Kristallisation von Derivaten (*p*-Aminobenzoat, Succinat, *p*-Phenylazobenzoat, 3-Brom-*d*-campher-8-sulfonat^{10)5b)}) zu trennen. Kürzlich gelang jedoch ROBESON & NELAN¹¹⁾ die gewünschte Trennung, allerdings nur in sehr geringer Ausbeute, durch fraktionierte Kristallisation eines Piperazinkomplexes.

¹⁾ 2. Mitteilung: P. SCHUDEL, H. MAYER, J. METZGER, R. RÜEGG & O. ISLER, *Helv.* **46**, 636 (1963).

²⁾ Vgl. die vorläufige Mitteilung dieser Arbeit: H. MAYER, P. SCHUDEL, R. RÜEGG & O. ISLER, *Chimia* **16**, 367 (1962).

³⁾ Eine zusammenfassende Darstellung über die Chemie des Vitamins E findet sich bei O. ISLER, P. SCHUDEL, H. MAYER, J. WÜRSCH & R. RÜEGG, *Vitamins and Hormones* **20**, 389 (1962); dort weitere Literatur.

⁴⁾ Vgl. J. SIMONSEN & D. H. R. BARTON in "The Terpenes", Cambridge, Univ. Press, 1952, Bd. III, S. 345.

⁵⁾ a) P. KARRER, A. GEIGER, H. RENTSCHLER, E. ZBINDEN & A. KUGLER, *Helv.* **26**, 1741 (1943); P. KARRER, H. SIMON & E. ZBINDEN, *Helv.* **27**, 313 (1944); b) P. KARRER, A. KUGLER & H. SIMON, *Helv.* **27**, 1006 (1944).

⁶⁾ J. W. K. BURRELL, L. M. JACKMAN & B. C. L. WEEDON, *Proc. chem. Soc.* **1959**, 263.

⁷⁾ P. CRABBE, C. DJERASSI, E. J. EISENBRAUN & S. LIU, *Proc. chem. Soc.* **1959**, 264.

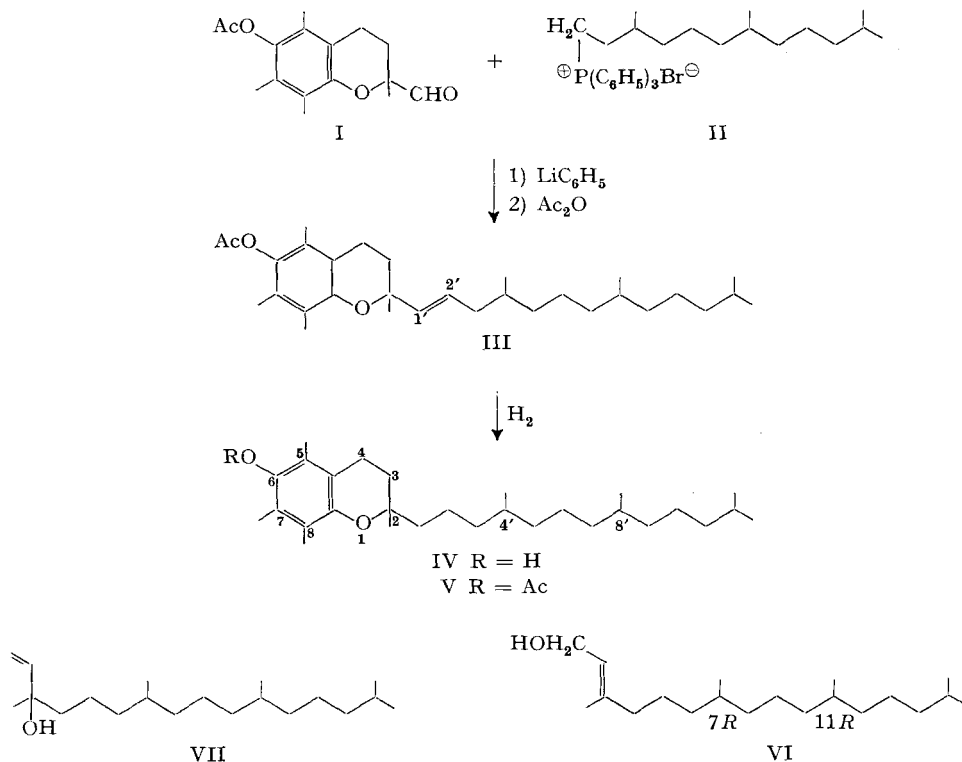
⁸⁾ Wir verwenden zur Bezeichnung der absoluten Konfiguration das von R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, *Experientia* **12**, 81 (1956), vorgeschlagene System.

⁹⁾ Die Nummerierung entspricht einem Vorschlag von P. KARRER, H. KOENIG, B. H. RINGIER & H. SALOMON, *Helv.* **22**, 1139 (1939).

¹⁰⁾ P. KARRER, H. FRITZSCHE, B. H. RINGIER & H. SALOMON, *Helv.* **27**, 820 (1938).

¹¹⁾ C. D. ROBESON & D. R. NELAN, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 3196 (1962).

Es erschien uns deshalb von Interesse, eine Synthese zu entwickeln, die es gestattet, die Konfiguration an C-2 selektiv festzulegen und die beiden oben erwähnten Epimeren in reiner Form darzustellen. Wir beschreiben in der vorliegenden Arbeit die Totalsynthese des mit dem natürlichen α -Tocopherol identischen ($2R, 4'R, 8'R$)- α -Tocopherols¹²⁾, des zu diesem epimeren ($2S, 4'R, 8'R$)- α -Tocopherols¹³⁾ sowie die Totalsynthese der Diastereomergemische ($2R, 4'RS, 8'RS$)- und ($2S, 4'RS, 8'RS$)- α -Tocopherol¹⁴⁾.



Die Synthese wurde zuerst mit racemischen Ausgangsprodukten erprobt und dann auf optisch aktive Reaktionspartner übertragen. So reagierte das 6-Acetoxy-2-formyl-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (I) mit Hexahydrofarnesyl-triphenylphosphoniumbromid (II) unter den Bedingungen der WITTIG-Reaktion und nachfolgender Acetylierung zu 1',2'-Dehydro- α -tocopherylacetat (III), das katalytisch zu α -Tocopherylacetat (V) hydriert wurde. Die reduzierende Verseifung von V mit Lithiumaluminiumhydrid ergab schliesslich totalracemisches α -Tocopherol (IV), das sich in seinem spektralen

¹²⁾ Vgl. die 4. Mitteilung dieser Reihe: H. MAYER, P. SCHUDEL, R. RÜEGG & O. ISLER, *Helv. 46* (1963), im Druck.

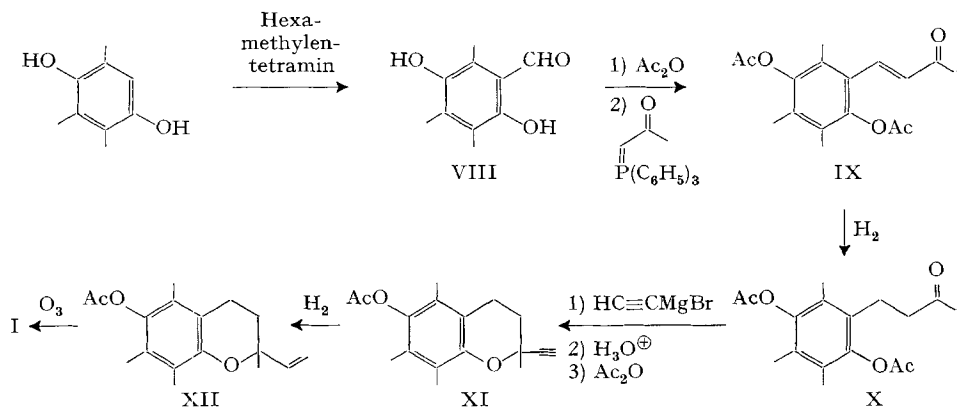
¹³⁾ Vgl. die 1. Mitteilung dieser Reihe: P. SCHUDEL, H. MAYER, J. METZGER, R. RÜEGG & O. ISLER, *Helv. 46*, 333 (1963).

¹⁴⁾ Die Bezeichnungen ($2R, 4'RS, 8'RS$)- und ($2S, 4'RS, 8'RS$)- α -Tocopherol bedeuten dabei α -Tocopherol-Diastereomergemische aus gleichen Teilen der einzelnen Komponenten. Vgl. auch ¹³⁾, Anmerkung 6.

(UV-, IR- und NMR.-Spektrum) und chromatographischen Verhalten mit dem aus Trimethylhydrochinon und Isophytol dargestellten IV identisch erwies.

Die Darstellung des Formylchromans I gelang nach zwei Verfahren:

1. Trimethylhydrochinon wurde unter den Bedingungen der DUFF-Reaktion in Formyltrimethylhydrochinon (VIII) übergeführt, das nach Acetylierung und Umsetzung mit Acetylenidientriphenylphosphoran das aromatische α,β -ungesättigte Keton IX lieferte. Katalytische Hydrierung von IX ergab das aromatische Keton X¹⁵⁾, das durch Umsetzung mit Acetylen-monomagnesiumbromid, nachfolgende Cyclisierung und Acetylierung in 6-Acetoxy-2-äthynyl-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XI) verwandelt wurde. Die Konstitution von XI folgt aus dem IR.-Spektrum, welches die für eine Äthynylgruppierung charakteristischen Banden bei 3,08 und 4,78 μ zeigte, sowie aus dem NMR.-Spektrum, das u. a. ein dem Proton der Äthynylgruppe zuzuordnendes Signal bei 136 Hz und ein Singlett bei 100 Hz für eine am C-2 eines Chromanrings haftende Methylgruppe aufwies. Partialhydrierung von XI mit LINDLAR-Katalysator¹⁶⁾ zum 2-Vinylchroman XII und nachfolgende Ozonisierung¹⁷⁾ gaben schliesslich den gewünschten Aldehyd I.



2. Das bereits beschriebene 2-(2-Carbomethoxyäthyl)-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XIII)¹⁸⁾ wurde einer dem BARBIER-WIELAND-Abbau ähnlichen Reaktionsfolge unterworfen (XIII \rightarrow XVI) und der daraus resultierende zu I homologe Aldehyd XVI über das entsprechende Enamin XVII in I übergeführt.

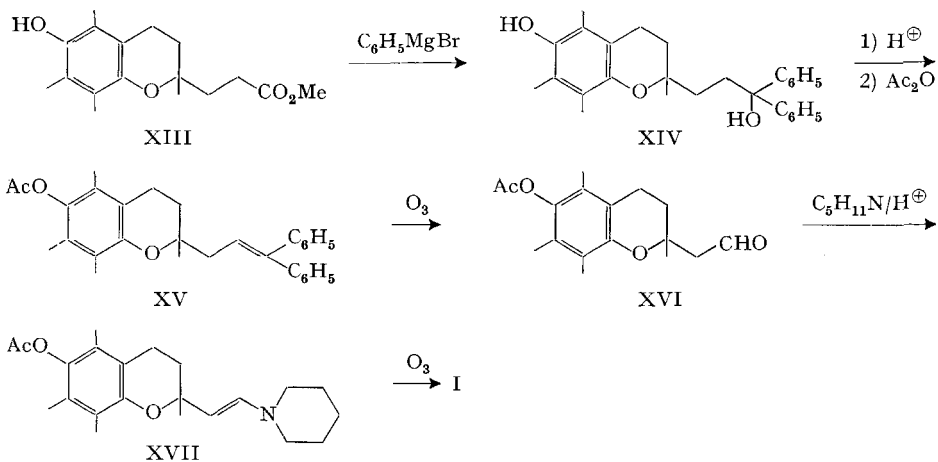
Die Konstitution des Aldehyds I ergab sich: 1) aus dem IR.-Spektrum, das Formylbanden bei 3,69 und 5,78 μ und eine Esterbande bei 5,74 μ zeigte; 2) aus dem NMR.-Spektrum, das u. a. ein für das Aldehydproton charakteristisches Signal bei 578 Hz sowie ein Singlett bei 84 Hz für die am C-2 des Chromanrings haftende Methylgruppe aufwies, und 3) aus der Überführung von I in α -Tocopherol.

¹⁵⁾ Ähnliche Ketone wurden bereits von W. JOHN & H. PINI, Z. physiol. Chem. 273, 225 (1942), zur Synthese von totalracemischem α -Tocopherol verwendet.

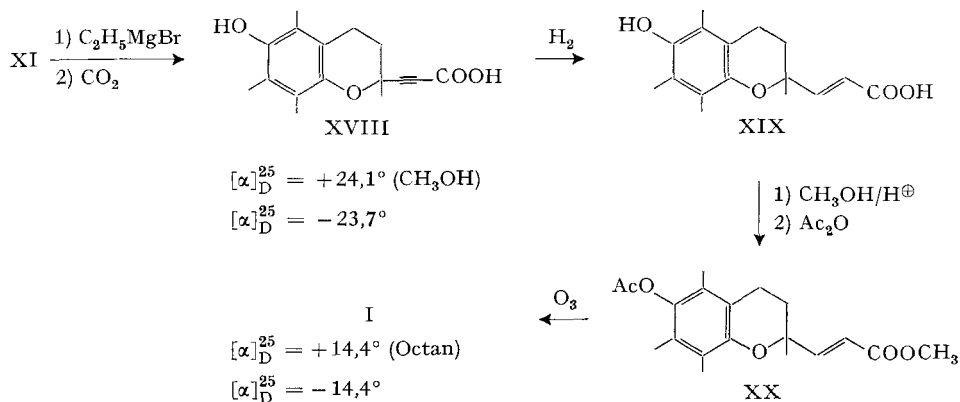
¹⁶⁾ H. LINDLAR, Helv. 35, 446 (1952).

¹⁷⁾ Vgl. auch die von G. OHLOFF, Liebigs Ann. Chem. 617, 134 (1958), am Manoyloxid, und von J. A. GILES, J. N. SCHUMACHER, S. S. MIMS & E. BERNASEK, Tetrahedron 18, 169 (1962), am 12 α -Hydroxy-13-*epi*-manoyloxid durchgeführten Umsetzungen.

¹⁸⁾ J. WEICHET, I. BLÁHA & B. KAKÁČ, Coll. czechoslov. chem. Commun. 24, 1689 (1959).



Der entscheidende Schritt der vorliegenden Synthese von Stereoisomeren des α -Tocopherols, nämlich die Trennung des Formylchromans I in optische Antipoden, bereitete Schwierigkeiten: Alle Versuche, I über verschiedene diastereomere Derivate in Enantiomere zu zerlegen, scheiterten. Es gelang jedoch, beide Antipoden von I in optisch reiner Form auf folgendem Umweg zu erhalten: Das Äthynylchroman XI lieferte nach Grignardierung mit Äthylmagnesiumbromid und Einwirkung von CO_2 das 2-Carboxyäthynyl-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XVIII), das sich über die diastereomeren Chininsalze glatt in Enantiomere spalten liess ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +24,1^\circ$ bzw. $-23,7^\circ$ [CH_3OH]). Partialhydrierung mit LINDLAR-Katalysator¹⁶) und nachfolgende Veresterung und Acetylierung ergaben unter Erhaltung der Konfiguration an C-2 zwei enantiomere α, β -ungesättigte Ester XX ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +142,5^\circ$ bzw. -145° [CH_3OH]), deren Ozonisierung die beiden gewünschten enantiomeren Formylchromane I ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = \pm 14,4^\circ$ [Octan]) in optisch reiner Form lieferte.



Die beiden enantiomeren Aldehyde I erwiesen sich als Verbindungen mit bemerkenswerten Eigenschaften: Von einer in optischen Antipoden vorliegenden Substanz der Konstitution I, die eine in unmittelbarer Nachbarschaft zu einem Asymmetriezentrum befindliche Carbonylgruppe besitzt, muss man erwarten, dass sie im Rotationsdispersions-Spektrum einen COTTON-Effekt

zeigt¹⁹⁾. Tatsächlich findet man bei den spiegelbildlich gleichen Rotationsdispersions-Kurven der Enantiomeren von I im Gegensatz zu anderen einfachen aliphatischen oder cyclischen Carbonylverbindungen¹⁹⁾ einen multiplen positiven bzw. negativen COTTON-Effekt mit ausserordentlich hohen maximalen molekularen Drehungen ($[M]_{343}^{25} = \pm 12750^\circ$ [Gipfel bzw. Tal] und $[M]_{289}^{25} = \pm 43300^\circ$ [Tal bzw. Gipfel] [Octan]) (Fig. 1), was mit einem verstärkten $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang des Carbonylchromophors²⁰⁾²¹⁾ gedeutet werden kann. Wie aus Formel XXI ersichtlich, befindet sich bei Konstellationen mit axialer Formylgruppe diese in räumlich günstiger Lage zum Benzolkern, wodurch eine Überlappung des p_π -Orbitals des Carbonylsauerstoffs²¹⁾ mit dem aromatischen π -Elektronensystem ermöglicht wird. Das eventuelle Vorherrschen von Konstellationen mit axialer Aldehydgruppe im thermischen Gleichgewicht erscheint durch eine π -komplexartige Wechselwirkung²²⁾ im Sinne der Formel XXI deutbar, wobei der Chromanring in der von PHILBIN & WHEELER²³⁾ diskutierten «Sofa»- oder «Halbsessel»-Konstellation vorliegen kann.

Der Ersatz des Carbonylchromophors durch andere Gruppierungen sollte ein Verschwinden des COTTON-Effektes zur Folge haben. Tatsächlich zeigten jedoch die enantiomeren Carbonsäuren

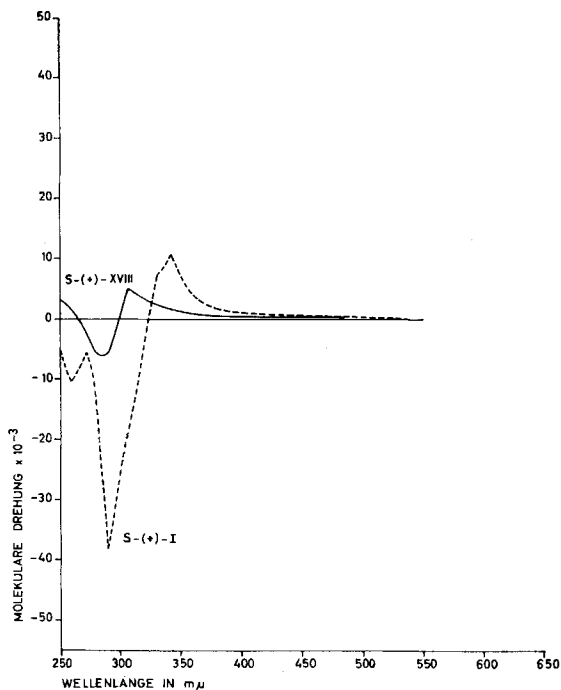


Fig. 1. Rotationsdispersion von S-(+)-6-Acetoxy-2-formyl-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (I) (in Dioxan) und von S-(+)-2-Carboxyäthynyl-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XVIII) (in Dioxan)

¹⁹⁾ C. DJERASSI, "Optical Rotatory Dispersion", McGraw-Hill Book Co., Inc., New York 1960.

²⁰⁾ Vgl. z. B. K. MISLOW, M. A. W. GLASS, A. MOSCOWITZ & C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. 83, 2771 (1961); K. MISLOW, M. A. W. GLASS, R. E. O'BRIEN, P. RUTKIN, D. H. STEINBERG, J. WEISS & C. DJERASSI, *ibid.* 84, 1455 (1962); A. MOSCOWITZ, K. MISLOW, M. A. W. GLASS & C. DJERASSI, *ibid.* 84, 1945 (1962).

²¹⁾ H. LABHART & G. WAGNIÈRE, Helv. 42, 2219 (1959).

²²⁾ Die Ausbildung derartiger π -Komplexe wurde kürzlich von G. P. KUGATOVA-SHEMYAKINA & YU. A. OVCHINNIKOV, Tetrahedron 18, 697 (1962), zur Erklärung des unterschiedlichen reaktiven Verhaltens von Δ^3 -Cyclohexen-aldehyden, -ketonen und -carbonsäuren im Vergleich zu den entsprechenden Cyclohexanderivaten herangezogen.

²³⁾ E. M. PHILBIN & T. S. WHEELER, Proc. chem. Soc. 1958, 167.

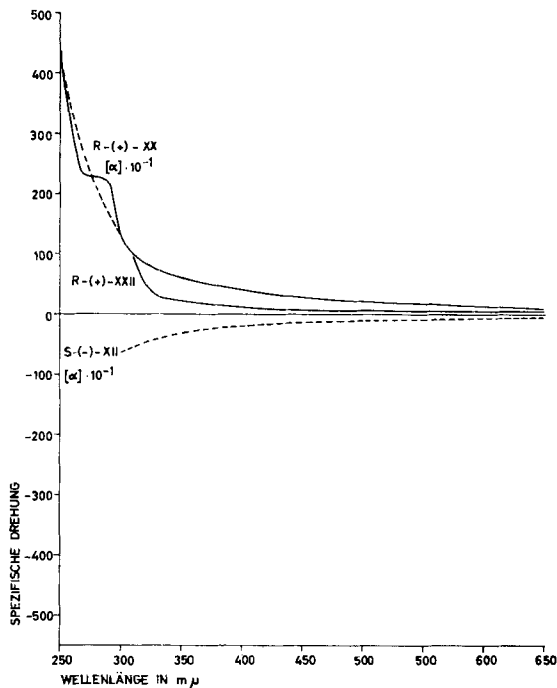
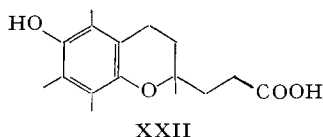
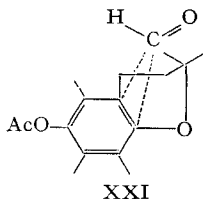


Fig. 2. Rotationsdispersion von R-(+)-2-(2-Carboxyäthyl)-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XXII) (in CH₃OH), von S-(-)-6-Acetoxy-2,5,7,8-tetramethyl-2-vinyl-chroman (XII) (in Octan) und von R-(+)-6-Acetoxy-2-(2-carbomethoxyvinyl)-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XX) (in CH₃OH)

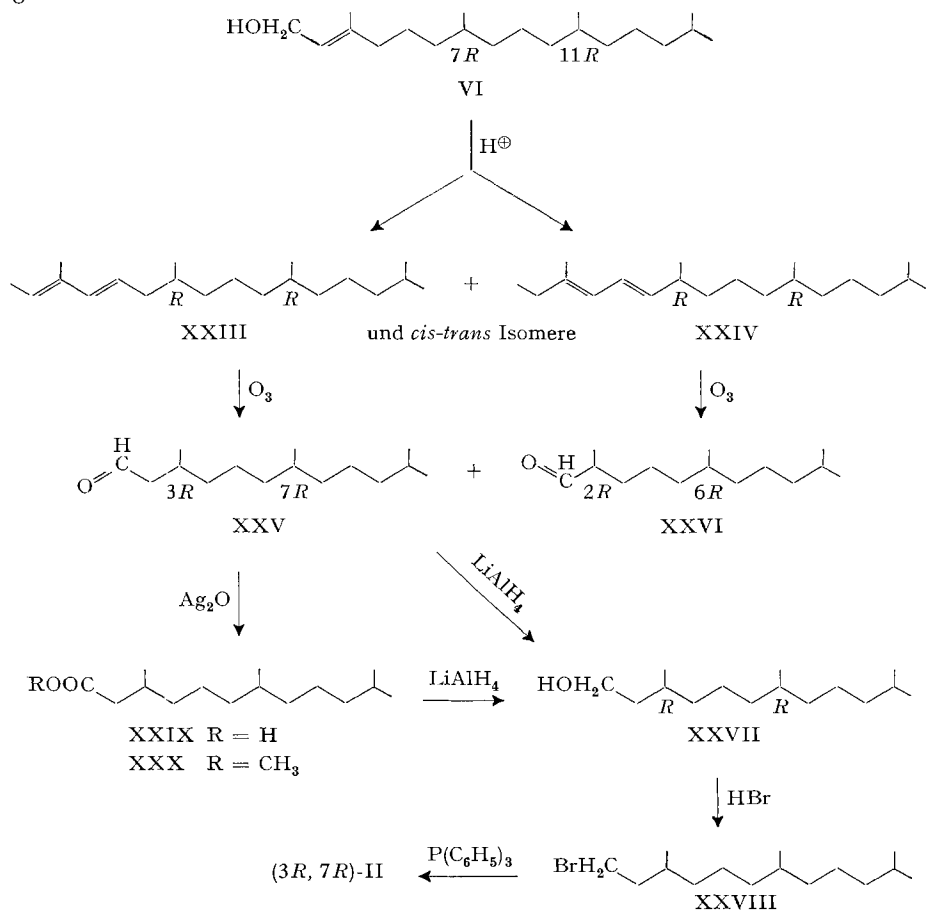


XVIII gleichfalls einen positiven bzw. negativen COTTON-Effekt, wenn auch mit wesentlich kleinerer Amplitude (vgl. Fig. 1). Das Auftreten eines COTTON-Effektes ist in diesem Fall wahrscheinlich an das Vorliegen des Hydrochinonäther-Chromophors geknüpft. Die Wellenlänge beim Nulldurchgang der Rotationsdispersionskurve von XVIII ($[\alpha]_{297}^{25} = 0^\circ$) entspricht ungefähr derjenigen maximaler UV.-Absorption ($\lambda_{max} = 289 \text{ m}\mu$, $E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 106$) von XVIII.

Die beiden enantiomeren α, β -ungesättigten Ester XX zeigten einfache positive bzw. negative Rotationsdispersionskurven, denen wahrscheinlich je eine zweite Kurve mit schwach positivem bzw. negativem COTTON-Effekt überlagert ist (Fig. 2). Die Wellenlänge beim Schnittpunkt der gemessenen mit der extrapolierten, einfachen Rotationsdispersionskurve bei ca. $278 \text{ m}\mu$ entspricht ungefähr derjenigen der UV.-Absorption von XX bei $277 \text{ m}\mu$ ($E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 55,2$) (Schulter).

Bei den durch katalytische Hydrierung von XVIII erhältlichen enantiomeren Carbonsäuren XXII und bei dem Chromanderivat S-(-)-XII¹²) (vgl. Fig. 2) beobachtete man lediglich einfache Rotationsdispersions-Kurven, da die Rotationsdispersion unterhalb $300 \text{ m}\mu$ wegen der zu starken Absorption nicht mehr eindeutig bestimmbar war.

Die Darstellung des zur Umsetzung mit dem Formylchroman I benötigten racemischen C_{15} -Bausteines II gelang ausgehend von totalsynthetischem Hexahydrofarnesol²⁴) (XXVII) analog der weiter unten für (3*R*,7*R*)-XXVII beschriebenen Reaktionsfolge. XXVII wurde mit Phosphortribromid oder trockenem Bromwasserstoff in Hexahydrofarnesylbromid (XXVIII)²⁴) übergeführt, das mit Triphenylphosphin bei 200° racemisches Hexahydrofarnesyl-triphenylphosphoniumbromid (II) ergab.



Zur Darstellung einer optisch aktiven C_{15} -Komponente ist es naheliegend, natürliches Phytol zu verwenden, dessen beide Asymmetriezentren, wie bereits erwähnt, *R*-Konfiguration besitzen. Wie CRABBE *et al.*⁷⁾ mitgeteilt haben, lässt sich aus natürlichem Phytol ohne Änderung der Konfiguration der beiden Asymmetriezentren durch säurekatalysierte Dehydratisierung²⁵) und nachfolgende Ozonisierung der C_{15} -Aldehyd

²⁴) P. KARRER & B. H. RINGIER, *Helv.* 22, 610 (1939); L. I. SMITH, H. E. UNGNADE, F. L. AUSTIN, W. W. PRICHARD & J. W. OPIE, *J. org. Chemistry* 4, 334 (1939); F. G. FISCHER, *Liebigs Ann. Chem.* 464, 69 (1928); F. G. FISCHER & K. LÖWENBERG, *ibid.* 475, 183 (1929).

²⁵) R. L. ROWLAND, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 5007 (1957).

(3*R*,7*R*)-XXV gewinnen. Die besprochene Reaktionsfolge führte in unseren Händen jedoch zu einem Gemisch zweier Diene, nämlich zu 2,4- (XXIII) und 3,5-Phytadien (XXIV), wie aus der Analyse der Spektren und des Gas-Chromatogramms und aus dem Ergebnis der Ozonisierung von XXIII + XXIV hervorging. Im Einklang mit den Angaben der genannten Autoren⁷⁾²⁵⁾ deutete das UV.-Spektrum des Gemisches ($\lambda_{max} = 235 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,37$) auf das Vorliegen eines Diensystems. Im IR.-Spektrum beobachtete man eine für eine *trans*-CH=CH-Gruppierung charakteristische Bande bei $10,47 \mu$, jedoch keine Banden für eine Vinyl- oder Methylen-Gruppierung. Das NMR.-Spektrum zeigte zwischen 315 und 386 Hz ein Multipllett, dem drei olefinische Protonen zugeordnet werden können, jedoch fehlten die für eine konjugierte Methylen-gruppe charakteristischen Signale bei ca. 294 Hz. Damit war die Anwesenheit von 1,3-Phytadien, von 3-Methylen-7,11,15-trimethyl-1-hexadecen und von 3-Methylen-7,11,15-trimethyl-4-hexadecen ausgeschlossen. Das Gas-Chromatogramm zeigte vier scharfe, nahe beieinander liegende Banden, was durch das Vorliegen von *cis-trans*-Isomeren gedeutet werden kann. Die Ozonisierung des Phytadiengemisches lieferte nach Aufnahme von 2 Mol. Ozon ein Gemisch zweier Aldehyde, das auf Grund der Integration des NMR.-Spektrums und der gas-chromatographischen Analyse den gewünschten C₁₅-Aldehyd XXV und den C₁₄-Aldehyd XXVI im Verhältnis 1 : 1,6 enthielt. Beide Aldehyde konnten nach sorgfältiger Fraktionierung mit einer PODBIELNIAK-Drehbandkolonne in reiner Form gewonnen werden.

XXV und XXVI liessen sich im NMR.- und Rotationsdispersions-Spektrum sowie im Gas-Chromatogramm eindeutig voneinander unterscheiden. So zeigte der C₁₅-

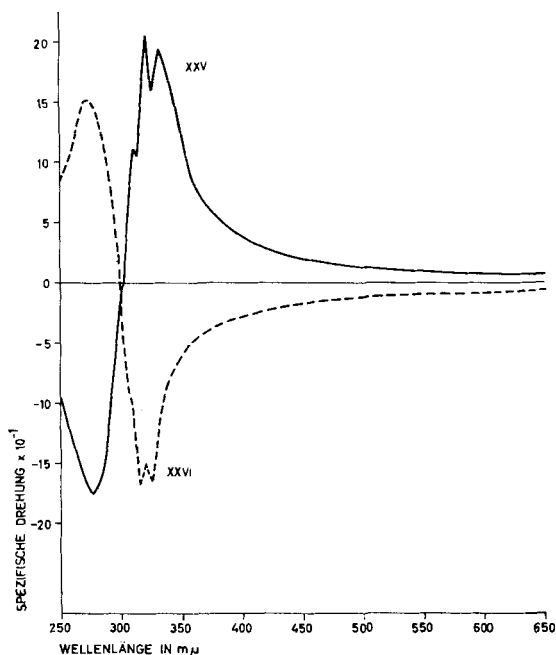
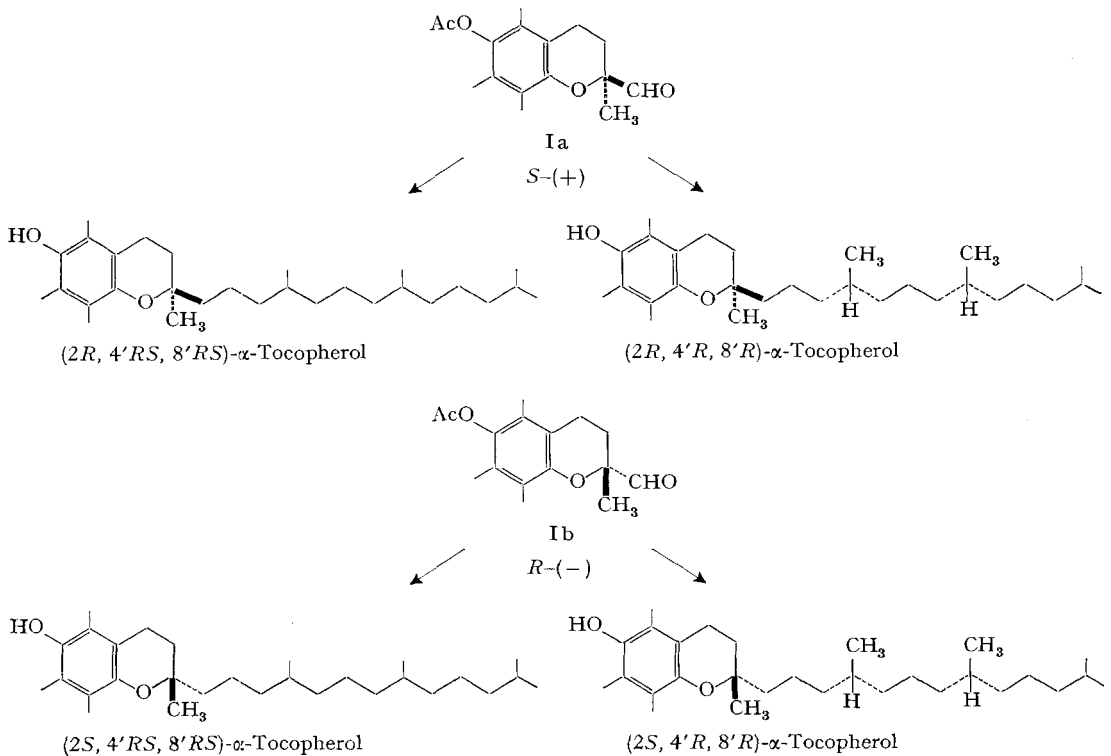


Fig. 3. Rotationsdispersion von (3*R*,7*R*)-3,7,11-Trimethyl-dodecanal (XXV) (in Octan) und von (2*R*,6*R*)-2,6,10-Trimethyl-undecanal (XXVI) (in Octan)

Aldehyd XXV ein für das Aldehydproton charakteristisches Triplet bei 586 Hz ($J = 2$ Hz), der C_{14} -Aldehyd XXVI hingegen ein Dublett bei 577 Hz ($J = 2$ Hz). XXV wies im Rotationsdispersions-Spektrum einen positiven multiplen ($[\alpha]_{321}^{25} = +206^\circ$ [Gipfel]²⁶), XXVI dagegen einen negativen multiplen Cotton-Effekt auf ($[\alpha]_{315}^{25} = -167^\circ$ [Tal]²⁶²⁷) (vgl. Fig. 3). Ausserdem waren die 2,4-Dinitrophenylhydrazone beider Aldehyde im spektralen und analytischen Verhalten und im Smp. eindeutig verschieden.

Die Überführung von XXV in (3*R*,7*R*)-Hexahydrofarnesyl-triphenylphosphoniumbromid (II) unter Konfigurationserhaltung verlief ohne Schwierigkeit: Das aus XXV durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid gewonnene (3*R*,7*R*)-Hexahydrofarnesol (XXVII) wurde mit trockenem Bromwasserstoff oder mit Phosphortribromid in (3*R*,7*R*)-Hexahydrofarnesylbromid (XXVIII) übergeführt, das mit Triphenylphosphin bei 200° (3*R*,7*R*)-II ergab. (3*R*,7*R*)-XXVII konnte ausserdem



²⁶) P. CRABBE *et al.*⁷⁾ geben für XXV und XXVI $[\alpha]_{320} = +60^\circ$ (Gipfel) bzw. $[\alpha]_{335} = -68^\circ$ (Tal) an. Die beiden Aldehyde werden an der Luft rasch verändert. Dies sowie ein geringfügiger Gehalt von XXVI in XXV und umgekehrt können eine wesentliche Erniedrigung der spezifischen Drehungen verursachen.

²⁷) Über die optische Reinheit von XXVI lässt sich ohne weitere Untersuchungen keine definitive Aussage machen, da eine partielle Racemisierung des der Carbonylgruppe benachbarten Asymmetriezentrums unter den angegebenen Bedingungen der Darstellung von XXVI nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion des Methylesters XXX der (3*R*,7*R*)-3,7,11-Trimethylaurinsäure (XXIX) gewonnen werden, die bereits von BURELL *et al.*⁶⁾ totalsynthetisch und von uns aus (3*R*,7*R*)-XXV hergestellt worden war.

Die Umsetzung der beiden enantiomeren Formylchromane Ia bzw. Ib, denen nach unseren Untersuchungen die *S*-(+)- bzw. *R*-(-)-Konfiguration zukommt¹²⁾, mit totalracemischem II bzw. (3*R*,7*R*)-II lieferte schliesslich die in Tabelle 1 angeführten α -Tocopherole, die in ihrem spektralen Verhalten nicht voneinander zu unterscheiden waren. Sie zeigten identische UV-, IR.- und NMR.-Spektren und im Dünnschichtchromatogramm gleiche Rf-Werte. Sie unterschieden sich jedoch charakteristisch in den spezifischen Drehungen ihrer $K_3Fe(CN)_6$ -Oxydationsprodukte¹⁾²⁸⁾, sowie in den spezifischen Drehungen, Smp. und RÖNTGEN-Pulverdiagrammen ihrer *p*-Phenylazobenzoate.

Tabelle 1. Die synthetisierten α -Tocopherole

α -Tocopherol	<i>p</i> -Phenylazobenzoat [α] ₆₀₀ ²⁵ (CHCl ₃)	$K_3Fe(CN)_6$ -Oxydationsprodukt [α] _D ²⁵ (Isooctan)
(2 <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,8' <i>R</i>)	+ 6,99°	+ 24,9° ²⁹⁾³⁰⁾
(2 <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,8' <i>R</i>)	- 7,65°	- 24,7° ²⁹⁾³⁰⁾
(2 <i>R</i> ,4' <i>RS</i> ,8' <i>RS</i>)	+ 6,96°	+ 25,8° ²⁹⁾
(2 <i>S</i> ,4' <i>RS</i> ,8' <i>RS</i>)	- 7,47°	- 23,6° ²⁹⁾
Natürliches α -Tocopherol	+ 7,07° ¹³⁾	+ 26,0° ¹³⁾
(2 <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,8' <i>R</i>) aus natürlichem α -Tocopherol	- 7,64° ¹³⁾	- 25,8° ¹³⁾³⁰⁾

Wie bereits beschrieben¹⁾¹¹⁾²⁸⁾ und aus Tabelle 1 ersichtlich, bietet die Messung der spezifischen Drehung der *p*-Phenylazobenzoate und der $K_3Fe(CN)_6$ -Oxydationsprodukte der verschiedenen α -Tocopherole die Möglichkeit einer relativen Zuordnung der Konfiguration an C-2. Danach entsprechen die vom rechtsdrehenden Antipoden Ia abgeleiteten α -Tocopherole, das (2*R*,4'*R*,8'*R*)- und (2*R*,4'*RS*,8'*RS*)- α -Tocopherol, in ihrer absoluten Konfiguration an C-2 dem natürlichen α -Tocopherol, während die beiden vom linksdrehenden Enantiomeren Ib stammenden α -Tocopherole eine an C-2 invertierte, unnatürliche Konfiguration aufweisen müssen.

Das von uns synthetisierte (2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -Tocopherol stimmt nicht nur in seinen spektralen Eigenschaften und in den spezifischen Drehungen seiner Derivate, sondern auch in den Smp. und RÖNTGEN-Pulverdiagrammen der *p*-Phenylazobenzoate¹³⁾ mit natürlichem α -Tocopherol überein, woraus sich für letztere Verbindung mit grosser Wahrscheinlichkeit die (2*R*,4'*R*,8'*R*)-Konfiguration folgern lässt.

Das synthetische und das aus natürlichem (2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -Tocopherol dargestellte (2*S*,4'*R*,8'*R*)- α -Tocopherol¹³⁾ erwiesen sich auch in den RÖNTGEN-Pulverdiagrammen¹³⁾ und Smp. ihrer *p*-Phenylazobenzoate identisch; ihre *p*-Phenylazobenzoate waren jedoch eindeutig verschieden von *p*-Phenylazobenzoat des (2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -Tocopherols. Die RÖNTGEN-Pulverdiagramme der *p*-Phenylazobenzoate von (2*R*,4'*RS*,8'*RS*)- und (2*S*,4'*RS*,8'*RS*)- α -Tocopherol (Fig. 4 und 5) dagegen waren untereinander gleich, jedoch verschieden von denjenigen der *p*-Phenylazobenzoate

²⁸⁾ D. R. NELAN & C. D. ROBESON, Nature 193, 477 (1962).

²⁹⁾ Spezifische Drehungen des rohen $K_3Fe(CN)_6$ -Oxydationsproduktes.

³⁰⁾ Vgl. auch die von ROBESON & NELAN¹¹⁾ erhaltenen Daten.

von (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol und (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol, und zeigten nach dem Umkristallisieren keine Veränderung. Dies lässt sich durch die Tatsache deuten, dass zu jedem Diastereomeren im Kristallgefüge des *p*-Phenylazobenzoats von (2*R*, 4'*RS*, 8'*RS*)-IV der entsprechende Antipode im *p*-Phenylazobenzoat von (2*S*, 4'*RS*, 8'*RS*)-IV gefunden werden kann und umgekehrt.

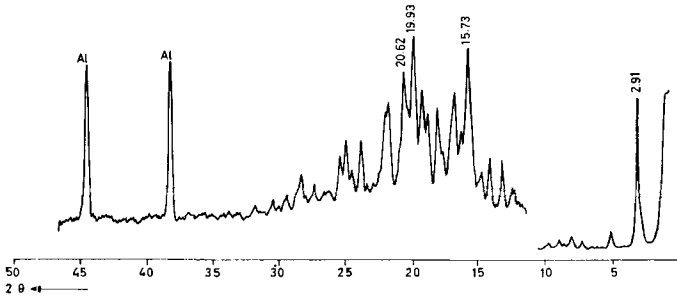


Fig. 4. RÖNTGEN-Pulverdiagramm von (2*R*, 4'*RS*, 8'*RS*)- α -Tocopheryl-*p*-phenylazobenzoat

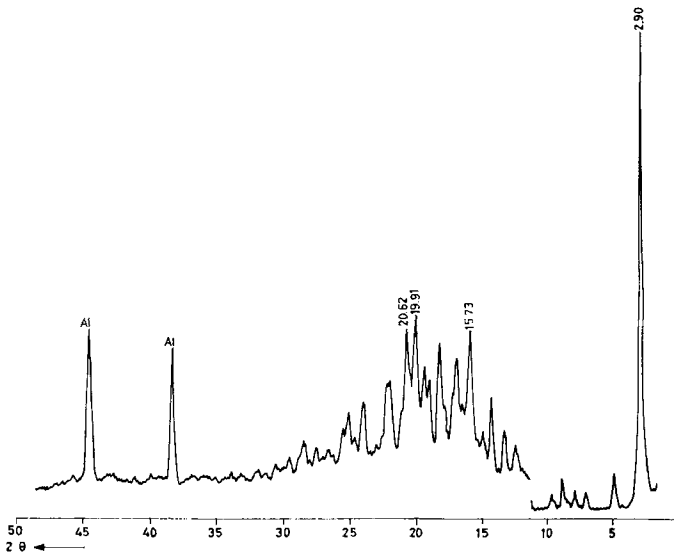
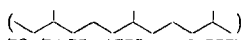


Fig. 5. RÖNTGEN-Pulverdiagramm von (2*S*, 4'*RS*, 8'*RS*)- α -Tocopheryl-*p*-phenylazobenzoat

Experimenteller Teil

Allgemeines. – Die Smp. sind unkorrigiert.

Die Spektren wurden in unserer physikalisch-chemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFER) aufgenommen: die UV.-Spektren mit einem CARY-Spektrophotometer, Modell 14, in Feinsprit, die IR.-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-Zweistrahl-Spektrophotometer, Modell 21, und die Kernresonanz-(NMR.-)Spektren mit einem VARIAN-A-60-Spektrometer bei 60 MHz, in CDCl_3 -Lösung, falls nicht anders vermerkt. Die Signale sind in Hz angegeben und werden durch folgende Abkürzungen charakterisiert: *s* (Singlett), *d* (Dublett), *t* (Triplet), *b* (breites, mehr oder weniger strukturiertes Signal). Die in Klammern angefügten Zahlen bezeichnen die durch elektronische Integration ermittelte, auf- bzw. abgerundete Protonenzahl. Bei allen die isoprenoide $\text{C}_{15}\text{H}_{31}$ -

() Seitenkette enthaltenden Verbindungen findet sich eine Bande bei 73–74 Hz (CH₂ und CH) und ein Dublett bei 52 Hz (CH₃). Als Bezugssignal diente internes Tetramethylsilan. Die Rotationsdispersion-Spektren wurden von Herrn Dr. F. BURKHARDT mit einem selbstabgleichenden Polarimeter bei 25° aufgenommen. Die Genauigkeit der spezifischen Drehungen beträgt $\pm 0,5\%$ für $l = 1$ und $\pm 5\%$ für $l = 0,1$.

Für die *Dünnschichtchromatogramme* diente Kieselgel G (MERCK) als Träger. Als Laufmittel wurden Petroläther (Sdp. 60–90°) (PAe) – Äther (Ae) – Gemische verwendet. Die Flecke wurden durch Besprühen mit einer 20-proz. alkoholischen Phosphormolybdänsäure-Lösung und anschließendes Erhitzen im Trockenschrank auf ca. 100° sichtbar gemacht.

Die RÖNTGEN-*Pulverdiagramme* wurden von Herrn Dr. VON PLANTA mit einem PHILIPS-RÖNTGEN-Goniometer PW 1050 und CuK_α-Strahlung aufgenommen. Bei $2\theta = 10^\circ$ wurde der Divergenz- und Streuspalt von 0,25° auf 1° erhöht. Die Al (Aluminium)-Reflexionen stammen vom Probehälter.

Die *Gas-Chromatogramme* wurden von Dr. M. VECCHI mit einem Argon-Chromatograph der Firma W. G. PYE & Co. LTD., Cambridge, aufgenommen. Es wurde eine 1 m lange P. G. A. Säule verwendet (stationäre Phase: 10% Polyäthylenglykoladipat (P. G. A.); Träger: Celite (120–130 mesh), vorbehandelt mit Hexamethyldisilazan (Silicon EP 543, ICI LTD.). Die Temperatur betrug je nach Substanz 150–160°. Die Retentionszeiten (R_t) sind in Min. angegeben. Zur Gas-Chromatographie im präparativen Maßstab verwendete man eine 3 m lange Säule mit einer Füllung aus 20% P. G. A. auf Celite (0,15–0,2 mm). Trägergas war sauerstofffreier Stickstoff (Strömungsgeschw. 0,8 l/Min.); die Temperatur betrug 190°.

Übliche Aufarbeitung bedeutet: Extraktion des Reaktionsgemisches mit Äther, Waschen der ätherischen Lösung mit Wasser, 1N Schwefelsäure und verdünnter NaHCO₃-Lösung bis zum Neutralpunkt, Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat und Eindampfen im Rotationsverdampfer im Vakuum bei 40–50°. Zur Chromatographie wurde die 20fache Menge neutrales Aluminiumoxid der Aktivität III (CAMAG) verwendet.

Die *Analysen* wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. A. DIRSCHEHL) ausgeführt.

Einzelne Verbindungen. – *Formyltrimethylhydrochinon (VIII)*: Man erhitzte das Gemisch aus 2700 g Glycerin und 630 g Borsäure unter Rühren 45 Min. bei 170° im Wasserstrahlvakuum, liess dann auf 160° abkühlen und fügte im Stickstoffstrom 273 g Trimethylhydrochinon und 360 g Hexamethylenetetramin zu, wobei sich das Reaktionsgemisch auf 180–190° erwärmte. Man kühlte dann auf 110° ab, versetzte mit einer Lösung von 540 ml konzentrierter Schwefelsäure in 1800 ml Wasser und kochte 2 Std. unter Rückfluss. Man liess über Nacht abkühlen, saugte vom rotbraunen Niederschlag ab, wusch den Filterkuchen mit Wasser aus und trocknete im Vakuumtrockenschrank 16 Std. bei 70°. Das trockene Reaktionsprodukt extrahierte man im Soxhlet 15 Std. mit Petroläther (Sdp. 80–105°) wobei man 140–155 g (43–48% d. Th.) VIII in Form gelber Kristalle vom Smp. 139–142° erhielt. Aus Petroläther-Äthanol, Smp. 145–146°. UV.-Maxima bei 235 m μ (Schulter) ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 413$), 284 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 800$), 380 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 200$). IR.-Spektrum (KBr): 2,93 (OH), 6,17 μ (CHO).

C₁₀H₁₂O₃ (180,20) Ber. C 66,65 H 6,71 O 26,64% Gef. C 66,91 H 6,82 O 26,85%

Di-O-acetyl-formyltrimethylhydrochinon: Man bewahrte die Lösung von 125 g VIII in 270 ml absolutem Pyridin und 416 ml Essigsäureanhydrid 16 Std. bei Raumtemperatur auf, saugte den gebildeten dicken Kristallbrei ab und wusch den Filterkuchen mit Wasser aus. Zur Trocknung löste man in Methylenchlorid, trennte die wässrige Phase ab und trocknete die organische Phase mit Natriumsulfat. Abdampfen im Vakuum lieferte 148–155 g (81–85%) farblose Kristalle vom Smp. 175–177°. Die Umkristallisation zur Analyse änderte den Smp. nicht. UV.-Maxima bei: 261 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 497$), 302 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 85$). IR.-Spektrum (KBr): 5,73, 8,42 (OAc), 5,93 μ (CHO).

C₁₄H₁₆O₅ (264,27) Ber. C 63,62 H 6,10 O 30,27% Gef. C 63,67 H 6,11 O 30,07%

4-(2,5-Diacetoxy-3,4,6-trimethyl-phenyl)-3-buten-2-on (IX): Man kochte die Lösung von 625 g (2,37 Mol) Di-O-acetyl-formyltrimethylhydrochinon und 755 g (2,37 Mol) Acetylidentriphenylphosphoran in 3600 ml Dioxan 16 Std. unter Rückfluss. Man entfernte dann das Lösungsmittel im Vakuum bei 90°, löste den Rückstand in 3500 ml Äthanol und liess über Nacht bei 0° kristallisieren. Absaugen, Waschen mit Petroläther (Sdp. 40–45°) und 16stdg. Trocknen im Va-

kuumtrockenschrank bei 50° lieferten 590–600 g (82–83%) farblose Kristalle vom Smp. 133–134°. Aus Äthanol Smp. 136–138°. UV.-Maximum bei 287 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 200$). IR.-Spektrum (KBr): 5,70, 8,45 (OAc), 5,94 (CO), 6,23 μ (C₆H₅ konj.).

C₁₇H₂₀O₅ (304,33) Ber. C 67,09 H 6,62 O 26,29% Gef. C 67,27 H 6,80 O 26,30%

4-(2,5-Diacetoxy-3,4,6-trimethyl-phenyl)-butan-2-on (X): Man rührte die Lösung von 650 g IX in 1650 ml Toluol und 6500 ml Essigester nach Zusatz von 100 g Palladium auf Calciumcarbonat (5-proz.) 5 Std. bei 20–30°. Nach dem Abfiltrieren und Waschen des Katalysators mit Essigester und erneutem Zusatz von 325 g Katalysator hydrierte man bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck bis zur Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff. Die nach Absaugen vom Katalysator und Eindampfen im Vakuum erhaltenen Kristalle löste man in 1500 ml Äthanol und liess über Nacht bei 0° kristallisieren. Absaugen, Waschen mit Petroläther (Sdp. 40–45°) und 16stdg. Trocknen im Vakuumtrockenschrank bei 50° lieferten schliesslich 530–550 g farblose Kristalle vom Smp. 98–99°. Umkristallisation aus Äthanol zur Analyse änderte den Smp. nicht. UV.-Maxima bei 272 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 19,3$) und 285 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 16,6$) (Schulter). IR.-Spektrum (KBr): 5,75, 8,40 (OAc), 5,89 μ (CO).

C₁₇H₂₂O₅ (306,35) Ber. C 66,65 H 7,24% Gef. C 66,50 H 7,07%

6-Acetoxy-2-äthynyl-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XI): Zu 30 g (1,235 Mol) Magnesium in 150 ml reinem, trockenem Tetrahydrofuran liess man in einer Stickstoffatmosphäre unter Rühren bei 0–5° 152 g (1,395 Mol) Äthylbromid innerhalb von 30 Min. und anschliessend 800 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 1½ Std. tropfen. Die so hergestellte Lösung von Äthylmagnesiumbromid fügte man tropfenweise unter Rühren und Durchleiten von Acetylen innerhalb von 3 Std. bei 0–10° zu 1000 ml Tetrahydrofuran, das man vorher bei 0–5° während 2 Std. mit Acetylen gesättigt hatte. Unter fortgesetztem Durchleiten von Acetylen liess man nun zur vorliegenden Lösung von Acetylen-monomagnesiumbromid innerhalb von 30 Min. bei 20–25° die Lösung von 189,6 g (0,62 Mol) X in 700 ml Tetrahydrofuran tropfen und kochte das Reaktionsgemisch anschliessend in einer Stickstoffatmosphäre noch 1 Std. unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen goss man auf 300 g Ammoniumchlorid und ca. 1 kg Eis, säuerte mit 3N Schwefelsäure an, extrahierte mit Äther und arbeitete wie üblich auf. Man erhielt 205–210 g rotbraunes, zähes Öl, das man sofort in 1200 ml Dioxan löste. Diese Lösung versetzte man mit 130 ml 50-proz. Schwefelsäure und kochte in einer Stickstoffatmosphäre 4 Std. unter Rückfluss. Man kühlte ab, verdünnte mit Wasser und arbeitete wie üblich auf. Es resultierten 157 g eines rotbraunen Öls, dessen Lösung in 1200 ml Essigsäureanhydrid und 600 ml abs. Pyridin sofort 2 Std. auf 80° erhitzt wurde. Nach dem Abkühlen goss man auf Eis, rührte 30 Min. bei 0–10° und arbeitete wie üblich auf, wobei man ein rotbraunes Öl erhielt, das nach Hochvakuumdestillation und Anreiben mit Äthanol 72–78 g (43–46%) farblose Kristalle vom Smp. 119–121° lieferte. Aus Äthanol Smp. 123–124°. UV.-Maxima bei 274 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 56,5$), 281 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 62,5$), 283 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 63,0$). IR.-Spektrum (KBr): 3,08, 4,78 (C \equiv CH), 5,73, 8,35 μ (OAc). NMR.-Spektrum: 145 bis 178/b (2) CH₂-4; 138/s (3) OAc; 136/s (1) C \equiv CH; 126 + 120 + 118/3 CH₃ an Aromat; 100/s (3) CH₃-2.

C₁₇H₂₂O₃ (272,33) Ber. C 74,97 H 7,40% Gef. C 74,74 H 7,31%

6-Acetoxy-2,5,7,8-tetramethyl-2-vinyl-chroman (XII): 10,0 g XI wurden in 100 ml Essigester nach Zusatz von 1,0 g LINDLAR-Katalysator¹⁶⁾ und 0,1 ml Chinolin bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Die Hydrierung war nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff beendet. Man filtrierte vom Katalysator ab, schüttelte mit 1N Schwefelsäure und Wasser aus, trocknete und dampfte das Lösungsmittel ab. Man erhielt 10,0 g eines schwach gelben Öls, das beim Stehen kristallisierte: Smp. 98–99°. Aus Petroläther (Sdp. 60–90°) farblose Kristalle vom Smp. 98,5–99°. UV.-Maxima bei 283 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 69,8$) und 277 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 61,5$). IR.-Spektrum (KBr): 5,77, 8,32 (OAc); 10,04, 11,01 μ (Vinyl). Das NMR.-Spektrum wurde von Herrn Dr. von PLANTA ausgewertet. Das Dreiprotonenspinsystem der Vinylgruppe

($\begin{matrix} & & \text{H}^{\text{B}} \\ & & | \\ & \diagdown & \text{C} = \text{C} \\ & | & / \\ \text{H}^{\text{C}} & & \text{H}^{\text{A}} \end{matrix}$) ist vom ABC-Typ. Die Analyse, die mit einem Elektronenrechner (IBM 1620) ausgeführt wurde, ergab folgende chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten: $\nu_{\text{A}} = 303$ Hz, $\nu_{\text{B}} = 310$ Hz, $\nu_{\text{C}} = 353$ Hz;

$J_{BC} = 17,5$ Hz, $J_{AC} = 10,6$ Hz, $J_{AB} = 1,0$ Hz. Weitere NMR.-Signale: $154/t/J = 7$ Hz (2) CH_2 -4; $138/s$ (3) OAc; $130 + 122 + 118/3$ CH_3 an Aromat; $84/s$ (3) CH_3 -2.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (274,36) Ber. C 74,42 H 8,08% Gef. C 74,45 H 7,93%

6-Acetoxy-2-formyl-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (I). – a) Ozonisierung von XII in Eisessig:

Durch eine Lösung von 8,14 g XII in 200 ml Eisessig wurde bei +6 bis +7° ein Sauerstoff-Ozon-Strom (25,5 mg $\text{O}_3/\text{Min.}$) bis zur Aufnahme von 1 Mol. Ozon geleitet. Man versetzte dann unter Eiskühlung und Rühren mit 380 ml Äther, 8 ml Wasser und portionenweise mit 76 g Zinkstaub und rührte 2 Std. bei Raumtemperatur. Man saugte ab, wusch den Filterkuchen mit Wasser und Äther und extrahierte die Wasserschicht mit Äther. Die Ätherextrakte wurden mit Wasser, verdünnter Sodalösung und schliesslich nochmals mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 8,93 g eines rotbraunen Öls, das an 270 g neutralem Aluminiumoxid (Akt. III) chromatographiert wurde. Petroläther (Sdp. 60–90°)-Benzol-(4:1) und -(1:1) eluierten 3,89 g (48%) farblose Kristalle vom Smp. 84–86°. Aus Petroläther Smp. 89,5–91,5°.

b) Ozonisierung von XII in Essigester: 35,0 g XII wurden in 560 ml Essigester bei –50° bis zur Aufnahme von 1 Mol. Ozon ozonisiert. Nach beendeter Ozonisierung leitete man 5 Min. lang Stickstoff durch die Lösung und versetzte dann unter Rühren mit 250 ml Äther, 125 ml Eisessig, 12,5 ml Wasser und portionenweise mit 52 g Zinkstaub, wobei man die Temperatur des Reaktionsgemisches unter +5° hielt. Man rührte anschliessend noch 3 Std. bei Raumtemperatur und arbeitete wie unter a) beschrieben auf. Es ergaben sich 35,7 g eines hellbraunen Öls, das nach mehrtägigem Aufbewahren im Exsiccator teilweise kristallisierte. Durch Umkristallisieren aus Petroläther (Sdp. 60–90°) erhielt man 16,8 g (48%) farblose Kristalle vom Smp. 84–86°. Aus Petroläther Smp. 90–91°. UV.-Maxima bei 277 $\text{m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 64,0$) und 282 $\text{m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 70,5$); Schultern bei 312 $\text{m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2,6$), 322 $\text{m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2,0$) und 340 $\text{m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 0,8$). IR.-Spektrum (KBr): 3,69, 5,78 (CHO); 5,74, 8,39 μ (OAc). NMR.-Spektrum: $578/d/J = 1$ Hz (1) CHO; $156/t/J = 7$ Hz (2) CH_2 -4; $139/s$ (3) OAc; $132 + 124 + 117,5$ (9) CH_3 an Aromat; $84/s$ (3) CH_3 -2.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (276,34) Ber. C 69,54 H 7,30 O 23,16% Gef. C 69,27 H 7,27 O 22,97%

c) Aus XVI: Die Lösung von 1,1 g XVI, 5 ml Piperidin und 25 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 10 ml abs. Benzol wurde in einer Stickstoffatmosphäre unter Verwendung eines kleinen Wasserabscheiders 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit Benzol verdünnt, mit Wasser neutral gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei man 1,46 g des zähen öligen Enamins XVII erhielt, das im IR.-Spektrum keine Aldehydbande aufwies und das sofort ozonisiert wurde. Man löste das Öl in 50 ml Essigester und ozonisierte bei –60° bis zum Farbumschlag einer nachgeschalteten 5-proz. Kaliumjodidlösung nach gelb. Man versetzte dann die Lösung des Ozonids unter Eiskühlung mit 14 ml Äther, 7 ml Eisessig, 0,7 ml Wasser und portionenweise mit 2,5 g Zinkstaub, wobei man die Temperatur des Reaktionsgemisches unter 5° hielt. Nach 3stdg. Rühren bei Raumtemperatur saugte man ab, spülte mit Wasser und Äther nach und arbeitete wie üblich auf, wobei man 1,1 g eines gelben Öls erhielt, das an neutralem Aluminiumoxid (Akt. III) chromatographiert wurde. Petroläther (Sdp. 60–90°) und Petroläther-Benzol-(4:1) und -(1:1) eluierten 0,32 g (30,5%) farblose Kristalle vom Smp. 82–84°. Aus Petroläther Smp. 89–90°. Das Präparat erwies sich in jeder Hinsicht mit aus XII dargestelltem I identisch (UV.-, IR.- und NMR.-Spektrum, Smp., Misch-Smp., Dünnschichtchromatogramm).

2-(3,3-Diphenyl-3-hydroxy-propyl)-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XIV): Zu einer in der üblichen Weise aus 1,16 g (0,048 Mol) Magnesiumspänen und 6,90 g (0,044 Mol) Brombenzol in 20 ml abs. Äther hergestellten Lösung von Phenylmagnesiumbromid liess man unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre innerhalb von 1 Std. die Lösung von 2,92 g (0,01 Mol) XIII¹⁸) in 60 ml abs. Äther tropfen, wobei ein farbloses Öl ausfiel, das allmählich zu einem Pulver erstarrte. Man erhitzte noch 3 Std. unter Rückfluss, goss das Reaktionsgemisch dann auf ein Gemisch aus 5 g Ammoniumchlorid und 35 g Eis und extrahierte mit Äther. Nach dem Neutralwaschen der Ätherextrakte mit Wasser und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 5,0 g eines schwach gelben Öls, das langsam kristallisierte. Umkristallisation aus Benzol ergab 3,50 g (84%) farblose Kristalle vom Smp. 130–131°. UV.-Maximum bei 290 $\text{m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 71,0$). IR.-Spektrum (KBr): 2,94, 3,08 (OH); 6,19, 6,27, 6,72 (Aromat); 13,27, 14,28 μ (Benzol monosubstituiert); kein Estercarbonyl.

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (416,57) Ber. C 80,73 H 7,74% Gef. C 80,53 H 7,61%

6-Acetoxy-2-(3,3-diphenyl-2-propenyl)-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XV): Man versetzte die Lösung von 14,6 g XIV in 100 ml abs. Benzol mit 200 mg *p*-Toluolsulfonsäure und kochte das Reaktionsgemisch 2 Std. unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen verdünnte man mit 100 ml Benzol und wusch mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels erhielt man 13,9 g eines gelben zähen Öls. Dieses ölige Reaktionsprodukt löste man sofort in 80 ml abs. Pyridin und 80 g Essigsäureanhydrid und bewahrte das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur auf. Man goss dann unter Eiskühlung und Rühren auf 1200 ml Eiswasser, rührte 15 Min. und arbeitete wie üblich auf. Es ergaben sich 14,3 g (93%) eines gelben Öls, das beim Anreiben mit Methanol zu schmierigen Kristallen erstarrte. Aus Methanol 10,2 g farblose Kristalle vom Smp. 103–104,5°. UV.-Maximum bei 250 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 373$). IR.-Spektrum (KBr): 5,73, 8,37 (OAc); 6,29, 6,39 (Aromat); 13,23, 14,28 μ (Benzol monosubstituiert). NMR.-Spektrum: 435/b (10) arom. H; 378/t/J = 7,5 Hz (1) CH-2'; 138–158/b (7) OAc + CH₂-4 + CH₂-1'; 128 + 122 + 116 (9) arom. CH₃; 106/t/J = 7 Hz (2) CH₂-3; 75/s (3) CH₃-2.

C₃₀H₃₂O₃ (440,58) Ber. C 81,70 H 7,32% Gef. C 81,73 H 7,21%

6-Acetoxy-2-formylmethyl-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XVI): Die Lösung von 10,0 g XV in 200 ml Essigester wurde bei –50° bis zur Aufnahme von 1 Mol. Ozon ozonisiert. Die kalte Lösung des Ozonids wurde sofort nach Zusatz von 2,5 g Palladium/Calciumcarbonat-Katalysator (5-proz.) hydriert, bis nach Aufnahme von 75% der theoretischen Menge Wasserstoff die Hydrierung zum Stillstand gekommen war. Man filterte vom Katalysator ab, dampfte ein und erhielt 11,03 g eines gelben Öls, das an 300 g neutralem Aluminiumoxid (Akt. III) chromatographiert wurde. Mit Petroläther (Sdp. 60–90°) eluierte man zuerst das als Nebenprodukt entstehende Benzophenon und anschliessend mit Petroläther-Benzol-(4:1) 2,70 g (41%) XVI in Form farbloser Kristalle vom Smp. 56,5–61,5°. Aus Cyclohexan Smp. 63–64,5°. UV.-Maxima bei 283 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 64,0$) und 276 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 57,4$). IR.-Spektrum (KBr): 3,66, 5,87 (CHO); 5,73, 8,27 μ (OAc). NMR.-Spektrum: 597/t/J = 3 Hz (1) CHO; 250–270/b (4) CH₂-4 und CH₂ α zu CHO; 139/s (3) OAc; 125 + 122 + 120 (9) arom. CH₃; 84/s (3) CH₃-2.

C₁₇H₂₂O₄ (290,37) Ber. C 70,32 H 7,64% Gef. C 70,18 H 7,54%

2-Carboxyäthynyl-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XVIII): In einem 2-Liter-Vierhalskolben liess man zu 8,6 g (0,354 Mol) Magnesium in 50 ml reinem, abs. Tetrahydrofuran unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre bei 0–5° innerhalb von 30 Min. 38,5 g (0,354 Mol.) Äthylbromid und anschliessend 200 ml abs. Tetrahydrofuran innerhalb von 40 Min. tropfen. Zu der so hergestellten Lösung von Äthylmagnesiumbromid fügte man tropfenweise bei 15–20° innerhalb von 30–40 Min. die Lösung von 24,0 g (0,0882 Mol) 6-Acetoxy-2-äthynyl-2,5,7,8-tetramethylchroman (XII) in 200 ml abs. Tetrahydrofuran, versetzte zur Vermeidung von Schmierbildung mit 70 ml Methylchlorid und erhitze schliesslich 1 Std. unter Rückfluss. Man kühlte auf Raumtemperatur ab und füllte den Kolben vorsichtig portionenweise mit Kohlensäureschnee. Nach dem Aufbewahren über Nacht goss man die gelbe Suspension auf Ammoniumchlorid und Eis, verdünnte mit Äther, säuerte mit 3N HCl an und wusch mit Wasser. Die organische Phase extrahierte man dann mit verdünnter Sodalösung, säuerte die vereinigten alkalischen Extrakte nach Zusatz von Eis mit 3N HCl an, extrahierte mit Äther und dampfte im Vakuum ein. Es ergaben sich 22,7 g (94%) rohes XVIII, das man 2mal aus 500 ml Wasser unter Zusatz von 50 ml Äthanol und Norit umkristallisierte. Man erhielt 18–19 g (74,5–78,5%) XVIII vom Smp. 188–189°. Zur Analyse kristallisierte man aus Methanol-Wasser-(1:1) um. Farblose Kristalle vom Smp. 195–196° (Zers.). UV.-Maximum bei 289 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 106$). IR.-Spektrum (KBr): 2,95 (OH), 3,83, 5,92 (COOH), 4,51 μ (C \equiv C).

C₁₆H₁₈O₄ (274,30) Ber. C 70,05 H 6,61 O 23,33% Gef. C 70,02 H 6,70 O 22,94%

Trennung von 2-Carboxyäthynyl-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XVIII) in optische Antipoden. – R(-)-2-Carboxyäthynyl-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XVIII): Man löste 110,5 g *rac.*-XVIII unter Erwärmen in 245 ml abs. Methanol, gab auf 1mal 130 g Chinin zu und verdünnte die heisse klare Lösung vorsichtig mit 500 ml abs. Äther. Nach 16stdg. Aufbewahren bei 0° waren 74,7 g farbloses Chininsalz auskristallisiert. Man saugte ab, wusch mit wenig eiskaltem Methanol-Äther-(1:2) und trocknete zunächst an der Luft und dann im Exsiccator. Zum Umkristallisieren löste man unter Erwärmen in 106 ml abs. Methanol und versetzte vorsichtig mit

425 ml abs. Äther. Wiederholung der Operation lieferte 53,45 g reines Chininsalz von *R*-(-)-XVIII vom Smp. 149–150° (Zers.); $[\alpha]_D^{25} = -90,6^\circ$ ($c = 1,02$ in Methanol). Zur Gewinnung von *R*-(-)-XVIII zerlegte man das Salz unter schwachem Erwärmen mit einem Gemisch aus 350 ml 1*N* Salzsäure, 300 ml Äther und 50 ml Essigester, trennte die klaren Schichten und extrahierte die wässrig-salzsäure Phase mit Äther. Die vereinigten organischen Phasen wurden mehrmals mit 1*N* Salzsäure ausgeschüttelt und schliesslich mit Wasser neutral gewaschen. Die nach dem Trocknen und Eindampfen erhaltenen 22,75 g farblosen Kristalle löste man zum Umkristallisieren in 120 ml Methanol, erhitzte zum Sieden und versetzte mit 50 ml siedendem Wasser. Es kristallisierten 21,5 g reines *R*-(-)-XVIII vom Smp. 205–207° (Zers.) aus, das im UV.- und IR.-Spektrum mit *rac*-XVIII identisch war. Rotationsdispersions-Spektrum (in Methanol): $[\alpha]_{700} = -15,3^\circ$, $[\alpha]_{589} = -23,7^\circ$, $[\alpha]_{500} = -44,6^\circ$, $[\alpha]_{400} = -130,4^\circ$, $[\alpha]_{380} = -274^\circ$ ($c = 1,545$; $l = 1$); $[\alpha]_{305} = -1420^\circ$ Tal ($c = 1,545 \cdot 10^{-2}$; $l = 0,1$); $[\alpha]_{297} = 0^\circ$, $[\alpha]_{280} = +1950^\circ$ Gipfel, $[\alpha]_{264} = 0^\circ$, $[\alpha]_{250} = -1170^\circ$ ($c = 7,72 \cdot 10^{-3}$; $l = 0,1$).

S-(+)-2-Carboxyäthynyl-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XVIII): Die nach Abtrennung des Chininsalzes von *R*-(-)-XVIII verbliebene Mutterlauge versetzte man mit 500 ml Äther und 550 ml 1*N* Salzsäure, schüttelte durch und extrahierte die wässrige Schicht mit Äther. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mehrmals mit 1*N* Salzsäure ausgeschüttelt und schliesslich mit Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers erhielt man 74,85 g rohes *S*-(+)-XVIII, das 3mal aus Methanol-Wasser-(2,3:1) umkristallisiert wurde: 31,15 g reines *S*-(+)-XVIII vom Smp. 205–207° (Zers.). Nach UV.- und IR.-Spektrum identisch mit *rac*-XVIII. Rotationsdispersions-Spektrum (in Methanol): $[\alpha]_{700} = +13,9^\circ$, $[\alpha]_{589} = +24,1^\circ$, $[\alpha]_{500} = +43,7^\circ$ ($c = 1,65$; $l = 1$); $[\alpha]_{400} = +130^\circ$ ($c = 1,65$; $l = 0,1$); $[\alpha]_{315} = +1130^\circ$, $[\alpha]_{305} = +1300^\circ$ Gipfel ($c = 1,65 \cdot 10^{-2}$; $l = 0,1$); $[\alpha]_{297} = 0^\circ$, $[\alpha]_{280} = -1950^\circ$ Tal, $[\alpha]_{264} = 0^\circ$, $[\alpha]_{250} = +1040^\circ$ ($c = 7,7 \cdot 10^{-3}$; $l = 0,1$); (in Dioxan): $[\alpha]_{700} = +17,5^\circ$, $[\alpha]_{589} = +28,9^\circ$ ($c = 1,57$; $l = 1$); $[\alpha]_{500} = +52,2^\circ$, $[\alpha]_{400} = +147^\circ$, $[\alpha]_{340} = +538^\circ$ ($c = 1,57$; $l = 0,1$); $[\alpha]_{310} = +1800^\circ$ Gipfel ($c = 1,57 \cdot 10^{-2}$; $l = 0,1$); $[\alpha]_{300} = 0^\circ$, $[\alpha]_{285} = -2300^\circ$ Tal, $[\alpha]_{260} = 0^\circ$, $[\alpha]_{250} = +1000^\circ$ ($c = 7,85 \cdot 10^{-3}$; $l = 0,1$).

S-(-)-2-Carboxyvinyl-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XIX): Man versetzte die Lösung von 53,0 g *S*-(+)-XVIII in 1700 ml Essigester mit 10 g LINDLAR-Katalysator und 1 ml Chinolin und schüttelte bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in einer Wasserstoffatmosphäre. Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff war die Hydrierung beendet. Man saugte vom Katalysator ab, wusch mit 1*N* Schwefelsäure und Wasser neutral und entfernte nach dem Trocknen mit Natriumsulfat das Lösungsmittel im Vakuum. Es resultierten 52,5 g (98,3%) eines hellbraunen zähen Öls, das beim Anreiben mit Cyclohexan zu Kristallen vom Smp. 115–118° erstarrte, die sofort weiterverarbeitet wurden. Aus Benzol erhielt man farblose Kristalle vom Smp. 121,5–122,5°. UV.-Maximum bei 291 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 113$). IR.-Spektrum (KBr): 2,97 (OH); 5,92 (COOH konj.); 6,19 μ (Aromat und C=C).

$C_{16}H_{20}O_4$ (276,34) Ber. C 69,54 H 7,30 O 23,16% Gef. C 69,68 H 7,21 O 22,97%

R-(+)-2-Carboxyvinyl-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XIX): Die analog durchgeführte Hydrierung von 55,0 g *R*-(-)-XVIII lieferte 54,6 g (98,7%) farblose Kristalle vom Smp. 115–118°. Aus Benzol Smp. 121,0–122,0°. *R*-(+)-XIX erwies sich im UV.- und IR.-Spektrum mit *S*-(-)-XIX identisch. Rotationsdispersions-Spektrum (in Methanol): $[\alpha]_{700} = +106^\circ$, $[\alpha]_{589} = +152,5^\circ$, $[\alpha]_{500} = +227^\circ$, $[\alpha]_{400} = +407^\circ$ ($c = 1,066$; $l = 1$); $[\alpha]_{350} = +563^\circ$ ($c = 0,1066$; $l = 0,1$); $[\alpha]_{290} = +2800^\circ$, $[\alpha]_{280} = +4000^\circ$ Gipfel, $[\alpha]_{270} = +3200^\circ$ Tal, $[\alpha]_{260} = +3400^\circ$, $[\alpha]_{250} = +4600^\circ$ ($c = 5,033 \cdot 10^{-3}$; $l = 0,1$).

S-(-)-6-Acetoxy-2-carbomethoxyvinyl-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XX): Man versetzte die Lösung von 50,0 g *S*-(-)-XIX in 300 ml trockenem Äthylenchlorid und 70 ml abs. Methanol unter Umschütteln mit 2,0 ml konzentrierter Schwefelsäure und kochte 3 Std. unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen goss man auf Eis und extrahierte mit Äther. Die Ätherextrakte wurden mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei man 54,5 g eines gelben Öls erhielt, das in 200 ml Pyridin und 160 ml Essigsäureanhydrid gelöst wurde. Nach 16stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur arbeitete man wie üblich auf. Es resultierten 57,2 g (95%) farblose Kristalle vom Smp. 99–101°, die ohne Reinigung weiter verarbeitet wurden. Durch Umkristallisieren aus Methanol-Wasser erhielt man farblose Nadeln vom Smp. 108–109°. UV.-Maxima bei 284 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 62,5$) und 277 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 55,2$) (Schulter). IR.-Spektrum (KBr): 5,77, 8,23 (OAc); 5,85 (COOCH₃)

konj.); 6,13 μ (C=C). NMR.-Spektrum: 373 und 342/2 δ /J = 13 Hz (2) CH=CH; 222/s (3) COOCH₃; 138/s (3) OAc; 127+121+117 (9) arom. CH₃; 97/s (3) CH₃-2. Rotationsdispersions-Spektrum (in Methanol): $[\alpha]_{700} = -103^\circ$, $[\alpha]_{589} = -145^\circ$, $[\alpha]_{500} = -218^\circ$, $[\alpha]_{400} = -404^\circ$ ($c = 1,05$; $l = 1$); $[\alpha]_{320} = -800^\circ$, $[\alpha]_{310} = -950^\circ$, $[\alpha]_{300} = -1240^\circ$, $[\alpha]_{290} = -2100^\circ$, $[\alpha]_{280} = -2100^\circ$, $[\alpha]_{270} = -2200^\circ$, $[\alpha]_{250} = -3050^\circ$, $[\alpha]_{250} = -4300^\circ$ ($c = 1,05 \cdot 10^{-2}$; $l = 0,1$).

C₁₉H₂₄O₅ (332,40) Ber. C 68,65 H 7,28 O 24,07% Gef. C 68,69 H 7,37 O 24,29%

R-(+)-6-Acetoxy-2-carbomethoxyvinyl-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XX): 53,7 g R-(+)-XIX lieferten in genau gleicher Weise 62,5 g (97%) R-(+)-XX vom Smp. 96–102°. Aus Methanol-Wasser farblose Nadeln vom Smp. 108,5–109,5°. Mit denjenigen von S-(–)-XX identische UV-, IR- und NMR.-Spektren. Rotationsdispersions-Spektrum (in Methanol): $[\alpha]_{700} = +100^\circ$, $[\alpha]_{589} = +142,5^\circ$, $[\alpha]_{500} = +215^\circ$, $[\alpha]_{400} = +399^\circ$ ($c = 1,01$; $l = 1$); $[\alpha]_{320} = +790^\circ$, $[\alpha]_{310} = +990^\circ$, $[\alpha]_{300} = +1285^\circ$, $[\alpha]_{280} = +2280^\circ$, $[\alpha]_{270} = +2300^\circ$, $[\alpha]_{260} = +2970^\circ$, $[\alpha]_{250} = +4450^\circ$ ($c = 1,01 \cdot 10^{-2}$; $l = 0,1$).

S-(+)-6-Acetoxy-2-formyl-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (I): Durch eine Lösung von 56,2 g rohes S-(–)-XX in 1000 ml trockenem Essigester wurde während 2½ Std. bei –50° ein trockener Sauerstoff-Ozon-Strom (65,8 mg O₃/Min.) geleitet. Man ozonisierte ca. 30 Min. (25%) länger als theoretisch erforderlich, da das Ozon nicht quantitativ absorbiert wurde. Man versetzte dann die kalte Lösung unter Rühren im Eisbad mit 625 ml Eisessig, 1250 ml Äther, 62,5 ml Wasser und vorsichtig portionenweise mit 250 g Zinkstaub, wobei man die Temperatur unter +10° hielt, und rührte anschliessend noch 2 Std. unter Eiskühlung. Man saugte ab, wusch den Filterkuchen mit Äther und Wasser aus und extrahierte das Filtrat mit Äther. Nach dem Neutralwaschen mit Wasser, Trocknen und Abdampfen des Äthers im Vakuum, erhielt man 37,3 g eines gelben Öls, das an 850 g neutralem Aluminiumoxid (Akt. III) chromatographiert wurde. Petroläther (Sdp. 60–90°) eluierte zunächst 11,50 g unverändertes Ausgangsprodukt. Mit Petroläther-Benzol-(4:1) und -(1:1) erhielt man anschliessend 10,21 g farblose Kristalle vom Smp. 74–78°. 2malige Umkristallisation aus Petroläther (Sdp. 60–90°) lieferte 8,16 g (17,5%) S-(+)-I vom Smp. 79,5–80,5°. – Die 11,50 g unverändertes Ausgangsprodukt wurden noch einmal ozonisiert, wobei man nach Chromatographie und Umkristallisation zusätzlich 1,58 g S-(+)-I vom Smp. 79,5–80,5° gewinnen konnte. Die Gesamtausbeute an optisch reinem S-(+)-I betrug demnach 9,74 g (20,9%). – Die UV-, IR- und NMR.-Spektren von S-(+)-I, R-(–)-I und rac.-I waren identisch; auch zeigten die Substanzen im Dünnschichtchromatogramm gleiche Rf-Werte (Laufmittel: PAe-Ae-(1:1)). Rotationsdispersions-Spektrum (in n-Octan): $[\alpha]_{700} = +2,8^\circ$, $[\alpha]_{589} = +14,4^\circ$, $[\alpha]_{500} = +57,6^\circ$, $[\alpha]_{400} = +394^\circ$ ($c = 1,50$; $l = 1$); $[\alpha]_{343} = +4520^\circ$ Gipfel, $[\alpha]_{334} = +2730^\circ$ Tal, $[\alpha]_{330} = +3200^\circ$ Gipfel, $[\alpha]_{324} = 0^\circ$, $[\alpha]_{320} = -1060^\circ$ Schulter, $[\alpha]_{310} = -5500^\circ$ Schulter, $[\alpha]_{300} = -9680^\circ$ Schulter ($c = 0,15$; $l = 0,1$); $[\alpha]_{289} = -15600^\circ$ Tal, $[\alpha]_{270} = -2530^\circ$ Gipfel, $[\alpha]_{258} = -4100^\circ$ Tal, $[\alpha]_{250} = -1750^\circ$ ($c = 7,5 \cdot 10^{-3}$; $l = 0,1$); (in Dioxan): $[\alpha]_{700} = -6,4^\circ$, $[\alpha]_{592} = 0^\circ$, $[\alpha]_{589} = +0,5^\circ$, $[\alpha]_{500} = +33,6^\circ$, $[\alpha]_{400} = +325^\circ$ ($c = 1,54$; $l = 1$); $[\alpha]_{342} = +3930^\circ$ Gipfel, $[\alpha]_{333} = +2840^\circ$ Schulter, $[\alpha]_{323} = 0^\circ$ ($c = 0,154$; $l = 0,1$); $[\alpha]_{290} = -13650^\circ$ Tal, $[\alpha]_{272} = -2080^\circ$ Gipfel, $[\alpha]_{259} = -3640^\circ$ Tal, $[\alpha]_{250} = -1700^\circ$ ($c = 7,7 \cdot 10^{-3}$; $l = 0,1$).

R-(–)-6-Acetoxy-2-formyl-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (I): 10,56 g rohes R-(+)-XX ergaben bei gleicher Behandlung wie für S-(–)-XX angegeben nach Chromatographie des rohen Ozonisierungsproduktes 2,0 g farblose Kristalle vom Smp. 72,5–75,5°. 2malige Umkristallisation aus Petroläther (Sdp. 60–90°) lieferte 1,57 g (17,8%) optisch reines R-(–)-I vom Smp. 79,5–80,5°. Rotationsdispersions-Spektrum (in n-Octan): $[\alpha]_{700} = -2,95^\circ$, $[\alpha]_{589} = -14,4^\circ$, $[\alpha]_{500} = -58,2^\circ$ ($c = 1,46$; $l = 1$); $[\alpha]_{400} = -393^\circ$ ($c = 1,46$; $l = 0,1$); $[\alpha]_{343} = -4720^\circ$ Tal, $[\alpha]_{334} = -2670^\circ$ Gipfel, $[\alpha]_{330} = -3290^\circ$ Tal, $[\alpha]_{324} = 0^\circ$, $[\alpha]_{320} = +1300^\circ$ Schulter, $[\alpha]_{310} = +5480^\circ$ Schulter, $[\alpha]_{300} = +9800^\circ$ Schulter, $[\alpha]_{289} = +15800^\circ$ Gipfel, $[\alpha]_{270} = +2470^\circ$ Tal, $[\alpha]_{258} = +4250^\circ$ Gipfel, $[\alpha]_{250} = +2460^\circ$ ($c = 1,46 \cdot 10^{-2}$; $l = 0,1$).

R-(+)-2-(2-Carboxyäthyl)-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XXII): Die Lösung von 2,0 g R-(–)-2-Carboxyäthyl-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XVIII) in 120 ml Feinsprit wurde mit 200 mg vorhydriertem Platinoxid bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis nach Aufnahme von 2 Mol. H₂ die Hydrierung beendet war. Man filtrierte vom Katalysator ab und dampfte im Vakuum ein, wobei man 2,0 g schwach braune Kristalle vom Smp. 154–156° erhielt. Aus Essigester farblose Blättchen vom Smp. 161–162°. UV.-Maximum bei 291 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 113$), identisch mit UV.-Spektrum von authentischem¹⁸⁾

rac.-XXII. IR.-Spektrum (KBr): 2,89 (OH); 5,92 μ (COOH), identisch mit IR.-Spektrum von authentischem¹⁹⁾ *rac.*-XXII. Rotationsdispersions-Spektrum (in Methanol): $[\alpha]_{700} = +2,5^\circ$, $[\alpha]_{589} = +4,0^\circ$, $[\alpha]_{500} = +6,4^\circ$, $[\alpha]_{400} = +12,2^\circ$, $[\alpha]_{330} = +32,3^\circ$ ($c = 2,008$; $l = 1$); $[\alpha]_{320} = +50^\circ$, $[\alpha]_{310} = +94,5^\circ$ ($c = 0,20$; $l = 0,1$).

Dehydratisierung von natürlichem Phytol (VI): Man versetzte die Lösung von 120 g natürlichem Phytol²¹⁾ ($\alpha_D^{25} = +0,07^\circ$) in 800 ml abs. Benzol mit 100 g Phtalsäureanhydrid und 2 g *p*-Toluolsulfonsäure und kochte 20 Std. unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen saugte man ab, wusch den Filterkuchen mit Benzol aus und schüttelte das Filtrat mehrmals mit 1N NaOH und Wasser durch. Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum bei 40–50° lieferten 123,5 g eines dunkelbraunen Öls, das an 1250 g Kieselgel (MERCK, 0,2–0,5 mm) chromatographiert wurde. Petroläther (Sdp. 60–90°) eluierte 109,0 g (97%) eines schwach gelben Öls, dessen Destillation mit einer VIGREUX-Kolonne 90,5 g farbloses Phytadiengemisch vom Sdp. 104–106°/0,02 Torr ergab. UV.-Maximum bei 235 m μ ($\log \epsilon = 4,41$). IR.-Spektrum (flüssig): 6,08 (C=C), 10,46 μ (*trans*-CH=CH-), keine für eine Vinyl- oder >C=CH₂-Gruppierung charakteristische Banden. Rotationsdispersions-Spektrum (unverdünnt; $l = 1$): $\alpha_{700} = -4,06^\circ$, $\alpha_{589} = -5,98^\circ$, $\alpha_{500} = -9,16^\circ$, $\alpha_{400} = -18,02^\circ$, $\alpha_{370} = -23,6^\circ$. Gas-Chromatogramm ($t = 160^\circ$, Strömungsgeschwindigkeit 40 ml/Min.): Vier scharfe Banden mit $R_t = 20,7$ Min. (8%), 23,8 Min. (20%), 27,5 Min. (47%) und 32,7 Min. (25%). Im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: PAe-Ae-(4:1)) beobachtete man keine Auftrennung des Gemisches.

C₂₀H₃₈ (278,52) Ber. C 86,25 H 13,75% Gef. C 86,47 H 13,72%

(3R,7R)-3,7,11-Trimethyldodecanal (C₁₅-Aldehyd) (XXV) und (2R,6R)-2,6,10-Trimethylundecanal (C₁₄-Aldehyd) (XXVI): 70,0 g des Phytadiengemisches in 500 ml trockenem Methylenchlorid ozonisierte man bei –50° bis zur Aufnahme von 2 Mol. Ozon. Man versetzte dann die kalte Lösung unter Rühren mit 500 ml Äther, 250 ml Eisessig, 25 ml Wasser und portionenweise vorsichtig mit 100 g Zinkstaub, wobei man die Temperatur des Reaktionsgemisches unter 10° hielt. Man rührte anschliessend 16 Std. bei Raumtemperatur, saugte dann ab und wusch den Filterkuchen mit Wasser und Äther. Man verdünnte dann mit Wasser und extrahierte mit Äther. Nach mehrmaligem Waschen der Ätherextrakte mit Wasser, Trocknen und Eindampfen erhielt man 59,0 g eines hellgelben Öls, in welchem auf Grund der Analyse des Gas-Chromatogramms ($t = 150^\circ$) und des NMR.-Spektrums die Aldehyde XXV ($R_t = 17,3$ Min.) und XXVI ($R_t = 10,8$ Min.) im Verhältnis 1:1,6 enthalten waren. Das Gemisch wurde zuerst wie üblich destilliert, wobei man 45,2 g eines farblosen Öls vom Sdp. 84,5–110°/0,25 Torr erhielt. Die Reindarstellung von XXV und XXVI gelang durch darauf folgende fraktionierte Destillation mit Hilfe einer Drehbandkolonne (PODBIELNIAK-Mini-Cal, Durchmesser 5 mm, Länge 60 cm).

Das Ergebnis dieser von Dr. L. CHOPARD-DIT-JEAN ausgeführten Destillation ist aus Tabelle 2 ersichtlich. Die Zusammensetzung der einzelnen Fraktionen wurde gas-chromatographisch bei 150° ermittelt. Die Retentionszeit betrug für XXV 10,8 Min., für XXVI 17,3 Min. Zur Destillation eingesetzt: 42,7 g.

Tabelle 2. *Fraktionierte Destillation des Gemisches XXV + XXVI*

Fraktion	Sdp. bei 0,4 Torr	XXV	XXVI	Verunreinigungen	
1	5,3 g	30–45°	2,5%	75,5%	22 %
2	12,1 g	45–49°	2 %	95,5%	2,5%
3	3,0 g	49–53°	37 %	61,5%	1,5%
4	4,1 g	53–60°	95,5%	2 %	2,5%
5	1,8 g	60°	97,5%	2 %	0,5%

C₁₅-Aldehyd XXV (Fraktion 5): IR.-Spektrum (flüssig): 3,69 und 5,81 μ (CHO). NMR.-Spektrum: 586/ t / $J = 2$ Hz (1) CHO; 136/ b (2) CH₂-2. Rotationsdispersions-Spektrum (Octan): $[\alpha]_{700} = +5,4^\circ$, $[\alpha]_{589} = +8,6^\circ$, $[\alpha]_{500} = +14,0^\circ$, $[\alpha]_{400} = +38,6^\circ$, $[\alpha]_{340} = +171^\circ$ ($c = 1,075$; $l = 1$); $[\alpha]_{332} = +194^\circ$ Gipfel, $[\alpha]_{328} = +162$ Tal, $[\alpha]_{321} = +206^\circ$ Gipfel, $[\alpha]_{303} = 0^\circ$, $[\alpha]_{275} = -175^\circ$ Tal, $[\alpha]_{250} = -93^\circ$ ($c = 0,5375$; $l = 0,1$).

²¹⁾ Handelsprodukt der Firma KEYSTONE CHEMURGIG CORPORATION, Bethlehem, USA.

Im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: PAe-Ae-(1:1)) zeigten XXV und XXVI sehr ähnliche Rf-Werte. XXV und XXVI werden an der Luft rasch verändert; wahrscheinlich findet Oxydation zu den entsprechenden Carbonsäuren statt.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Smp. 54,5–55,5° (aus Äther-Methanol). NMR.-Spektrum: 662/b (1) NH; 545/d/J = 2,5 Hz, 503 + 493/2 d/J = 2,5 Hz, 475/d/J = 9,5 Hz (3) arom. H; 454/t/J = 6 Hz (1) CH-1; 142/b (2) CH₂-2.

C₂₁H₃₄O₄N₄ (406,53) Ber. C 62,05 H 8,43 N 13,78% Gef. C 62,32 H 8,44 N 13,72%

C₁₄-Aldehyd XXVI (Fraktion 2): IR.-Spektrum (flüssig): 3,70 und 5,82 μ (CHO). NMR.-Spektrum: 577/d/J = 2 Hz (1) CHO; 138/b (1) CH-2. Rotationsdispersions-Spektrum (Octan)²⁷: [α]₇₀₀ = -5,0°, [α]₅₈₉ = -7,83°, [α]₅₀₀ = -13,1° (c = 1,20; l = 1); [α]₃₂₅ = -165° Tal, [α]₃₁₉ = -150° Gipfel, [α]₃₁₅ = -167° Tal, [α]₂₉₉ = 0°, [α]₂₇₃ = +152° Gipfel, [α]₂₅₀ = +83° (c = 0,60; l = 0,1).

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Smp. 62,5–64° (aus Äther-Methanol). NMR.-Spektrum: 658/b (1) NH; 546/d/J = 2,5 Hz, 503 + 493/2 d/J = 2,5 Hz, 475/d/J = 9,5 Hz (3) arom. H; 155/b (1) CH-2.

C₂₀H₃₂O₄N₄ (392,51) Ber. C 61,20 H 8,22 N 14,27% Gef. C 60,99 H 8,18 N 14,33%

(3R,7R)-Hexahydrofarnesol (XXVII).-a) Aus (3R,7R)-XXV: Zu einer Suspension von 1,65 g Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml abs. Äther liess man unter Rühren innerhalb von 15 Min. die Lösung von 9,54 g (3R,7R)-XXV in 130 ml abs. Äther tropfen und kochte anschliessend 1 Std. unter Rückfluss. Man hydrolysierte dann unter Eiskühlung mit feuchtem Äther und säuerte mit 1N Schwefelsäure an. Die übliche Aufarbeitung ergab 9,54 g (99%) eines schwach gelben Öls, das ohne Reinigung weiter verarbeitet wurde. Die IR.- und NMR.-Spektren von (3R,7R)-XXVII und rac.-XXVII²⁴) waren deckungsgleich. Ferner verhielten sich beide Substanzen im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: PAe-Ae-(4:1)) gleich. NMR.-Spektrum (CCl₄): 214/t/J = 6 Hz (2) CH₂-1; 154/s (1) OH. Rotationsdispersions-Spektrum (in Octan): [α]₇₀₀ = +2,8°, [α]₅₈₉ = +4,0°, [α]₅₀₀ = +5,4°, [α]₄₀₀ = +9,5° (c = 0,997; l = 1); [α]₃₀₀ = +20,0°, [α]₂₅₅ = +35,0° (c = 0,997; l = 0,1).

b) Aus (3R,7R)-XXX: Zu einer Suspension von 500 mg Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml abs. Äther liess man unter Rühren bei 0–5° innerhalb von 5 Min. die Lösung von 905 mg (3R,7R)-XXX in 10 ml abs. Äther tropfen und kochte anschliessend 2 Std. unter Rückfluss. Man hydrolysierte dann unter Eiskühlung mit feuchtem Äther, säuerte mit 3N Schwefelsäure an und arbeitete wie üblich auf. Man erhielt 790 mg eines schwach braunen Öls, dessen Destillation im Kragenkölbchen (Ölbadtemperatur 100–110°/0,01 Torr) 623 mg (77,5%) eines farblosen Öls lieferte, das sich mit aus (3R,7R)-XXV durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid dargestelltem (3R,7R)-XXVII identisch erwies (IR.-, NMR.-, Rotationsdispersions-Spektren, Dünnschichtchromatogramm). Rotationsdispersions-Spektrum (in Octan): [α]₇₀₀ = +3,8°, [α]₅₈₉ = +4,7°, [α]₅₀₀ = +6,1°, [α]₄₀₀ = +10,0° (c = 1,08; l = 1); [α]₃₂₀ = +17,1° (c = 1,08; l = 0,1).

(3R,7R)-3,7,11-Trimethyl-laurinsäure-methylester (XXX): Die Lösung von 2,0 g C₁₅-Aldehyd [(3R,7R)-XXV] in 120 ml Äthanol versetzte man auf einmal mit einer Lösung von 17 g Silbernitrat in 100 ml Wasser, liess dann unter Rühren innerhalb von 15 Min. 55 ml 2N Natronlauge zutropfen und rührte anschliessend noch 1½ Std. bei Raumtemperatur. Man saugte ab, wusch den Filterkuchen mit Wasser und Äther aus, säuerte das Filtrat mit 3N Schwefelsäure an und extrahierte mit Äther. Der Filterkuchen wurde zusammen mit 50 ml 2N Salzsäure 30 Min. auf dem Dampfbad erhitzt, die Suspension abgesaugt und das Filtrat mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit Wasser neutral gewaschen und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 1,62 g eines hellbraunen Öls, das in 1N Natronlauge unter Zusatz von wenig Äthanol gelöst wurde. Nach Extraktion mit Äther säuerte man die alkoholische wässrige Lösung mit 3N Schwefelsäure an und extrahierte erneut mit Äther. Eindampfen im Vakuum ergab 1,32 g eines hellbraunen Öls, dessen Lösung in einem Gemisch aus 20 ml Äthylchlorid, 6,5 ml abs. Methanol und 0,2 ml konz. Schwefelsäure 4 Std. unter Rückfluss gekocht wurde. Man kühlte ab, versetzte mit Eiswasser und arbeitete wie üblich auf, wobei man 1,36 g eines hellbraunen Öls erhielt, das im Kragenkölbchen (Ölbadtemperatur 115–125°/0,03 Torr) destilliert wurde: 1,06 g (47%) eines farblosen Öls, das auf Grund der gas-chromatographischen Analyse 88% C₁₅-Ester XXX enthielt, und das durch gas-chromatographische Trennung im präparativen Maßstab gereinigt wurde. IR.-Spektrum (flüssig): 5,77 μ (COOCH₃). NMR.-Spektrum: 220/s (3) COOCH₃; 125–150/b (2) CH₂-2. Rotationsdispersions-Spektrum (Octan): [α]₇₀₀ = +2,3°, [α]₅₈₉ = +3,6°, [α]₅₀₀ = +5,0°, [α]₄₀₀ = +8,75° (c = 1,29;

$z = 1$); $[\alpha]_{300} = +21,75^\circ$ ($c = 1,29$; $l = 0,1$). Nach dem Gas-Chromatogramm ($t = 160^\circ$, $R_t = 16,0$ Min.) enthielt die Substanz 2% Verunreinigungen.

$C_{16}H_{32}O_2$ (256,44) Ber. C 74,94 H 12,58 O 12,48% Gef. C 75,25 H 12,45 O 12,75%

(3R,7R)-Hexahydrofarnesylbromid (XXVIII). – a) Aus (3R,7R)-XXVII mit HBr: In 10,0 g (3R,7R)-XXVII wurde innerhalb von 4 Std. unter Rühren bei 130–140° in kräftigem Strom trockener Bromwasserstoff eingeleitet. Man kühlte ab, löste in 50 ml Petroläther (Sdp. 40–45°), wusch die Lösung mit Wasser und verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral und filtrierte durch Aluminiumoxid (Akt. III), wobei man nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum 11,7 g eines farblosen Öls erhielt, das nach dem Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: PAe-Ae-[1:1]) nur Spuren des Ausgangsproduktes enthielt. Nach Destillation resultierten 10,9 g (85,5%) (3R,7R)-XXVIII vom Sdp. 108–109°/0,4 Torr.

b) Aus (3R,7R)-XXVII mit PBr_3 : Zu einer Lösung von 9,0 g (3R,7R)-XXVII in 60 ml Petroläther (Sdp. 80–105°) liess man unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre bei +5° die Lösung von 11,9 g Phosphortribromid in 60 ml Petroläther innerhalb von 45 Min. tropfen. Man bewahrte dann das Reaktionsgemisch 16 Std. bei Raumtemperatur auf und erhitze anschliessend noch 4 Std. auf 85°. Zur Aufarbeitung kühlte man im Eisbad ab und versetzte vorsichtig unter Rühren mit 25 ml Wasser, wobei man die Temperatur der Lösung unter 10–12° hielt, und extrahierte mit Äther. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es resultierten 11,7 g eines hellgelben Öls, dessen Destillation (Sdp. 97–99°/0,25 Torr) 4,82 g (42%) farbloses (3R,7R)-XXVIII lieferte.

Das IR.-Spektrum (flüssig) und das NMR.-Spektrum von (3R,7R)-XXVIII und von racemischem XXVIII waren deckungsgleich. Im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: PAe-Ae-[4:1]) zeigten beide Substanzen gleiche Rf-Werte. NMR.-Spektrum (CS_2): 201/1/1 = 7 Hz (2) CH_2Br . Rotationsdispersions-Spektrum (in Octan): $[\alpha]_{700} = -2,5^\circ$, $[\alpha]_{589} = -3,8^\circ$, $[\alpha]_{500} = -5,1^\circ$, $[\alpha]_{400} = -9,4^\circ$ ($c = 0,692$; $l = 1$); $[\alpha]_{300} = -23,0^\circ$, $[\alpha]_{255} = -43^\circ$ ($c = 0,692$; $l = 0,1$).

Racemisches Hexahydrofarnesylbromid (XXVIII). – a) Aus rac.-XXVII mit HBr: Völlig analog wurden aus 5,0 g totalsynthetischem XXVII 5,2 g (81,5%) rac.-XXVIII dargestellt, das sich im IR.- und NMR.-Spektrum sowie im Dünnschichtchromatogramm mit (3R,7R)-XXVIII als identisch erwies.

b) Aus rac.-XXVII mit PBr_3 : Die analoge Umsetzung von 14,0 g rac.-XXVII mit 15 g Phosphortribromid lieferte nach Destillation des rohen Reaktionsproduktes 7,8 g (43,7%) rac.-XXVIII vom Sdp. 93–95°/0,07 Torr, das mit dem nach a) dargestellten XXVIII identisch war.

(3R,7R)-Hexahydrofarnesyl-triphenylphosphoniumbromid (II): Man erhitze das Gemisch aus 4,54 g (0,0156 Mol) (3R,7R)-XXVIII und 4,09 g (0,0156 Mol) Triphenylphosphin in einer Stickstoffatmosphäre 7 Std. auf 200°. Nach dem Abkühlen rieb man mit über Lithiumaluminiumhydrid destilliertem Äther an und zentrifugierte die entstehende breiige Kristallsuspension. Man dekantierte den Äther ab und wiederholte die Operation bis im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: PAe-Ae-[1:1]) nur noch Spuren von Triphenylphosphin und XXVIII nachweisbar waren. Man erhielt so schliesslich 6,2 g (72%) farblose hygroskopische Kristalle vom Smp. 85–89°, die im Exsiccator über P_2O_5 getrocknet wurden. Aus Aceton-Äther Smp. 92–93,5°. NMR.-Spektrum (CS_2): 425–495/b (15) arom. H; 220–275/b (2) CH_2-1 ; 35–110/total (29).

$C_{33}H_{46}PBr$ (553,62) Ber. C 71,59 H 8,37 Br 14,43% Gef. C 71,33 H 8,16 Br 14,55%

Racemisches II: Aus 10,63 g rac.-Hexahydrofarnesylbromid erhielt man analog 13,97 g (68,5%) rac.-II vom Smp. 75–79°. Aus Aceton-Äther Smp. 81–83°. IR.- und NMR.-Spektren identisch mit denen von (3R,7R)-II.

(2RS,4'RS,8'RS)-1',2'-Dehydro- α -tocopherylacetat (III): Zu einer Lösung von 6,15 g (11,1 mMol) Hexahydrofarnesyl-triphenylphosphoniumbromid (II) in 60 ml abs. Dimethoxyäthan liess man in einer Stickstoffatmosphäre unter Rühren bei Raumtemperatur 12,1 ml einer ätherischen Lithiumphenyllösung (Gehalt: 77 mg/ml) innerhalb 10 Min. tropfen, wobei sich die Lösung langsam dunkelrot färbte. Man rührte anschliessend noch 2 Std. bei Raumtemperatur, liess dann die Lösung von 1,40 g (5,07 mMol) 6-Acetoxy-2-formyl-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (I) in 15 ml abs. Dimethoxyäthan innerhalb von 10 Min. zutropfen und erhitze das Reaktionsgemisch noch 3 Std. auf 60°. Man kühlte dann im Eisbad ab, versetzte mit 50 ml 1N Schwefelsäure und extrahierte mit Äther. Nach dem Neutralwaschen mit Wasser, Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 4,52 g eines rotbraunen Öls, das in 10 ml Pyridin und 10 ml Essigsäureanhydrid gelöst wurde.

Nach dem Aufbewahren über Nacht bei Raumtemperatur versetzte man unter Eiskühlung mit 50 ml Eiswasser, rührte 15 Min. und arbeitete wie üblich auf. Es ergaben sich 3,83 g eines hellbraunen viskosen Öls, das 2mal an der 30fachen Menge neutralem Aluminiumoxid (Akt. III) chromatographiert wurde. Man versetzte mit wenig Äther-Petroläther (Sdp. 60–90°)-(1:9) und brachte die gesamte sich bildende Suspension auf die Säule. Petroläther, Petroläther-Benzol (4:1) und -(1:1) eluierten 1,37 g (57,5%) reines racemisches III in Form eines schwach gelben Öls, das im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: PAc-Ae-[1:1]) keine Verunreinigungen zeigte. UV.-Maxima bei 286 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 42,0$), 278 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 38,2$), 287 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 41,5$) (Schulter). IR.-Spektrum (flüssig): 5,68, 8,33 (OAc); 6,34 (Aromat); 10,37 μ (*trans*-CH=CH). NMR.-Spektrum: 318–328/b (2) CH=CH; 155/t/j = 6 Hz (2) CH₂-4; 138/s (3) OAc; 128+121+117 (9) arom. CH₃.

(2*RS*,4'*RS*,8'*RS*)- α -Tocopherylacetat (V): Die Lösung von 1,19 g (2*RS*,4'*RS*,8'*RS*)-III in 40 ml Essigester wurde mit 120 mg vorhydriertem Platinoxid bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis nach Aufnahme von 1 Mol. H₂ die Hydrierung beendet war. Man filtrierte vom Katalysator ab und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum, wobei man 1,16 g (97%) (2*RS*,4'*RS*,8'*RS*)-V in Form eines schwach gelben viskosen Öls erhielt, das im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: PAe-Ae-[1:1]) keine Verunreinigungen und den gleichen Rf-Wert wie authentisches, racemisches V zeigte. UV.-Maxima bei 284 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 42,7$), 278 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 38,2$), 286 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 41,8$) (Schulter), identisch mit UV.-Spektrum von authentischem, totalracemischem V. IR.-Spektrum (flüssig): 5,69, 8,37 (OAc); 6,37 μ (Aromat), identisch mit IR.-Spektrum von authentischem, totalracemischem V. NMR.-Spektrum: 156/t/j = 7 Hz (2) CH₂-4; 138/s (3) OAc; 125+121+119 (9) arom. CH₃; identisch mit NMR.-Spektrum von totalracemischem V.

(2*R*,4'*RS*,8'*RS*)- α -Tocopherylacetat (V): Aus 1,28 g S-(+)-I und 5,62 g *rac*-II erhielt man völlig analog 1,10 g (50,5%) (2*R*,4'*RS*,8'*RS*)-III, dessen Hydrierung 1,05 g (2*R*,4'*RS*,8'*RS*)-V ergab, das sich im UV.-, IR.- und NMR.-Spektrum sowie im Dünnschichtchromatogramm mit authentischem, totalracemischem V identisch erwies.

(2*R*,4'*RS*,8'*RS*)- α -Tocopherol (IV): Zu einer Suspension von 100 mg Lithiumaluminiumhydrid in 5 ml abs. Äther liess man in einer Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur die Lösung von 0,35 g (2*R*,4'*RS*,8'*RS*)-V in 5 ml abs. Äther unter Rühren tropfen. Man rührte noch 30 Min. bei Raumtemperatur, hydrolysierte dann mit feuchtem Äther und 1*N* Schwefelsäure und extrahierte mit Äther. Nach dem Neutralwaschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen erhielt man 0,30 g (2*R*,4'*RS*,8'*RS*)-IV in Form eines schwach gelben Öls, das im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: PAe-Ae-[1:1]) keine Verunreinigungen und den gleichen Rf-Wert wie authentisches, totalracemisches IV zeigte. UV.-Maximum bei 291 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 75,0$), identisch mit UV.-Spektrum von authentischem, totalracemischem IV. IR.-Spektrum (flüssig) identisch mit dem von authentischem, totalracemischem IV. NMR.-Spektrum: 252/s (1) OH; 155/t/j = 6,5 Hz (2) CH₂-4; 126/s (9) arom. CH₃; identisch mit NMR.-Spektrum von authentischem, totalracemischem IV.

K₃Fe(CN)₆-Oxydationsprodukt von (2*R*,4'*RS*,8'*RS*)-IV: 92 mg IV wurden wie beschrieben¹⁾ mit Kaliumferricyanid oxydiert, wobei man 85 mg rohes Oxydationsprodukt erhielt, das nach dem Trocknen im Hochvakuum $[\alpha]_{\text{D}} = +25,8^\circ$ ($c = 1,55$, Isooctan) zeigte.

p-Phenylazobenzoat von (2*R*,4'*RS*,8'*RS*)-IV: 210 mg IV lieferten wie beschrieben¹³⁾ 190 mg p-Phenylazobenzoat vom Smp. 58,5–60°, $[\alpha]_{600} = +6,96^\circ$ ($c = 2,08$, CHCl₃).

(2*S*,4'*RS*,8'*RS*)- α -Tocopherylacetat (V): Aus 1,40 g R-(–)-I und 6,15 g *rac*-II 1,40 g (58,6%) (2*S*,4'*RS*,8'*RS*)-III, und daraus 1,40 g (2*S*,4'*RS*,8'*RS*)-V. Mit den Spektren von authentischem, totalracemischem V identische UV.-, IR.- und NMR.-Spektren.

K₃Fe(CN)₆-Oxydationsprodukt: $[\alpha]_{\text{D}} = -23,6^\circ$ ($c = 1,90$, Isooctan).

p-Phenylazobenzoat: Smp. 58,5–60,5°, $[\alpha]_{600} = -7,47^\circ$ ($c = 2,08$, CHCl₃).

(2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -Tocopherylacetat (V): Aus 1,50 g S-(+)-I und 6,60 g (3*R*,7*R*)-II 1,14 g (43,7%) (2*R*,4'*R*,8'*R*)-III, und daraus 1,14 g (2*R*,4'*R*,8'*R*)-V. Mit den Spektren von authentischem, totalracemischem V identische UV.-, IR.- und NMR.-Spektren.

K₃Fe(CN)₆-Oxydationsprodukt: $[\alpha]_{\text{D}} = +24,9^\circ$ ($c = 1,34$, Isooctan).

p-Phenylazobenzoat: Smp. 62–64°, $[\alpha]_{600} = +6,99^\circ$ ($c = 3,33$, CHCl₃).

(2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherylacetat (V): Aus 1,10 g *R*-(-)-I und 4,83 g (3*R*, 7*R*)-II 0,80 g (42,5%) (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)-III, und daraus 0,80 g (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)-V. Mit den Spektren von authentischem, total-racemischem V identische UV-, IR.- und NMR.-Spektren.

$K_3Fe(CN)_6$ -Oxydationsprodukt: $[\alpha]_D = -24,7^\circ$ ($c = 1,12$, Isooctan).

p-Phenylazobenzoat: Smp. 75–76,5°, $[\alpha]_{600} = -7,65^\circ$ ($c = 3,57$, $CHCl_3$).

SUMMARY

(2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- and (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -tocopherol have been synthesized by WITTIG reaction of the two enantiomeric *S*-(+)- and *R*-(-)-6-acetoxy-2-formyl-2,5,7,8-tetramethyl-chromans (I) with (3*R*, 7*R*)-hexahydrofarnesyl-triphenylphosphonium bromide (II), followed by hydrogenation and hydrolysis. (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -tocopherol proved to be identical in every respect with natural so called *d*- α -tocopherol. Resolution of the chroman component was achieved *via* the diastereomeric quinine salts of 2-carboxyethynyl-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XVIII), followed by transformation of the enantiomers into *S*-(+)- and *R*-(-)-I, respectively.

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

68. Das Mischpotential und seine Berücksichtigung bei der Konstruktion von elektrometrischen Flächen

von B. Mili'evič

(18. I. 63)

1. Bei der dreidimensionalen Darstellung von voltammetrischen¹⁾ bzw. chrono-elektrometrischen²⁾ Vorgängen wurde bis jetzt das sog. Mischpotential^{3–6)} in der Diskussion nicht explizit berücksichtigt. Das Mischpotential wird aber bei vielen elektrometrischen Untersuchungen eigentlich gemessen, und im folgenden sollen anhand von zwei einfachen Beispielen seine Eigenschaften besprochen, sowie die sich daraus ergebende Methode – die stromlose Chronopotentiometrie – kurz beschrieben werden.

2. Das Mischpotential bildet sich bekanntlich an einer mehrfachen Elektrode⁶⁾, d. h. einer Elektrode, an welcher simultan mehrere Elektrodenreaktionen ablaufen, aus⁵⁾. Es soll zuerst der Grenzfall betrachtet werden, bei welchem sich das System nicht im Gleichgewicht befindet, und zwar an einem ganz vereinfachten Redoxvorgang.

An einer durch die Bestandteile des Systems unangreifbaren Elektrode finden folgende Elektrodenreaktionen:



¹⁾ C. N. RILLEY, W. D. COOKE & N. H. FURMAN, *Analyt. Chemistry* 23, 1226 (1951).

²⁾ W. H. REINMUTH, *Analyt. Chemistry* 32, 1509 (1960).

³⁾ C. WAGNER & W. TRAUD, *Z. Elektrochem.* 44, 391 (1938).

⁴⁾ I. M. KOLTHOFF & C. S. MILLER, *J. Amer. chem. Soc.* 62, 2171 (1940).

⁵⁾ Vgl. K. J. VETTER, *Elektrochemische Kinetik*, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1961.