

## 281. Über die Chemie des Vitamins E

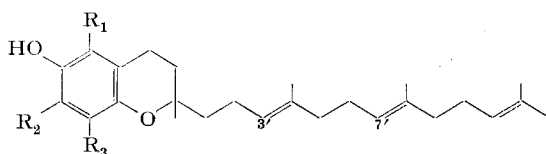
5. Mitteilung<sup>1)</sup>Die Synthese von *rac. all-trans- $\zeta_1$ -* und *- $\epsilon$ -Tocopherol*<sup>2)</sup>

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

Herrn Prof. Dr. TH. POSTERNAK zum 60. Geburtstag gewidmet

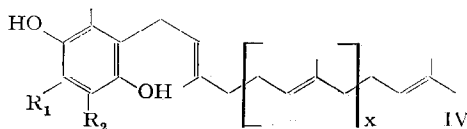
(29. VIII. 63)

Die beiden bislang in der Natur aufgefundenen Tocopherole mit ungesättigter isoprenoider Seitenkette,  $\zeta_1$ - (I) und  $\epsilon$ -Tocopherol (II), leiten sich strukturell vom Tocotrienol<sup>3)</sup> (III) ab, das theoretisch in vier racemischen, geometrischen Isomeren vorliegen kann. Die veröffentlichten Arbeiten<sup>4) 5)</sup> zur Strukturaufklärung des natürlichen  $\zeta_1$ - und  $\epsilon$ -Tocopherols gestatten es nicht, die Konfiguration der Doppelbindungen 3' und 7' der Seitenkette eindeutig festzulegen. GREEN und Mitarb.<sup>4)</sup> weisen jedoch darauf hin, dass das Infrarotspektrum von natürlichem  $\epsilon$ -Tocopherol, unter gewissem Vorbehalt, auf eine *all-trans*-Konfiguration hinzudeuten scheint. Eine definitive Aussage über die Natur der geometrischen Isomerie in der Seitenkette ist durch Vergleich der natürlichen  $\zeta_1$ - und  $\epsilon$ -Tocopherole mit den entsprechenden synthetischen Verbindungen bekannter Stereochemie möglich.



I	$R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$	$\zeta_1$ -Tocopherol
II	$R_1 = R_3 = \text{CH}_3; R_2 = \text{H}$	$\epsilon$ -Tocopherol
III	$R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$	Tocotrienol

Versuche zur Synthese von  $\zeta_1$ -<sup>5) 6)</sup> und  $\epsilon$ -Tocopherol<sup>5)</sup> unter Verwendung von Geranylgeranyl bromid<sup>6)</sup> oder Geranyllinalool<sup>4)</sup> sind bereits beschrieben worden. Es gelang jedoch den Autoren bisher nicht, die gewünschten Verbindungen zu erhalten,



<sup>1)</sup> 4. Mitteilung: H. MAYER, P. SCHUDEL, R. RÜEGG & O. ISLER, *Helv.* 46, 963 (1963).

<sup>2)</sup> Auszugsweise mitgeteilt am XIX. Internationalen Kongress für reine und angewandte Chemie in London, 10.–17. Juli 1963.

<sup>3)</sup> Nomenklatur vgl. J. BUNYAN, D. McHALE, J. GREEN & S. MARCINKIEWICZ, *Brit. J. Nutr.* 15, 253 (1961); A. L. BACHARACH & J. GREEN, *Chemistry & Ind.* 1961, 2135.

<sup>4)</sup> J. GREEN, P. MAMALIS, S. MARCINKIEWICZ & D. McHALE, *Chemistry & Ind.* 1960, 73.

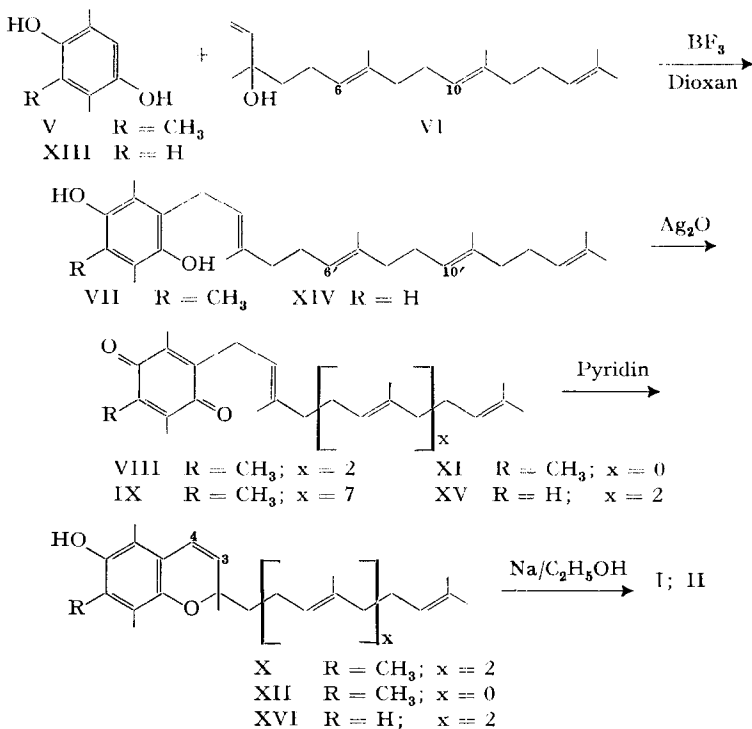
<sup>5)</sup> D. McHALE, J. GREEN, S. MARCINKIEWICZ, J. FEENEY & L. H. SUTCLIFFE, *J. chem. Soc.* 1963, 784.

<sup>6)</sup> P. KARRER & H. RENTSCHLER, *Helv.* 27, 1297 (1944).

da offenbar der säurekatalysierte Chromanringschluss bei Hydrochinonen vom Typus IV von mindestens teilweiser intramolekularer Cyclisierung der ungesättigten isoprenoiden Seitenkette begleitet ist<sup>7)</sup>.

Nachfolgend sei deshalb die Synthese von racemischem *all-trans*- $\zeta_1$ - und - $\epsilon$ -Tocopherol, unter Vermeidung von sauren Reaktionsbedingungen, ausgehend von IV ( $R_1 = \text{CH}_3$  oder H;  $R_2 = \text{CH}_3$ ;  $x = 2$ ) beschrieben.

*Racemisches all-trans- $\zeta_1$ -Tocopherol (I)*. Durch Kondensation von Trimethylhydrochinon (V) mit synthetischem *d,l-all-trans*-Geranylinalool<sup>8)</sup> (VI) in Gegenwart von  $\text{BF}_3$ -Ätherat in Dioxan bei Zimmertemperatur wurde Geranylgeranyl-trimethylhydrochinon (VII) erhalten, das (ohne weitere Charakterisierung) durch Oxydation mit  $\text{Ag}_2\text{O}$  in ätherischer Lösung in das entsprechende ölige Chinon VIII ( $\lambda_{\text{max}} = 259$  und  $266 \text{ m}\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 414$  und  $419$ , in  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ) übergeführt wurde. Aus den relativen Intensitäten der Banden im Kernresonanzspektrum<sup>9)</sup> bei 96, 102 und 106 Hz (Interpretation<sup>10)</sup> vgl. Fig. 1) kann abgeschätzt werden, dass VIII, in Analogie zu dem aus



<sup>7)</sup> Vgl. <sup>4)</sup>, <sup>6)</sup> und z. B. D. L. LAIDMAN, R. A. MORTON, J. Y. F. PATERSON & J. F. PENNOCK, *Biochem. J.* **74**, 541 (1960); C. H. SHUNK, N. R. TRENNER, C. H. HOFFMAN, D. E. WOLF & K. FOLKERS, *Biochem. biophys. Res. Commun.* **2**, 427 (1960).

<sup>8)</sup> O. ISLER, R. RÜEGG, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, A. WINTERSTEIN & O. WISS, *Helv.* **41**, 786 (1958).

<sup>9)</sup> Kernresonanzspektren in  $\text{CDCl}_3$ -Lösung, bei 60 MHz aufgenommen. Chemische Verschiebungen in Hz bezüglich Tetramethylsilan als internem Standard.

<sup>10)</sup> Vgl. auch R. B. BATES, R. H. CARNIGHAN, R. O. RAKUTIS & J. H. SCHAUBLE, *Chemistry & Ind.* **1962**, 1020.

Isophytol hergestellten Phytol-trimethyl-benzochinon<sup>11)</sup>, als ein Gemisch der *all trans*- und (*2'-cis, 6'-trans, 10'-trans*)-Verbindung vorliegt. Eine unter den angewandten Reaktionsbedingungen teilweise stattfindende *trans-cis*-Isomerisierung der 6- und 10-, bzw. 6'- und 10'-Doppelbindungen in VI bzw. VII und VIII kann nach den vorhandenen Daten nicht ganz ausgeschlossen werden. Sie erscheint jedoch auf Grund des Vergleiches (vgl. Fig. 1) der Intensitäten der NMR.-Banden von VIII mit denjenigen eines unter gleichen Bedingungen, aber aus einem *cis-trans*-Geranyllinalool<sup>12)</sup>-

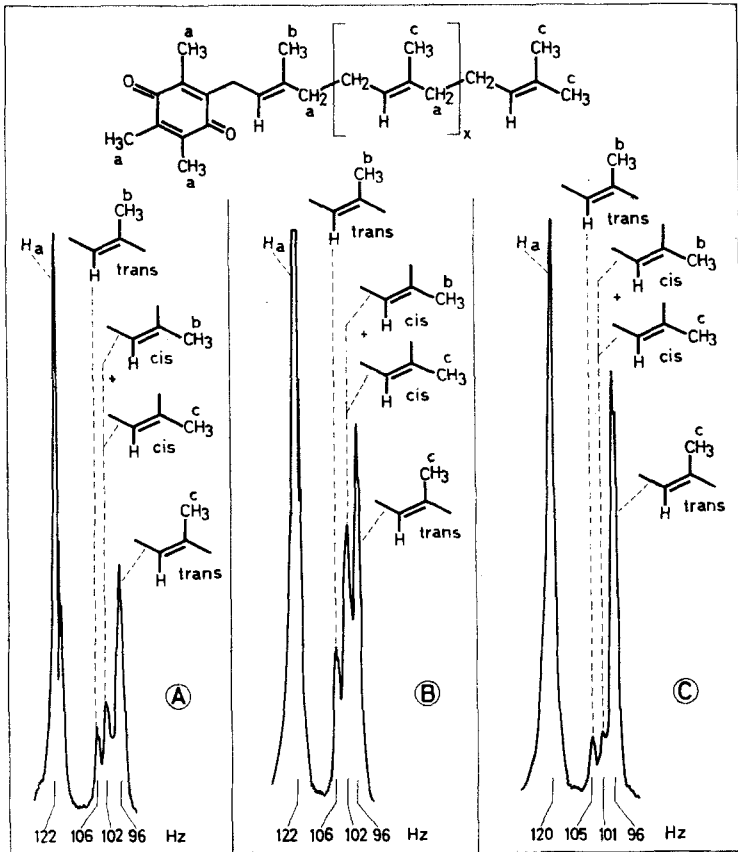


Fig. 1. Kernresonanzspektren<sup>9)</sup>:

- A) Geranylgeranyl-trimethyl-benzochinon (VIII) aus *all-trans*-Geranyllinalool
- B) Geranylgeranyl-trimethyl-benzochinon (VIII) aus *cis-trans*-Geranyllinalool<sup>12)</sup>
- C) Solanesyl-trimethyl-benzochinon (IX)

<sup>11)</sup> O. ISLER, P. SCHUDEL, H. MAYER, J. WÜRSCH & R. RÜEGG, *Vitamins and Hormones* 20, 389 (1962).

<sup>12)</sup> Das verwendete *cis-trans*-Geranyllinalool-Gemisch wurde in der üblichen Weise<sup>8)</sup> (Acetylenanlagerung, gefolgt von Partialhydrierung) aus einem

*cis-trans*-Farnesylaceton-Gemisch  $\left( \text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3 \right)$ , das gemäss gas-chromatographischer Analyse aus ca. 24% des *all-trans*-, 70% des 5-*cis*-, 9-*trans*-, 5% des 5-*trans*-, 9-*cis*- und 1% des 5-*cis*-, 9-*cis*-Isomeren bestand, hergestellt.

Gemisch hergestellten Chinons VIII und denjenigen des Chinons IX<sup>13)</sup> (analog wie VIII aus *all-trans*-Solanesol<sup>14)</sup> synthetisiert) als unwahrscheinlich.

Die Weiterverarbeitung des Chinons VIII zu der entsprechenden *all-trans*-Chromenverbindung X ( $\lambda_{max} = 230, 272, 282$  und  $330 \text{ m}\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 519, 207, 188$  und  $66,5$ , in  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ), die über das kristalline *p*-Phenylazobenzoat (Smp.  $98\text{--}99,5^\circ$ ) gereinigt wurde, gelang analog der von MCHALE & GREEN<sup>15)</sup> beschriebenen Überführung von XI in XII durch Kochen in Pyridin. Nachfolgende Reduktion der 3,4-Doppelbindung mit Natrium in siedendem Alkohol lieferte in etwa 60-proz. Ausbeute (bezogen auf gereinigtes Chromen X) das gewünschte racemische *all-trans*- $\zeta_1$ -Tocopherol (I) ( $\lambda_{max} = 289 \text{ m}\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 78,5$ , in  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ).

Dieses wurde zur weiteren Charakterisierung noch in das kristalline *p*-Phenylazobenzoat (Smp.  $84\text{--}85,5^\circ$ ) und das ölige Acetat<sup>13)</sup> übergeführt.

Das Fehlen jeglicher Resonanzbanden in der Gegend von 0–70 Hz im synthetischen *all-trans*- $\zeta_1$ -Tocopherol und dessen Derivaten<sup>13)</sup> schliesst das Vorhandensein von

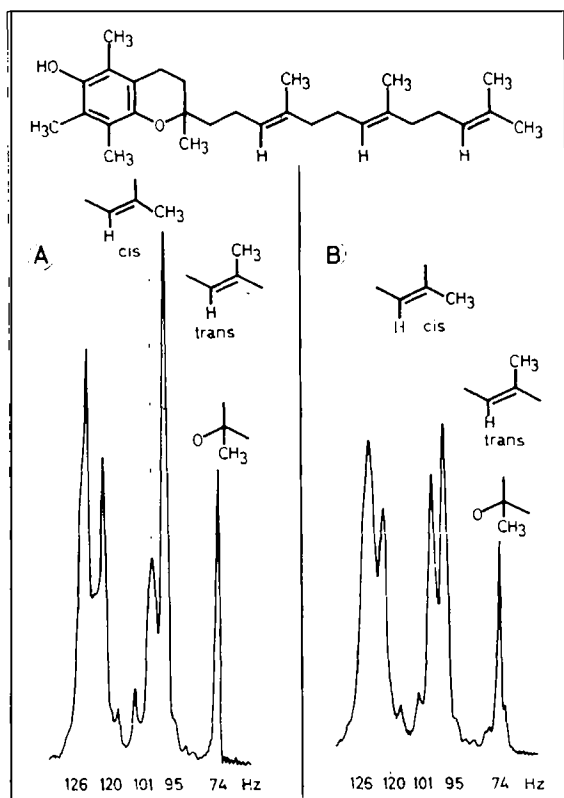


Fig. 2. Kernresonanzspektren<sup>9)</sup>:

A) *all-trans*- $\zeta_1$ -Tocopherol; B) *cis-trans*- $\zeta_1$ -Tocopherol

<sup>13)</sup> Vgl. experimenteller Teil.

<sup>14)</sup> R. RÜEGG, U. GLOOR, A. LANGEMANN, M. KÖFLER, C. VON PLANTA, G. RYSER & O. ISLER, *Helv.* **43**, 1745 (1960).

<sup>15)</sup> D. MCHALE & J. GREEN, *Chemistry & Ind.* **1962**, 1867.

eventuellen Beimengungen mit cyclisierter Seitenkette aus und bestätigt zusammen mit der bei der katalytischen Hydrierung zu  $\alpha$ -Tocopherol stattfindenden Aufnahme von 3,01 Mol. Wasserstoff das Vorliegen der völlig intakten, dreifach ungesättigten Seitenkette. Das Ausbleiben einer *trans-cis*-Isomerisierung bei der Reduktion von X zu I kann wiederum aus dem Vergleich der Intensitäten der H-C=C-CH<sub>3</sub>-*trans*- (95 Hz<sup>9</sup>) und H-C=C-CH<sub>3</sub>-*cis*-Resonanzen (101 Hz<sup>9</sup>) in den  $\zeta_1$ -Tocopherol-Präparaten aus *all-trans*-Geranyllinalool bzw. *cis-trans*-Geranyllinalool<sup>12</sup>) (vgl. Fig. 2) wahrscheinlich gemacht werden.

Beweisend für die *all-trans*-Konfiguration von  $\zeta_1$ -Tocopherol aus *all-trans*-Geranyllinalool ist hingegen die Tatsache, dass die Verbindung im Gas-Chromatogramm auf einem Apiezon-N-Träger einheitlich erscheint (Retentionszeit 96 Min.), während das  $\zeta_1$ -Tocopherol aus *cis-trans*-Geranyllinalool<sup>12</sup>) vier Pike (Retentionszeiten von 96, 88, 75 und 61 Min.), entsprechend den vier erwarteten geometrischen Isomeren<sup>16</sup>), liefert (vgl. Fig. 3).

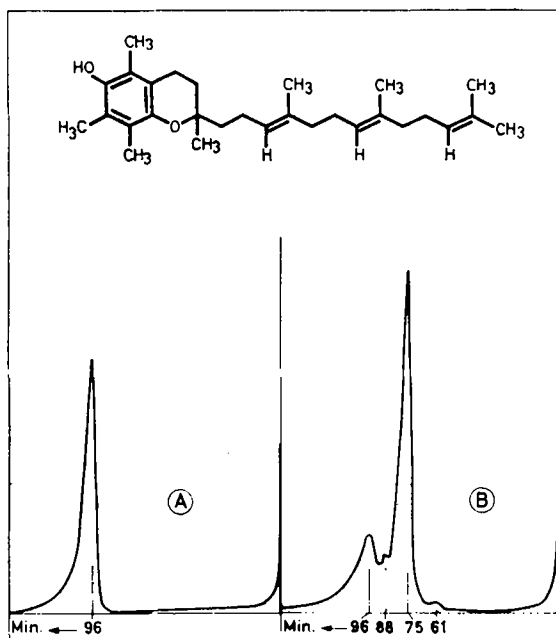


Fig. 3. Gas-Chromatogramme<sup>13</sup>):

A) *all-trans*- $\zeta_1$ -Tocopherol; B) *cis-trans*- $\zeta_1$ -Tocopherol

Racemisches *all-trans*- $\epsilon$ -Tocopherol (II) lässt sich ganz analog wie das *all-trans*- $\zeta_1$ -Tocopherol aus 2,5-Dimethylhydrochinon (XIII) und *all-trans*-Geranyllinalool (VI) über die Stufen XIV  $\rightarrow$  XV  $\rightarrow$  XVI  $\rightarrow$  II<sup>13</sup>) darstellen.

<sup>16</sup>) Unter gewissem Vorbehalt kann die Zuordnung der Banden im Gas-Chromatogramm zu den verschiedenen Stereoisomeren gemäss der Zusammensetzung des verwendeten *cis-trans*-Geranyllinalool-Gemisches<sup>12</sup>) erfolgen. In der Annahme, dass das di-*cis*-Isomere die kleinste Retentionszeit (61 Min.) aufweist, würde der Pik bei 75 Min. dem 3'-*cis*, 7'-*trans*- und derjenige bei 88 Min. dem 3'-*trans*, 7'-*cis*-Isomeren entsprechen.

Die synthetischen, racemischen *all-trans*- $\zeta_1$ - und  $\varepsilon$ -Tocopherole können im UV-, IR.- und NMR.-Spektrum nicht von den entsprechenden, aus Weizenkleie isolierten Verbindungen<sup>17)</sup> unterschieden werden. Im weiteren sind im Papier-, Dünnschicht- und Gas-Chromatogramm die synthetischen *all-trans*- mit den entsprechenden natürlichen Verbindungen identisch. Dies beweist somit die *all-trans*-Konfiguration der Seitenkette von den in Weizenkleie vorkommenden  $\zeta_1$ - und  $\varepsilon$ -Tocopherolen.

### Experimenteller Teil

**Allgemeines.** -- Alle *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, wo nicht anders vermerkt; 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  $\text{CDCl}_3$ -Lösung. Die Signale der letzteren sind in Hz bezüglich Tetramethylsilan als internem Standard angeben und werden durch folgende Abkürzungen charakterisiert: *s* (Singlett), *d* (Dublett), *t* (Triplet), *b* (breites, mehr oder weniger strukturiert erscheinendes Signal); in Klammern die durch elektronische Integration ermittelte auf- bzw. abgerundete Protonenzahl.

Die *Gas-Chromatogramme* wurden von Herrn Dr. M. VECCHI mit einem Argon-Chromatograph der Firma W. G. PYE & CO. LTD., Cambridge, aufgenommen. Es wurde eine 1 m lange Apiezon-N-Säule verwendet (stationäre Phase: 10% Apiezon-N; Träger: Anachrom ABS {1,2-1,5 mm}); Gasgeschwindigkeit: 60 ml/Min.; Temperatur: 245°. Die Retentionszeiten ( $R_t$ ) sind in Min. angegeben; als Standard diente Toccol:  $R_t = 38$  Min.

Die *Papierchromatogramme* nach den Angaben von WILSON *et al.*<sup>18)</sup> wurden von Herrn Dr. P. SOMMER durchgeführt.

Wenn nicht anders erwähnt, wurden die *präparativen Säulenchromatographien* an Aluminiumoxid der Akt.-Stufe III (CAMAG) durchgeführt; Elutionsmittel: tiefs. Petroläther (Siedebereich 40-45°), mit den angegebenen Volumteilen Äther vermischt. Die nicht Erwähnung findende, chromatographische Abtrennung der verschiedenen Nebenprodukte oder Verunreinigungen wurde laufend mittels Dünnschichtchromatographie (Träger: Kieselgel G [MERCK], Laufmittel: Benzol/2% Methanol) verfolgt.

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

#### I. Chinone

*Geranylgeranyl-trimethyl-benzochinon (VIII).* -- a) Aus *all-trans-Geranyllinalool*: 76 g Trimethylhydrochinon (V) wurden in 500 ml abs. Dioxan bei Zimmertemperatur vorgelegt und mit 20 ml Bortrifluorid-ätherat versetzt. Sodann tropfte man unter Rühren in Stickstoffatmosphäre 50 g *all-trans*-Geranyllinalool, in 50 ml abs. Dioxan gelöst, zu und rührte noch 8 Std. bei Zimmertemperatur weiter. Nach dem Versetzen mit Eiswasser, gefolgt von Ausziehen mit Äther, Neutralwaschen der lipophilen Phase mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels, erhielt man 125 g hellgelben, wachsartigen Rückstand. Diesen verteilte man zur Entfernung des überschüssigen Trimethylhydrochinons zwischen tiefs. Petroläther (1500 ml), Methanol (1050 ml) und Wasser (450 ml). Die petrolätherische Phase wurde dann mit 70-proz. wässrigem Methanol nacheinander in Portionen von 1000, 800 und 3mal 500 ml durchgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat im Rotationsverdampfer bei 50° eingedampft. Den ölig-wachsartigen Rückstand (rohes Geranylgeranyl-trimethylhydrochinon) versetzte man mit 250 ml Äther und 15 g frisch vorbereitetem Silberoxid. Nach 1stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde die gelbe Lösung von den festen Anteilen abfiltriert und der Filterrückstand so lange mit Äther gewaschen, bis dieser farblos ablief. Nach Entfernen des Lösungsmittels verblieben 51 g rohes Chinon VIII, das an 8000 ml neutralem Aluminiumoxid chromatographiert

<sup>17)</sup> Wir danken Herrn Dr. U. GLOOR und Frau K. SCHIEDT für die Isolierung von  $\zeta_1$ - und  $\varepsilon$ -Tocopherol.

<sup>18)</sup> P. W. WILSON, E. KODICEK & V. H. BOOTH, *Biochem. J.* **84**, 524 (1962).

wurde. Petroläther/Äther (19:1) eluierte 30 g reines öliges Chinon VIII.  $n_D^{24} = 1,5267$ . UV.-Maxima bei 259 und 266  $m\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 414$  und 419). IR.-Spektrum: 6,12 (CO); 6,97; 7,31; 7,73; 8,0; 9,10; 12,05; 14,03  $\mu$ . NMR.-Spektrum: 308/b (4); 194/d/J = 7,5 Hz (2); 122 (21); 106 + 102 + 96 (total 15).

$C_{29}H_{42}O_2$  (422,63) Ber. C 82,41 H 10,02% Gef. C 82,49 H 10,14%

b) *Aus cis-trans-Geranyllinalool*<sup>12)</sup>: Das genau entsprechend hergestellte Chinon VIII wurde durch das NMR.-Spektrum charakterisiert, das, abgesehen von den in Fig. 1 aufgezeigten Intensitätsunterschieden, gleich ist wie dasjenige von VIII aus *all-trans*-Geranyllinalool.

*2,5-Dimethyl-3-geranylgeranyl-benzochinon (XV)*. Genau wie beim Geranylgeranyl-trimethylbenzochinon (VIII) beschrieben, erhält man aus 69 g 2,5-Dimethylhydrochinon (XIII), 50 g *all-trans*-Geranyllinalool (VI) und 20 ml Bortrifluorid-ätherat in Dioxan, nach Verteilung zwischen tiefs. Petroläther und wässrigem Methanol sowie nachfolgender Chromatographie an Aluminiumoxid, 22 g 2,5-Dimethyl-3-geranylgeranyl-benzochinon (XV) mit folgenden Eigenschaften:  $n_D^{24} = 1,5231$ . UV.-Maxima bei 254 und 261  $m\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 370$  und 344). IR.-Spektrum: 6,09; 6,22; 6,97; 7,30; 7,64; 7,96; 8,50; 9,10; 10,52; 11,03; 11,40; 14,35; 14,72  $\mu$ . NMR.-Spektrum: 394/quadruplettartiges Signal, «J» = 1,5 Hz (1); 307/b (3); 193/d/J = 7 Hz (2); 127 + 122 (total 18); 106 + 101 + 96 (total 15).

$C_{28}H_{40}O_2$  (408,60) Ber. C 82,30 H 9,87% Gef. C 82,59 H 10,06%

*Solanesyl-trimethylbenzochinon (IX)*. Zu der Lösung von 45,6 g Trimethylhydrochinon (V) in 170 ml abs. Dioxan wurden unter Rühren und in Stickstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur 12 ml Bortrifluorid-ätherat und anschliessend 61,6 g *all-trans*-Solanesol, in 130 ml abs. Dioxan gelöst, getropft. Nach weiterem 24stdg. Rühren bei Raumtemperatur oxydierte man das nach der üblichen Aufarbeitung (Giessen auf Eis, Extrahieren mit Äther, Neutralwaschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, Abdampfen des Lösungsmittels) erhaltene rohe Solanesyl-trimethylhydrochinon in 1 l Äther mit 73 g Silberoxid während 2 Std. bei Zimmertemperatur. Nach dem Abfiltrieren der festen Bestandteile und Entfernen des Lösungsmittels wurden 20 g der erhaltenen 93 g des rohen Chinons IX an 2 kg Aluminiumoxid (Akt.-Stufe I, mit 5% Wasser desaktiviert) chromatographiert. Petroläther/Äther (49:1) eluierte 7,1 g Solanesyl-trimethylbenzochinon (IX) als gelbes Öl, das aus tiefs. Petroläther kristallisierte (Smp. 47,5–49°). UV.-Maxima bei 258 und 266  $m\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 251$  und 254, in Petroläther). IR.-Spektrum: 6,10 (CO); 6,95; 7,27; 7,70; 8,0; 9,10; 12,0; 14,03  $\mu$ . NMR.-Spektrum: 307/b (9); 193/d/J = 7 Hz (2); 120 (41); 105 + 101 + 96 (total 30).

$C_{34}H_{82}O_2$  (763,2) Ber. C 85,00 H 10,83% Gef. C 85,04 H 10,95%

## II. 3,4-Dehydro-tocopherole

*all-trans-3,4-Dehydro- $\zeta_1$ -tocopheryl-p-phenylazobenzoat*. Die Lösung von 29,4 g Geranylgeranyl-trimethylbenzochinon (VIII) in 300 ml abs. Pyridin wurde 24 Std. unter Rückfluss gekocht, nach dem Erkalten mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung verdünnt und mit tiefs. Petroläther 4mal extrahiert. Nach dem Neutralwaschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum bei 40° erhielt man 30 g rohes 3,4-Dehydro- $\zeta_1$ -tocopherol (X). Dieses wurde zur Reinigung in das *p*-Phenylazobenzoat übergeführt. Dazu löste man das rohe 3,4-Dehydro- $\zeta_1$ -tocopherol (X) (30 g) in 65 ml abs. Pyridin, gab 70 ml Methylenechlorid zu und versetzte unter Rühren mit einer Lösung von 50 g *p*-Phenylazobenzoylchlorid in 140 ml Methylenechlorid. Nach 48stdg. Rühren unter Feuchtigkeitsausschluss bei Zimmertemperatur kochte man noch 1½ Std. unter Rückfluss, gab nach dem Erkalten 1½ l tiefs. Petroläther zu und nutschte von den ausgefallenen festen Bestandteilen ab. Mehrmaliges Waschen der lipophilen Phase mit wässriger ges. Kochsalzlösung, Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum bei 40° ergab 48 g rotes Öl, das an 6 kg neutralem Aluminiumoxid chromatographiert wurde. Petroläther/Äther (19:1) eluierte 30 g kristallines *p*-Phenylazobenzoat (Smp. 88–94°), das nach 4maligem Umkristallisieren aus Äther/Alkohol (1:2) bei 98–99,5° schmolz (15 g). UV.-Maxima bei 270, 281 und 322  $m\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 237, 279$  und 542), Schulter bei 260  $m\mu$ . IR.-Spektrum (KBr): 5,81; 6,27; 6,95; 7,15; 7,30; 8,03; 9,21; 9,43; 11,66; 13,02; 13,81; 14,03  $\mu$ . NMR.-Spektrum: 511–440/mehrere Signale (9 aromatische Protonen);

394/d/J = 10 Hz (1); 338/d/J = 10 Hz (1); 310/b (3); 129 + 125 + 120 + 111 + 102 + 97 (total 33); 83/s (3).

C<sub>42</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (630,84) Ber. C 79,96 H 7,99 N 4,44% Gef. C 79,70 H 7,76 N 4,50%

all-trans-3,4-Dehydro- $\epsilon$ -tocopheryl-*p*-phenylazobenzoat. Dieses wurde ganz analog, wie beim all-trans-3,4-Dehydro- $\zeta_1$ -tocopheryl-*p*-phenylazobenzoat beschrieben, aus 18,4 g rohem 3,4-Dehydro- $\epsilon$ -tocopherol (durch 24stdg. Kochen von 18 g des Chinons XV in 200 ml Pyridin hergestellt) und 36,8 g *p*-Phenylazobenzoylchlorid erhalten. Nach chromatographischer Reinigung, gefolgt von 5maligem Umkristallisieren aus Äther/Alkohol, zeigte das *p*-Phenylazobenzoat (4,2 g) einen Smp. von 50–52°. UV.-Maxima bei 269, 281 und 324 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 209, 234 \text{ und } 543$ ), Schulter bei 261 m $\mu$ . IR.-Spektrum (KBr): 5,80; 6,26; 6,95; 7,13; 7,95; 8,36; 9,23; 9,41; 9,95; 11,63; 12,95; 14,49  $\mu$ . NMR.-Spektrum: 510 bis 440 mehrere Signale (9 aromatische Protonen); 408/s + 393/d/J = 10 Hz (total 2); 339/d/J = 10 Hz (1); 308/b (3); 131 + 128 + 121 + 112 + 103 + 97 (total 39); 84/s (3).

C<sub>41</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (616,81) Ber. C 79,83 H 7,84 N 4,54% Gef. C 79,11 H 7,92 N 4,45%

all-trans-3,4-Dehydro- $\zeta_1$ -tocopherol (X). Zu einer siedenden Lösung von 15 g all-trans-3,4-Dehydro- $\zeta_1$ -tocopheryl-*p*-phenylazobenzoat in 250 ml Isopropanol gab man 150 ml einer 10-proz. Lösung von Kaliumhydroxid in Methanol, kochte noch 30 Min. unter Rückfluss und filtrierte nach dem Erkalten von den ausgeschiedenen festen Bestandteilen ab. Anschliessendes Versetzen mit Eiswasser, Extrahieren mit Äther, 6maliges Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen der Lösung ergab 10 g all-trans-3,4-Dehydro- $\zeta_1$ -tocopherol in Form eines gelben Öls, das nach Chromatographie an 600 g Aluminiumoxid und Elution mit Petroläther/Äther (22:3) folgende Daten aufwies:  $n_D^{23} = 1,5455$ . UV.-Maxima bei 230, 272, 282 und 330 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 519, 207, 188, 66,5$ ), Schulter bei 260 m $\mu$ . IR.-Spektrum: 2,90 (OH); 6,25; 6,95; 7,30; 7,73; 7,91; 8,35; 9,30; 9,50; 10,90; 13,05; 14,0  $\mu$ . NMR.-Spektrum: 393/d/J = 10 Hz (1); 336/d/J = 10 Hz (1); 307/b (3); 255/s (1) OH; 128 + 119 + 107 + 101 + 95 (total 33). Gas-Chromatogramm:  $R_t = 76$  Min.

C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub> (422,63) Ber. C 82,41 H 10,02% Gef. C 82,12 H 9,96%

Mikrohydrierung: 11,110 mg in 4 ml Eisessig, mit 50 mg 5-proz. Pd/BaSO<sub>4</sub>, nahmen 2,70 ml (4,04 Mol) H<sub>2</sub> bei 721,4 Torr (korr.) und 20,9° auf.

all-trans-3,4-Dehydro- $\epsilon$ -tocopherol (XVI). Ganz analog, wie beim all-trans-3,4-Dehydro- $\zeta_1$ -tocopherol (X) beschrieben, erhielt man aus 4,2 g all-trans-3,4-Dehydro- $\epsilon$ -tocopheryl-*p*-phenylazobenzoat, in 84 ml Isopropanol und 42 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge, 3,2 g all-trans-3,4-Dehydro- $\epsilon$ -tocopherol, das nach der Chromatographie (350 g Aluminiumoxid, mit Petroläther/Äther [9:1] eluiert) folgende Daten zeigte:  $n_D^{23} = 1,5436$ . UV.-Maxima bei 269, 278 und 336 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 196, 175 \text{ und } 60,6$ ), Schultern bei 230 und 260 m $\mu$ . IR.-Spektrum: 2,95; 6,30; 6,93; 8,20; 9,55; 10,23; 10,96; 13,0; 14,05  $\mu$ . NMR.-Spektrum: 393/d/J = 10 Hz + 385/s (total 2); 337/d/J = 10 Hz (1); 307/b (3); 274/s (1) OH; 128 + 126 + 122 + 119 + 107 + 100 + 95 (total 30); 80/s (3). Gas-Chromatogramm:  $R_t = 61$  Min.

C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub> (408,60) Ber. C 82,30 H 9,87% Gef. C 82,27 H 9,78%

### III. all-trans-Tocopherole

all-trans- $\zeta_1$ -Tocopherol (I). Zu der unter Rückfluss siedenden Lösung von 5,3 g all-trans-Dehydro- $\zeta_1$ -tocopherol (X) in 150 ml abs. Alkohol gab man in rascher Folge 53 g Natriumschnitzel und kochte weitere 2–3 Std. bis zur vollständigen Auflösung des Natriums. Nach dem Erkalten wurde mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung verdünnt, 3mal mit Äther ausgezogen, die lipophile Phase mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Das anfallende rohe  $\zeta_1$ -Tocopherol (5 g) chromatographierte man an 600 g neutralem Aluminiumoxid. Mit Petroläther/Äther (40:1) eluiert man 3,9 g  $\zeta_1$ -Tocopherol (hellbraunes Öl), das nach Hochvakuumdestillation im Kragenkölbchen (220° Ölbadtemp., 0,03 Torr, Abtrennung eines Vorlaufes von 0,4 g) als fast farbloses Öl vorlag. Dieses kristallisierte bei längerem Stehen bei 0°. Smp. 30–31°. UV.-Maximum bei 289 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 78,5$ ); natürliches  $\zeta_1$ -Tocopherol aus Weizenkleie: 290 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 77,2$ ). IR.-Spektrum: 2,92; 6,97; 7,31; 8,05; 8,66; 9,30; 10,90; 11,75  $\mu$ ; identisch mit demjenigen des natürlichen  $\zeta_1$ -Tocopherols. NMR.-Spektrum:



307/b (3); 249/s (1) OH; 155/t/J = 7 Hz (2); 126 + 120 + 113 + 106 + 101 + 95 (total 35); 74/s (3); identisch mit demjenigen des natürlichen  $\zeta_1$ -Tocopherols. – Gas-Chromatogramm:  $R_t = 96$  Min.; im Gemisch mit natürlichem  $\zeta_1$ -Tocopherol keine Auftrennung. Im zweidimensionalen Papierchromatogramm erscheint das *all-trans*- $\zeta_1$ -Tocopherol einheitlich und kann nicht vom natürlichen  $\zeta_1$ -Tocopherol unterschieden werden.

$C_{29}H_{44}O_2$  (424,64) Ber. C 82,02 H 10,44% Gef. C 82,00 H 10,44%

Mikrohydrierung: 20,398 mg in 4 ml Eisessig mit 50 mg 5-proz. Pd/BaSO<sub>4</sub> nahmen 3,65 ml (3,01 Mol.) H<sub>2</sub> bei 727,1 Torr (korr.) und 21,4° auf.

Das im theoretischen Teil erwähnte  $\zeta_1$ -Tocopherol aus *cis-trans*-Geranylinalool<sup>12)</sup> wurde genau entsprechend wie *all-trans*- $\zeta_1$ -Tocopherol hergestellt und durch das NMR.-Spektrum charakterisiert, welches ausser den in Fig. 2 aufgezeigten Intensitätsunterschieden gleich ist wie dasjenige des *all-trans*- $\zeta_1$ -Tocopherols. Gas-Chromatogramm von  $\zeta_1$ -Tocopherol aus *cis-trans*-Geranylinalool: vgl. Fig. 3.

*all-trans*- $\zeta_1$ -Tocopheryllacetat. In der üblichen Weise mit Acetanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur hergestellt. UV.-Maxima bei 276 und 284 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 46,6$  und 52). IR.-Spektrum: 5,70; 6,36; 6,93; 7,35; 8,35; 8,65; 9,10; 9,35; 9,96  $\mu$ . NMR.-Spektrum: 309/b (3); 157/t/J = 7 Hz (2); 138/s (3) OAc; 126 + 122 + 119 + 114 + 107 + 102 + 96 (total 35); 75/s (3).

$C_{31}H_{46}O_3$  (466,68) Ber. C 79,78 H 9,94% Gef. C 79,77 H 9,93%

*all-trans*- $\zeta_1$ -Tocopheryl-*p*-phenylazobenzoat. Darstellung aus  $\zeta_1$ -Tocopherol und *p*-Phenylazobenzoylchlorid, analog wie bei der Herstellung von *all-trans*-3,4-Dehydro- $\zeta_1$ -tocopheryl-*p*-phenylazobenzoat beschrieben: Smp. 84–85,5°. UV.-Maximum bei 324 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 484$ ), Schulter bei 290 m $\mu$ . IR.-Spektrum (KBr): 5,81; 6,26; 6,97; 7,15; 7,32; 7,95; 8,15; 8,63; 9,24; 9,97; 11,72; 12,97; 14,45; 14,75  $\mu$ . NMR.-Spektrum: 510–440 mehrere Signale (9 aromatische Protonen); 308/b (3); 158/t/J = 7 Hz (2); 128 + 125 + 122 + 108 + 102 + 97 (total 35); 77/s (3).

$C_{42}H_{52}O_3N_2$  (632,85) Ber. C 79,71 H 8,28 N 4,43% Gef. C 79,42 H 8,28 N 4,45%

*all-trans*- $\epsilon$ -Tocopherol (II). In genau analoger Weise, wie beim *all-trans*- $\zeta_1$ -Tocopherol (I) beschrieben, erhielt man aus 2,35 g *all-trans*-3,4-Dehydro- $\epsilon$ -tocopherol in 200 ml siedendem abs. Alkohol mit 23,5 g Natrium 1,4 g rohes  $\epsilon$ -Tocopherol, das hingegen ohne chromatographische Reinigung direkt durch 2malige Hochvakuumdestillation im Kragenkölbchen (230° Ölbadtemp., 0,05 Torr) gereinigt wurde. 1,15 g;  $n_D^{20} = 1,5322$ . UV.-Maximum bei 295 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 85,0$ ); natürliches  $\epsilon$ -Tocopherol: 294 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 85,5$ ). IR.-Spektrum: 2,97; 6,28; 6,95; 7,12; 7,30; 8,20; 8,67; 9,17; 9,50; 10,03; 11,80; 14,47  $\mu$ ; identisch mit demjenigen des natürlichen  $\epsilon$ -Tocopherols. NMR.-Spektrum: 387/s (1); 307/b (3); 263/s (1); 157/t/J = 7 Hz (2); 125 + 120 + 114 + 108 + 102 + 97 (total 32); 75/s (3); identisch mit demjenigen des natürlichen  $\epsilon$ -Tocopherols. – Gas-Chromatogramm:  $R_t = 73$  Min. Im Gemisch mit natürlichem  $\epsilon$ -Tocopherol keine Auftrennung. Im zweidimensionalen Papierchromatogramm erscheint das *all-trans*- $\epsilon$ -Tocopherol einheitlich und kann nicht vom natürlichen  $\epsilon$ -Tocopherol unterschieden werden.

$C_{28}H_{42}O_2$  (410,62) Ber. C 81,90 H 10,31% Gef. C 81,70 H 10,51%

Gas-Chromatogramm von  $\epsilon$ -Tocopherol aus *cis-trans*-Geranylinalool<sup>12)</sup>: 4 Pike bei  $R_t = 73, 66, 56$  und 47 Min. Intensitäten analog wie in Fig. 3.

*all-trans*- $\epsilon$ -Tocopheryllacetat. In der üblichen Weise mit Acetanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur hergestellt. UV.-Maxima bei 278 und 282 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 53,5$  und 53,8). IR.-Spektrum: 5,69; 6,77; 6,95; 7,10; 7,34; 8,35; 8,65; 9,93; 10,85; 11,12; 11,60; 13,63; 14,06  $\mu$ . NMR.-Spektrum: 394/s (1); 305/b (3); 155/t/J = 7 Hz (2); 134/s (3) OAc; 126 + 117 + 104 + 107 + 100 + 95 (total 32); 75/s (3).

$C_{30}H_{44}O_3$  (452,65) Ber. C 79,60 H 9,80% Gef. C 79,36 H 9,87%

*all-trans*- $\epsilon$ -Tocopheryl-*p*-phenylazobenzoat. Darstellung aus  $\epsilon$ -Tocopherol und *p*-Phenylazobenzoylchlorid, analog wie bei der Herstellung von *all-trans*-3,4-Dehydro- $\zeta_1$ -tocopheryl-*p*-phenylazobenzoat beschrieben: Smp. 49–52°. UV.-Maximum bei 325 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 470$ ). IR.-Spektrum: 5,78; 6,27; 6,80; 6,95; 7,13; 7,30; 7,95; 8,18; 8,65; 9,15; 9,95; 10,86; 11,35; 11,67; 12,91; 14,06  $\mu$ .

NMR.-Spektrum: 510–440 mehrere Signale (9 aromatische Protonen); 399/s (1); 309/b (3); 158/t/f = 7 Hz (2); 130 + 123 + 120 + 109 + 100 + 96 (total 32); 77/s (3).

$C_{41}H_{50}O_3N_2$  (618,83) Ber. C 79,57 H 8,14% Gef. C 79,44 H 7,85%

#### SUMMARY

The synthesis of racemic *all-trans*- $\zeta_1$ - (I) and - $\epsilon$ -tocopherol (II) is described. Comparison with the corresponding natural specimens proved the *all-trans*-configuration of the side chain of  $\zeta_1$ - and  $\epsilon$ -tocopherol isolated from wheat bran.

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

## 282. Reaktionen der Salpetersäure mit aliphatischen Verbindungen

1. Mitteilung

### Nitrierung von Cyclohexan

von G. Gut, H. Reich und A. Guyer

Herrn Professor Dr. TH. POSTERNAK zum 60. Geburtstag gewidmet

(30. VIII. 63)

Die Nitrierung von Cyclohexan mit Salpetersäure in flüssiger Phase wurde erstmals von MARKOVNIKOV<sup>1)</sup> durchgeführt. Er arbeitete nach dem KONOVALOV'schen Verfahren und konnte Nitrocyclohexan mit einer Ausbeute von 11–14% herstellen. NAMETKIN<sup>2)</sup> gelang es, die Ausbeute an Nitrocyclohexan erheblich zu steigern. TITOV<sup>3)</sup> vervollständigte in einer Reihe von Arbeiten das Reaktionsschema. Alle diese Untersuchungen besaßen aber eine rein theoretische Zielsetzung und waren nicht darauf ausgerichtet, als Grundlage technischer Verfahren zu dienen. Mit der Entwicklung der Superpolyamide wurden alsdann diesbezüglich eine Reihe von Patentschriften veröffentlicht, von denen aber nicht bekannt ist, wie weit sie eine industrielle Anwendung erlangten<sup>4)</sup>. Erwähnt sei noch die Arbeit von GRUNDMANN<sup>5)</sup>, der Nitrocyclohexan in kleintechnischem Maßstabe herstellte.

### I. Einfluss der Reaktionsvariablen auf die Zusammensetzung der Endprodukte

Die Faktoren, die den Reaktionsablauf massgeblich beeinflussen, sind: Druck, Reaktionsdauer, Temperatur, Konzentration der Salpetersäure und molares Verhältnis von Salpetersäure zu Cyclohexan.

<sup>1)</sup> V. V. MARKOVNIKOV, Liebigs Ann. Chem. 302, 15 (1898).

<sup>2)</sup> S. NAMETKIN, Ж 40, 184, 1570 (1907); 41, 145 (1908).

<sup>3)</sup> A. I. TITOV, З. общ. Chim. 23, 238 (1953).

<sup>4)</sup> E. K. ELLINGBOE, DUPONT, US. P. 2 228 261 (1940); DEUTSCHE HYDRIERWERKE, Belg. P. 445 813 (1942); R. M. CAVANAUGH, DUPONT, US. P. 2 343 534 (1944); F. T. DOUMANI, UNION OIL CORP. OF CALIFORNIA, US. P. 2 459 690 (1949); H. WELZ, BAYER AG, D. BP. 842 042 (1952); J. B. O'HARA, OLIN MATHIESON CHEM. CORP., US. P. 2 789 136 (1957).

<sup>5)</sup> C. GRUNDMANN, Angew. Chem. 62, 556 (1950).