

120. Über die Chemie des Vitamins E

7. Mitteilung [1]

Die stereospezifische Cyclisierung von (3'R, 7'R, 11'R)- α -Tocopherolchinon¹⁾

von H. Mayer, W. Vetter, J. Metzger, R. Rüegg und O. Isler

(5. IV. 67)

Einleitung. – Die Oxydation des α -Tocopherols mit Ferrichlorid zu α -Tocopherolchinon ist schon seit langem bekannt [3] [4], jedoch fand die Stereochemie dieser Reaktion in der Literatur keine Beachtung. Eine Neubearbeitung ergab, dass bei der Einwirkung von methanolisch-wässriger Ferrichloridlösung bei Raumtemperatur die Öffnung des Chromanolrings von (2R, 4'R, 8'R)- α -Tocopherol (1a) unter *Retention* der Konfiguration an C-2 erfolgt [5]. Diese stereospezifische, zu (3'R, 7'R, 11'R)-konfiguriertem α -Tocopherolchinon (2) führende Umwandlung lieferte die Grundlage für eine präparative Herstellung von α -Tocopherol mit unnatürlicher S-Konfiguration an C-2: Das Chinon 2 wurde katalytisch zum entsprechenden Hydrochinon 3 reduziert und dieses durch Behandlung mit $ZnCl_2$ in Petroläther bei 50° unter ca. 80-proz. *Inversion* der Konfiguration an C-3' zu (2S, 4'R, 8'R)- α -Tocopherol (4) recycliciert [5].

Ergebnisse. – Wie wir nun gefunden haben, lässt sich eine Recyclisierung unter *Retention* der Konfiguration an C-3' verwirklichen, wenn man nicht von dem Hydrochinon 3, sondern von dem primär aus natürlichem (2R, 4'R, 8'R)- α -Tocopherol ($[\alpha]_D^{25} = +0,75^\circ$, C_2H_5OH ; $[\alpha]_D^{25} \llbracket K_3Fe(CN)_6 \rrbracket = +25,3^\circ$, Isooctan^{2) 3)} erhältlichen (3'R, 7'R, 11'R)- α -Tocopherolchinon (2) ausgeht. Drei Methoden der Cyclisierung stehen zur Wahl:

1. Mit Schwefelsäure in Methanol: Behandelte man eine methanolische Lösung von (3'R, 7'R, 11'R)- α -Tocopherolchinon (2) bei 0–5° mit konz. Schwefelsäure so erhielt man nach Acetylierung und säulenchromatographischer Trennung der Reaktionsprodukte in ca. 46-proz. Ausbeute (2R, 4'R, 8'R)-O-Acetyl- α -tocopherol (1b) und daneben ca. 24% (2R, 4'R, 8'R)-O-Acetyl-5-methoxymethyl- γ -tocopherol (5)⁴⁾. Die R-Konfiguration des isolierten Acetats 1b wurde durch Überführung in (2R, 4'R, 8'R)- α -Tocopherol (1a) und Messung der spezifischen Drehung seines

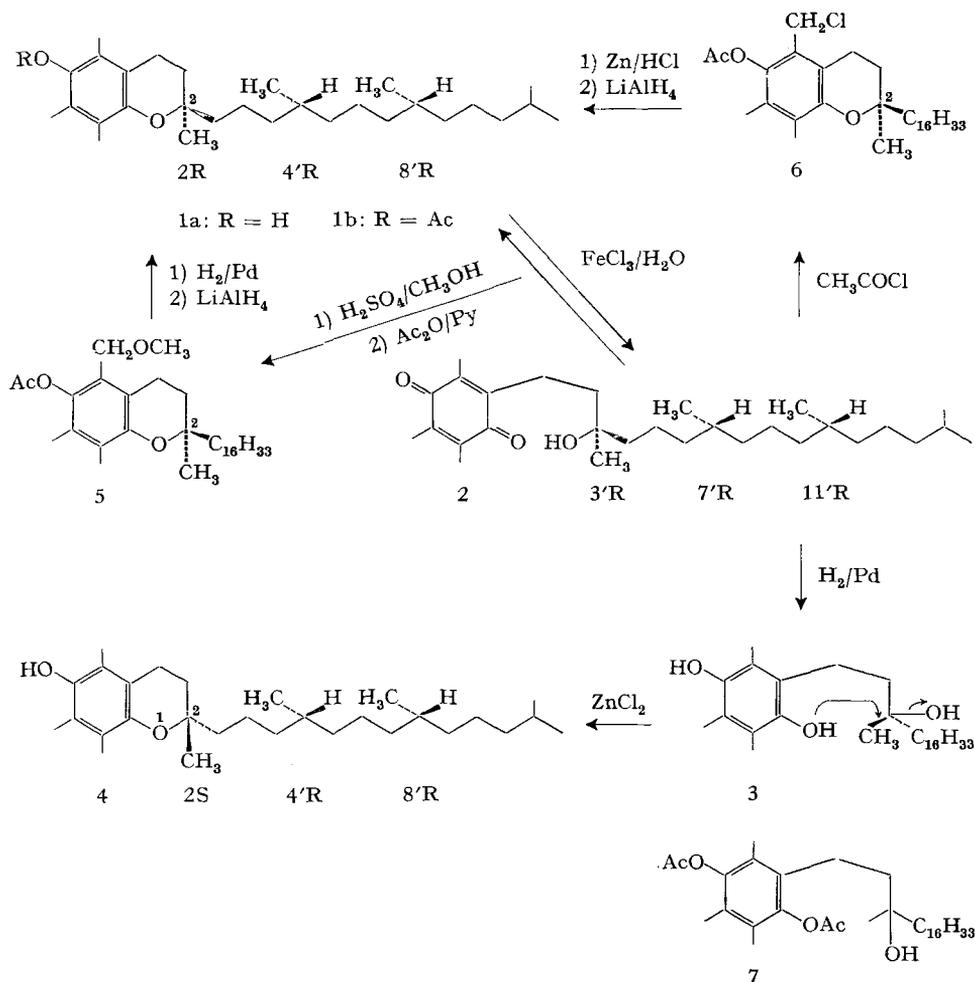
¹⁾ Auszugsweise vorgetragen an der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Basel am 19. 2. 1966 (vgl. [2]).

²⁾ Mittelwerte der spezifischen Drehungen des verwendeten natürlichen α -Tocopherols (sog. *d*- α -Tocopherol der DISTILLATION PRODUCTS INDUSTRIES, Rochester, New York) bzw. dessen Kaliumferricyanid-Oxydationsproduktes.

³⁾ Zur Nomenklatur vgl. [5] [6].

⁴⁾ Führte man die Cyclisierung in ätherischer Lösung ohne Methanol, jedoch in Gegenwart von Cycloheptatrien durch, so blieb die Bildung des Äthers 5 aus, und man isolierte nur 1a ($[\alpha]_D^{25} \llbracket K_3Fe(CN)_6 \rrbracket = +23,7^\circ$).

Kaliumferricyanid-Oxydationsproduktes ($[\alpha]_D^{25}$ « $K_3Fe(CN)_6$ » = $+25^\circ$)⁵⁾ und seines *p*-Phenylazobenzoates [Smp. 62,5–64°; $[\alpha]_{600}^{25}$ = $+6,62^\circ$ (CHCl₃)] [7] sichergestellt. Der als Nebenprodukt entstehende Äther 5 wurde durch katalytische Reduktion (Pd-Kohle, 5-proz. in Eisessig) in 1b und dieses, wie beschrieben, in 1a ($[\alpha]_D^{25}$ « $K_3Fe(CN)_6$ » = $+25^\circ$)⁵⁾ verwandelt. Daraus geht hervor, dass die Cyclisierung 2 → 1a + 5 mit praktisch 100-proz. Retention der Konfiguration an C-3' erfolgt.

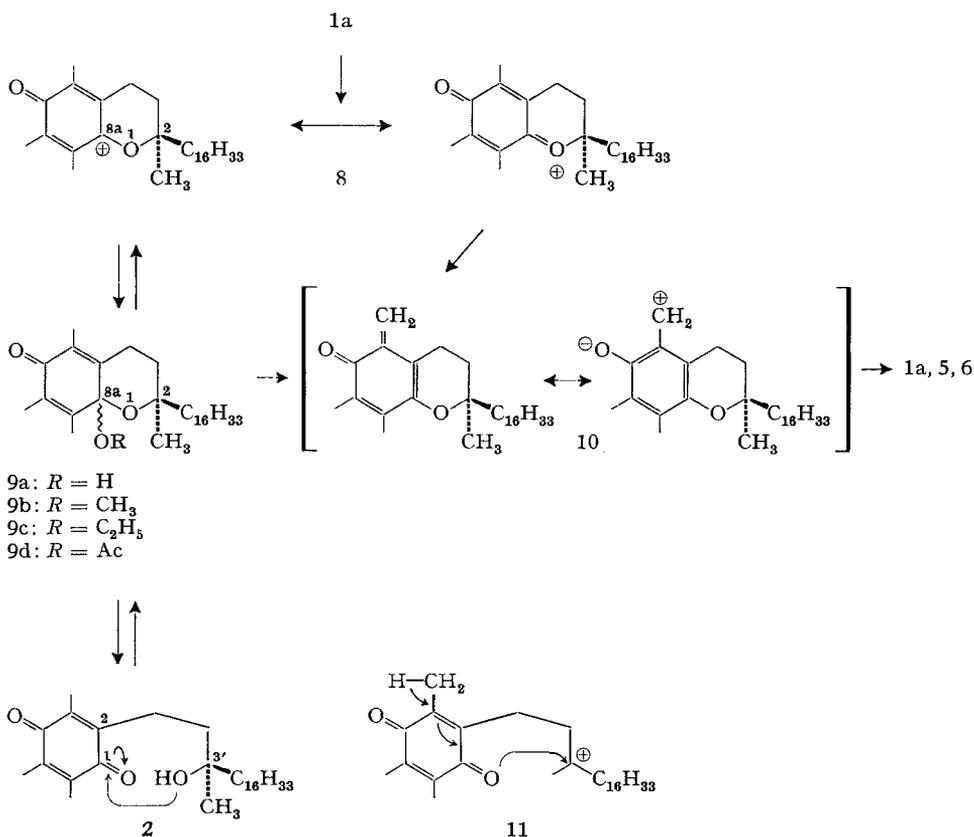


2. Mit Acetylchlorid: Bewahrte man eine Lösung von (3'R,7'R,11'R)- α -Tocopherolchinon (2) in Acetylchlorid 16 Std. bei Raumtemperatur auf, so isolierte man nach Entfernung des überschüssigen Acetylchlorids ein O-Acetyl-5-chlormethyl- γ -tocopherol-Gemisch, das zu ca. 87% aus dem (2R,4'R,8'R)-Epimeren (6) und zu ca. 13% aus dem (2S,4'R,8'R)-Epimeren bestand. Die Bestimmung der Epimeren-

⁵⁾ Mittelwert der spezifischen Drehungen von Mustern aus verschiedenen Ansätzen.

Zusammensetzung dieses Gemisches gelang durch schrittweise Reduktion des Chlorids 6 mit Zinkstaub und Salzsäure bzw. Lithiumaluminiumhydrid zu einem O-Acetyl- α -tocopherol (1b)- bzw. α -Tocopherol (1a)-Epimerengemisch, dessen $K_3Fe(CN)_6$ -Oxydationsprodukt die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{25} = +18,5^{\circ}$ aufwies. Aus diesem Ergebnis lässt sich schliessen, dass auch die Cyclisierung $2 \rightarrow 6$ unter vorwiegender Retention (ca. 87%) der Konfiguration an C-3' abläuft.

3. Mit *n*-Butylmercaptan und Essigsäure in Benzol nach OXMAN & COHEN [8]: Cyclisierte man (3'*R*,7'*R*,11'*R*)- α -Tocopherolchinon (2) unter Bedingungen, wie sie von OXMAN & COHEN beim *rac.* α -Tocopherolchinon verwendet wurden, d.h. liess man eine benzolische Lösung von 2 nach Zusatz von *n*-Butylmercaptan und Essigsäure 5 Tage bei Raumtemperatur stehen, so isolierte man glatt (2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -Tocopherol (1a) ($[\alpha]_D^{25}$ « $K_3Fe(CN)_6$ » = +24,7°). Auch hier verläuft also der Ringchluss unter praktisch vollkommener Retention.



Diskussion. – Zur Deutung dieser experimentellen Befunde kann an den bereits früher [5] diskutierten Mechanismus der unter Umkehrung der 2*R*-Konfiguration des natürlichen α -Tocopherols (1a) ablaufenden Reaktionsfolge $1a \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 4$ angeknüpft werden: Bei der Ferrichlorid-Oxydation von 1a im wasserhaltigen Medium

wird nach Entzug eines Protons und zweier Elektronen das schon von MARTIUS & EILINGSFELD [4] in racemischer Form erstmals erwähnte mesomere Carboniumion 8 durchlaufen, das durch Addition von Wasser an C-8a in das Halbketal 9a übergehen kann⁶⁾.

Ein Halbketal der Konstitution 9a war bereits von HARRISON *et al.* [10] als hypothetisches Zwischenprodukt der Oxydation von *d,l*- oder *d*- α -Tocopherol ohne Berücksichtigung der Stereochemie in Betracht gezogen worden. Vor kurzem gelang es DÜRCKHEIMER & COHEN [11] racemisches 9a aus *d,l*- α -Tocopherol herzustellen und in seinen Eigenschaften zu beschreiben. Es erwies sich als sehr instabile Verbindung, die bei pH 5,5 eine Halbwertszeit von 44 Min. zeigte und sich glatt in α -Tocopherolchinon oder α -Tocopherol überführen liess.

Die Spaltung des Halbketals 9a unter Lösung der C-8a-O-1-Bindung führt schliesslich zu dem als Endprodukt isolierten α -Tocopherolchinon (2), dessen Konfiguration an C-3' somit identisch sein muss mit derjenigen an C-2 des eingesetzten α -Tocopherols (1a). Die unter Inversion ablaufende Cyclisierung 3 \rightarrow 4 des 2 entsprechenden Hydrochinons 3 wurde so interpretiert, dass in einer «S_N2-artigen» Substitutionsreaktion die phenolische OH-Gruppe, wie angedeutet, als Nucleophil fungiert, während die tertiäre OH-Gruppe austritt. Gestützt wurde diese Aussage durch massenspektrometrische Untersuchungen: Führt man die Ferrichlorid-Oxydation 1a \rightarrow 2 bei Gegenwart von ¹⁸O-angereichertem Wasser durch, so beobachtete man nach Ringschluss 3 \rightarrow 4 einen ca. 96-proz. Einbau von ¹⁸O in Stellung 1 von 4, was nur mit dem vorgeschlagenen Mechanismus vereinbar war [5].

Zur Interpretation der unter Retention ablaufenden Cyclisierung 2 \rightarrow 1a mit Schwefelsäure in Methanol ist es naheliegend, das gleiche Halbketal 9a als Zwischenprodukt anzunehmen, das bereits die Reaktionsfolge 1a \rightarrow 2 befriedigend zu erklären vermochte. Hier würde allerdings, wie in 2 angedeutet, im Gegensatz zum Schritt 3 \rightarrow 4 die tertiäre OH-Gruppe als Nucleophil beteiligt sein und sich an die 1-C=O-Gruppe addieren. Dabei bliebe die C-3'-O-Bindung und damit auch die Konfiguration an C-3' erhalten. Eliminierung von Wasser aus 9a würde zu dem Methylencyclohexanon-Derivat 10 führen, das bei Gegenwart eines Reduktionsmittels, hier möglicherweise Methanol, in 1a übergehen kann. Ob daneben oder ausschliesslich der Weg 9a \rightarrow 8 \rightarrow 10 beschritten wird oder ob das dem sog. α -Tocopheroxid (9c) [4] analoge Ketal 9b als Zwischenprodukt auftritt, aus dem durch Abspaltung von Formaldehyd 1a entstehen könnte, kann hier nicht entschieden werden.

Methylenchinon-Derivate⁷⁾ des Typs 10 sind von verschiedenen Autoren als Zwischenprodukte bei Umsetzungen in der Vitamin E- und K-Reihe angesprochen worden, so z. B. bei der Kaliumferricyanid-Oxydation des α -Tocopherols [13] und Naphtotocopherols [14] [15], bei der sauren Dimerisierung des Phyllochinons [14] [15] [16], bei der oxydativen Phosphorylierung [14] [17] [18] und bei Cyclisierungen mit Acetylchlorid in der Vitamin-K₁- und Ubichinon-Reihe [18] [19].

Die Bildung des als Nebenprodukt der Cyclisierung beobachteten O-Acetyl-5-methoxymethyl- γ -tocopherols (5), das bei Abwesenheit von Methanol nicht auftritt, kann durch Addition von Methanol an 10 erklärt werden. Die Konfiguration an C-2

⁶⁾ Vgl. auch den von ADLER *et al.* [9] diskutierten Mechanismus der oxydativen Spaltung der Monoäther des Brenzkatechins und Hydrochinons, dem 8 bzw. 9a analoge Carbonium-Ionen bzw. Halbketale zugrunde liegen.

⁷⁾ Vgl. auch die zusammenfassende Darstellung über Methylenchinone [12]

bliebe dabei während der Reaktionsschritte 9a \rightarrow 10 \rightarrow 1a bzw. 5 im Einklang mit dem Experiment unverändert.

In ähnlicher Weise lässt sich die zu O-Acetyl-5-chlormethyl- γ -tocopherol (6) führende Cyclisierung von 2 mit Acetylchlorid interpretieren: Das als Zwischenprodukt entstehende, instabile, sog. 8a-Acetoxy- α -tocopheron (9d)⁸⁾ würde durch Eliminierung von Essigsäure 10 ergeben, das nun Acetylchlorid zu 6 addieren kann. Auch hier wäre eine Erhaltung der Konfiguration an C-3' bzw. C-2 gewährleistet.

Auch die vor kurzem von OXMAN & COHEN [8] studierte Cyclisierung von *rac.* α -Tocopherolchinon zu α -Tocopherol in benzolischer Lösung unter Zusatz von *n*-Butylmercaptan und Essigsäure scheint nach einem ähnlichen Mechanismus abzulaufen. Die von uns bei Verwendung von (3'R 7'R, 11'R)- α -Tocopherolchinon (2) beobachtete hohe Retention deutet darauf hin, dass auch diese Reaktion eine Addition der tertiären OH-Gruppe an ein Chinoncarbonyl unter Ausbildung eines Halbketalystems einschliesst.

Isotopenmarkierung. Gestützt wird diese Interpretation durch die im folgenden beschriebenen Untersuchungen. Methoden der Isotopenmarkierung gestatten es, mit Hilfe von H₂[¹⁸O] gewisse «strategisch wichtige» Sauerstoffatome einer Ausgangsverbindung mit ¹⁸O zu markieren und deren Schicksal im Verlauf der Reaktion durch massenspektrometrische Analyse von Zwischen- und Endprodukten zu verfolgen. Das α -Tocopherolchinon, das Ausgangsprodukt unserer Untersuchung, besitzt ein solches austauschbares Sauerstoffatom in der 1-Chinoncarbonylgruppe. Wir haben deshalb ein α -Tocopherolchinon hergestellt, das spezifisch in der 1-Carbonylgruppe an ¹⁸O angereichert ist; die andere Carbonylgruppe und die OH-Gruppe bleiben dabei unmarkiert.

Zur Darstellung dieser Verbindung wurde die bereits früher [5] beschriebene Methode modifiziert: Die Ferrichlorid-Oxydation von *rac.* α -Tocopherol wurde nicht in heterogener, sondern in homogener Phase (wasserfreies FeCl₃, abs. Methanol, abs. Äther) in Gegenwart von H₂[¹⁸O] (ca. 12 At.-% ¹⁸O⁹⁾) durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde nach genau einer Minute aufgearbeitet und das isolierte *rac.* α -Tocopherolchinon in das entsprechende Di-O-acetylhydrochinon (7) verwandelt. Die massenspektrometrische ¹⁸O-Gehaltsbestimmung dieser Verbindung ergab nach Abzug des natürlichen Isotopengehalts einen ¹⁸O-Gehalt von $8,2 \pm 0,4$ At.-%¹⁰⁾.

Unterwarf man *rac.* α -Tocopherolchinon diesen Reaktionsbedingungen, d. h. behandelte man es eine Minute lang mit einer Oxydationslösung der gleichen Zusammensetzung, so konnte kein Einbau von ¹⁸O festgestellt werden (Fehlergrenze $\pm 0,2$ At.-%).

Daraus geht hervor, dass bei dem entsprechend der Reaktionsfolge 1a \rightarrow 8 \rightarrow 9a \rightarrow 2 gewonnenen α -Tocopherolchinon der ¹⁸O-Sauerstoff spezifisch im 1-Chinoncarbonyl sitzen muss.

⁸⁾ *Rac.* 8a-Acetoxy- α -tocopheron ist zusammen mit seinem 5-Isomeren kürzlich von DÜRCKHEIMER & COHEN [11] dargestellt worden.

⁹⁾ FLUKA AG., Buchs/SG.

¹⁰⁾ Ein dem «¹⁸O-Pool» genau entsprechender Einbau liess sich deshalb nicht erzielen, weil ein völliger Feuchtigkeitsausschluss unter den angegebenen Bedingungen nur sehr schwer durchführbar war.

Diese Aussage ist für die Klärung der Frage nach dem Ablauf der Cyclisierungen des α -Tocopherolchinons von Bedeutung: Wenn nämlich die Cyclisierung des markierten α -Tocopherolchinons mit Schwefelsäure in Methanol in der Weise vor sich geht, dass bei der Bildung der C-8a-O-1-Bindung die OH-Gruppe als Nucleophil fungiert, dann sollte sich weder im isolierten O-Acetyl- α -tocopherol noch im O-Acetyl-5-methoxy- γ -tocopherol ein Einbau von ^{18}O erkennen lassen; denn das Isotop würde ja in Form von $\text{H}_2[^{18}\text{O}]$ eliminiert. Tatsächlich konnte in den beiden Reaktionsprodukten kein höherer ^{18}O -Gehalt nachgewiesen werden als dem natürlichen Isotopengehalt entspricht (Fehlergrenze $\pm 0,2$ At.-%). Daraus lässt sich schliessen, dass die C-8a-O-1-Bindung wie in 2 angedeutet gebildet wird, und nicht etwa in der Weise, dass das 1-Chinon-carbonyl als Nucleophil fungiert; denn dann würde man einen dem Gehalt des α -Tocopherolchinon an ^{18}O entsprechenden ^{18}O -Gehalt finden.

Der Ringschluss des markierten α -Tocopherolchinons mit Acetylchlorid hingegen lieferte ein O-Acetyl-5-chlormethyl- γ -tocopherol, dessen ^{18}O -Gehalt um $1,1 \pm 0,5$ At.-% über dem natürlichen Isotopengehalt lag. Das bedeutet, dass diese Cyclisierung zur Hauptsache gleichfalls nach dem angeführten Schema – unter Eliminierung des Isotops als $\text{CH}_3\text{CO}[^{18}\text{O}]\text{H}$ – abläuft; in einer Nebenreaktion im Ausmass von ca. 13% muss jedoch das Chinon sich in der Weise cyclisieren, dass der Sauerstoff der 1-Chinon-carbonylgruppe als Nucleophil auftritt, wobei hier allerdings nicht entschieden werden kann, nach welchem Mechanismus dies im einzelnen geschieht. Im Einklang damit steht auch die nur ca. 87-proz. Stereospezifität der gesamten Reaktion. Dass die Cyclisierung mit Acetylchlorid zur Hauptsache über ein Carbonium-Ion der Struktur 11 verläuft, wie es von FOLKERS *et al.* [19] beim Hexahydroubichinon-4 postuliert wurde, kann wohl damit ausgeschlossen werden.

Auswertung der Massenspektren. Die Bestimmung des ^{18}O -Gehalts der Verbindungen 1b, 5 und 6 wurde an den Molekel-Ionen ausgeführt. Zur Analyse wurden die Pike bei M und $M + 2$ verwendet und die Messergebnisse in der üblichen Weise ausgewertet [20].

Um den bei Acetylphenolen stets starken Verlust von Keten zurückzudrängen und eine möglichst hohe Intensität der Molekel-Ion-Pike zu erhalten, wurden die Spektren bei relativ geringer Ionisierungsspannung (ca. 12 eV) aufgenommen. Die in der Figur wiedergegebenen Spektren von O-Acetyl- α -tocopherol, bei 70 bzw. ca. 12 V Ionisierungsspannung aufgenommen, sollen ein Bild von der Fragmentierung dieses Verbindungstyps bei hoher und bei niedriger Spannung geben¹¹⁾.

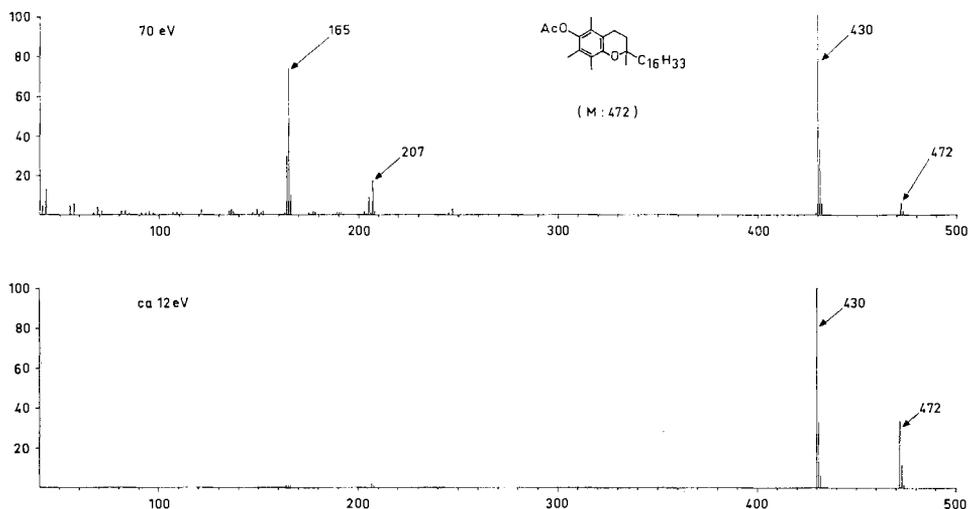
Die Proben wurden direkt in die Ionenquelle eingeführt. Durch mehrfache Aufnahme des Massenbereichs der Molekel-Ionen wurden Fehler, die durch Schwankungen des Probendrucks entstehen könnten, auf ein Mindestmass verringert. Um systematische Messfehler zu vermeiden, wurden in jedem Falle die Messungen an den Proben selbst und an den entsprechenden unmarkierten Verbindungen unter möglichst ähnlichen Bedingungen durchgeführt.

Im Falle von 7 kann auch bei tiefer Ionisierungsspannung kein Molekel-Ion registriert werden. Die relativ leichte pyrolytische Wasserabspaltung aus der tertiären Hydroxylgruppe, zusammen mit der hier an zwei Stellen möglichen Keten-

¹¹⁾ Eine eingehende Diskussion der Fragmentierung dieser Verbindungen wird an anderer Stelle erfolgen.

eliminierung aus dem Molekel-Ion sind die Ursachen für die Abwesenheit dieses Piks. Für die Isotopenbestimmung wurden daher die Pike bei m/e 514 und 516 benützt, die dem Verlust von Wasser aus 7 entsprechen. Da als sicher angenommen werden kann, dass die abgespaltene Wassermolekel ausschliesslich aus der aliphatischen Hydroxylgruppe stammt, während die acetylierten phenolischen Sauerstoffatome für eine Abspaltung in Form von Wasser nicht in Frage kommen, muss der Markierungsgrad dieses Ions gleich dem seiner Stammverbindung 7 sein.

Eine Messung des ^{18}O -Gehaltes direkt am markierten Chinon 2 erwies sich als undurchführbar. Der bei der massenspektrometrischen Untersuchung derartiger Chinone stets auftretende Pik bei $M + 2$ [21], offenbar von einem bei der Verdampfung gebildeten Reduktionsprodukt stammend, überlagert sich dem ^{18}O -enthaltenden Molekel-Ion-Pik. Da die Pyrolyse nicht gut reproduzierbar ist, wäre eine Trennung der beiden Pike erforderlich, für die jedoch das Auflösungsvermögen unseres Massenspektrometers nicht ausreicht (Masse von $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{O}_3$ 448,3916; von $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_2^{18}\text{O}$ 448,3803).



Massenspektren von *O*-Acetyl- α -tocopherol bei 70 bzw. ca. 12 eV

Experimenteller Teil

Allgemeines. – Die Spektren wurden in unserer Physikalischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) aufgenommen: Die UV.-Spektren mit einem CARY-Spektrophotometer, Modell 14, in Feinsprit, die IR.-Spektren von Dr. L. H. CHOPARD-DIT-JEAN mit einem BECKMAN-IR 9-Gitter-Spektrophotometer (Zweifach-Monochromator), und die NMR.-Spektren von Dr. G. ENGLERT mit einem VARIAN-A-60-Spektrometer (60 MHz) in CDCl_3 -Lösung. Die chemischen Verschiebungen sind in Hz angegeben (interner Standard $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ (TMS) = 0), und werden durch folgende Abkürzungen charakterisiert: *s* (Singlett), *t* (Triplett), *b* (breites, mehr oder weniger strukturiert erscheinendes Signal), *J* = Kopplungskonstante in Hz; in Klammern die durch elektronische Integration ermittelte auf- bzw. abgerundete Protonenzahl. Bei Verbindungen mit isoprenoider $\text{C}_{15}\text{H}_{31}$ -Seitenkette beobachtet man Signale bei 73–74 Hz (CH_2 und CH) sowie 49 und 55 Hz (CH_3). Die optischen Drehungen wurden von Dr. F. BURKHARDT mit einem selbstabgleichenden Polariometer bei 25° aufgenommen. Die Genauigkeit der spezifischen Drehungen beträgt $\pm 0,5^\circ/c$.

Die Massenspektren wurden von Herrn P. MEYER mit einem AEI MS 9-Massenspektrometer aufgenommen. Die Proben wurden direkt in die Ionenquelle verdampft (Ionisierungsenergie ca. 12 eV).

Die Säulenchromatogramme wurden an Kieselgel (MERCK, Korngrösse 0,05–0,2 mm) oder neutralem Aluminiumoxid (CAMAG, Akt. III) durchgeführt. Für die Dünnschichtchromatographie diente Kieselgel G (MERCK) als Adsorbens. Die Flecke wurden durch Besprühen mit Molybdato-phosphorsäure-Sprühreagenz (MERCK) und anschliessendes Erhitzen auf ca. 100° sichtbar gemacht. Die säulenchromatographische Abtrennung von Nebenprodukten oder Verunreinigungen wurde laufend dünnschichtchromatographisch kontrolliert. DS = Dünnschichtchromatogramm.

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°.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Dr. A. DIRSCHERL ausgeführt.

Einzelne Verbindungen. – 1. Cyclisierung von (3'R,7'R,11'R)- α -Tocopherolchinon (2).

a) *Mit Schwefelsäure in Methanol.* Zu einer Lösung von 4,5 g 2 in 225 ml abs. Methanol wurden bei 0–5° unter Rühren innerhalb von 90 Min. 67,5 ml konz. Schwefelsäure getropft. Nach Zugabe von 112,5 ml einer Lösung von 60 ml konz. Schwefelsäure in 200 ml Äther wurde 30 Min. bei 0–5° nachgerührt, dann das Reaktionsgemisch mit Äther und Wasser versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhielt 4,5 g rotes Öl, das sofort in 300 ml Pyridin und 300 ml Acetanhydrid gelöst und 16 Std. bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde. Nach üblicher Aufarbeitung resultierten 4,5 g eines Gemisches aus 1b und 5, das säulenchromatographisch an 50 g Kieselgel getrennt werden konnte. 1b und 5 lassen sich im DS (Laufmittel: Benzol-Petroläther[Sdp. 40–45°]-4:1; Diisopropyläther) gut unterscheiden.

(2R,4'R,8'R)-*O*-Acetyl- α -Tocopherol (1b). Petroläther(Sdp. 40–45°)-Äther-Gemisch (4% Äther) eluierte 2,2 g (46% d.Th.) reines 1b. UV-, IR-, NMR.-Spektren und DS identisch mit denjenigen von authentischem 1b [7].

(2R,4'R,8'R)- α -Tocopherol (1a) aus 1b. Aus 1,0 g 1b mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther und anschliessende chromatographische Reinigung (50 g Aluminiumoxid, Elution mit Petroläther-[Sdp. 40–45°]-Äther-Gemisch [10% Äther]) 737 mg reines 1a. UV-, IR-, NMR.-Spektren und DS identisch mit denjenigen von authentischem 1a [7]. K₃Fe(CN)₆-Oxydationsprodukt: $[\alpha]_D^{25} = +25^{\circ 6)}$ ($c = 1,77$, Isooctan).

p-Phenylazobenzoat von 1a: Smp. 62,5–64°; $[\alpha]_{500}^{25} = +6,62^{\circ}$ (CHCl₃). Authentisches (2R,4'R,8'R)-*p*-Phenylazobenzoat: Smp. 62–64°. $[\alpha]_D^{25} = +6,99^{\circ}$ (CHCl₃) [7]. Misch-Smp. ohne Erniedrigung.

(2R,4'R,8'R)-*O*-Acetyl-5-methoxy- γ -tocopherol (5). Petroläther(Sdp. 40–45°)-Äther-Gemisch (10% Äther) eluierte 1,2 g (24%) reines 5 als blass gelbes Öl. UV.-Maxima bei 290 nm ($E_{1cm}^{1\%} = 57,5$), 283 nm ($E_{1cm}^{1\%} = 51$) (Schulter). IR.-Spektrum (flüssig): 5,68, 8,26 (OAc); 6,35 μ (Aromat). NMR.-Spektrum: 258/s (2) –CH₂O–; 196/s (3) OCH₃; 167/t/J = 7 (2) 4-CH₂; 138/s (3) OAc; 126 + 121 (6) arom. CH₃; 106/t/J = 7 (2) 3-CH₂.

C₃₂H₅₄O₄ (502,75) Ber. C 76,44 H 10,83% Gef. C. 76,38 H 10,96%

(2R,4'R,8'R)- α -Tocopherol (1a) aus 5. Die Lösung von 554 mg 5 in 50 ml Eisessig wurde nach Zusatz von 500 mg 5-proz. Palladiumkohle (DEGUSSA) bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach ca. 5 1/2 Std. waren ca. 95% der theoretischen Menge Wasserstoff aufgenommen. Man versetzte mit Petroläther, saugte vom Katalysator ab und wusch das Filtrat mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 453 mg rohes 1b, das nach dem DS nur noch wenig 5 enthielt. Chromatographische Reinigung (60 g Kieselgel, Elution mit Petroläther-Äther-Gemisch [4% Äther]) ergab 340 mg (67%) 1b. Das daraus hergestellte 1a (306 mg) war in seinen spektralen und chromatographischen Eigenschaften identisch mit authentischem 1a [7].

K₃Fe(CN)₆-Oxydationsprodukt: $[\alpha]_D^{25} = +25^{\circ 6)}$ ($c = 1,84$, Isooctan).

b) Mit Acetylchlorid. - (2R,4'R,8'R)-, (2S,4'R,8'R)-O-Acetyl-5-chlormethyl- γ -tocopherol-Epimerengemisch. Eine Lösung von 11 g 2 in 55 ml frisch destilliertem Acetylchlorid wurde 16 Std. bei Raumtemperatur aufbewahrt, dann auf Eis gegossen und wie üblich aufgearbeitet, wobei man 10,8 g rotes Öl erhielt, das an 1100 ml Kieselgel chromatographiert wurde. Petroläther (Sdp. 60–90°)-Äther-Gemische (2%, 5% Äther) eluierten 9,1 g (73%) farbloses Öl, das zu einer wachsartigen kristallinen Masse erstarrte. UV.-Maximum bei 294 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 59,3$). IR.-Spektrum (KBr): 5,70, 5,73, 8,28 (OAc); 6,35 μ (Aromat). NMR.-Spektrum: 268/s (2) $-\text{CH}_2\text{Cl}$; 168/t/J = 6,5 (2) 4-CH_2 ; 140/s (3) OAc; 127 + 120 (6) arom. CH_3 ; 108/t/J = 6,5 (2) 3-CH_2 .

$\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{O}_3\text{Cl}$ (507,2) Ber. C 73,45 H 10,13 Cl 6,98% Gef. C 73,78 H 10,23 Cl 6,92%

(2R,4'R,8'R)-, (2S,4'R,8'R)- α -Tocopherol-Epimerengemisch (1a + 4). Man versetzte die Lösung von 4 g O-Acetyl-5-chlormethyl- γ -tocopherol-Epimerengemisch in 80 ml Petroläther (Sdp. 80–105°) bei 50° unter Rühren mit 65 ml konz. Salzsäure und anschliessend portionenweise mit 16 g Zinkstaub. Man rührte noch 6 Std. bei 50°, kühlte dann ab, verdünnte mit Äther und arbeitete wie üblich auf, wobei man 3,7 g gelbes Öl erhielt, in dem kein Halogen (BEILSTEIN-Probe) und im DS (Laufmittel: Benzol) kein Ausgangsprodukt mehr nachzuweisen war. Chromatographische Reinigung an 110 g Aluminiumoxid (Elution mit Petroläther [Sdp. 60–90°]-Äther-Gemisch [5% Äther]) ergab 2,55 g (68,5%) O-Acetyl- α -tocopherol-Epimerengemisch, das, wie beschrieben, reduzierend verseift wurde. Es resultierten 2,15 g (63,5%) α -Tocopherol-Epimerengemisch (1a + 4), das in seinen spektralen und chromatographischen Eigenschaften mit authentischem α -Tocopherol [7] identisch war.

$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ -Oxydationsprodukt: $[\alpha]_D^{25} = +18,5^{(5)}$ ($c = 1,02$, Isooctan).

c) Mit *n*-Butylmercaptan und Essigsäure [8]. Man versetzte die Lösung von 500 mg 2 in 20 ml Benzol mit 1,0 ml *n*-Butylmercaptan und 0,12 ml Eisessig, bewahrte das Gemisch 5 Tage bei Raumtemperatur auf, dampfte dann die Lösung im Vakuum ein und reinigte den Rückstand chromatographisch an 100 g Aluminiumoxid. Petroläther (Sdp. 40–45°)-Äther 9:1-Gemisch eluierte 306 mg schwach gelbes 1a. Nach Destillation i. H. V. (0,09 Torr, Badtemperatur 230°): 255 mg (53%) 1a, das sich in jeder Hinsicht mit authentischem 1a [7] identisch erwies.

$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ -Oxydationsprodukt: $[\alpha]_D^{25} = +24,7^{(5)}$ ($c = 1,74$, Isooctan).

2. Ferrichlorid-Oxydation von rac. α -Tocopherol: rac. α -Tocopherolchinon. Zu einem Gemisch aus 405 mg Wasser und 50 ml abs. Methanol fügte man unter Rühren bei 0–5° rasch 7,3 g wasserfreies Eisen(III)-chlorid, rührte 15 Min. nach, filtrierte dann durch Watte und spülte mit insgesamt 15 ml abs. Methanol nach. Zu dieser Oxydationslösung gab man auf einmal unter Rühren bei Raumtemperatur die Lösung von 563 mg rac. α -Tocopherol in 10 ml abs. Äther. Nach 1 Min. Rühren goss man auf ein Gemisch aus 100 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung, 500 ml Wasser und 500 ml Äther, schüttelte durch und wusch die ätherische Phase mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 588 mg gelbes Öl, das an 60 g Kieselgel chromatographiert wurde. Petroläther (Sdp. 40–45°)-Äther-Gemisch (15% Äther) eluierte 552 mg (94,5%) reines rac. α -Tocopherolchinon, das mit der authentischen Verbindung [5] in jeder Hinsicht identisch war.

3. Versuche mit ^{18}O . - a) Ferrichlorid-Oxydation von rac. α -Tocopherol in Gegenwart von H_2 [^{18}O]. Die Oxydation wurde genau gleich wie unter 2. beschrieben durchgeführt, nur wurden an Stelle von 405 mg Wasser 410 mg H_2 [^{18}O] (ca. 12 At.-% ^{18}O)⁹) eingesetzt. Ausbeute: 490 mg (84%) reines rac. α -Tocopherolchinon- [^{18}O]. UV., IR.- und NMR.-Spektren identisch mit denjenigen von rac. unmarkiertem α -Tocopherolchinon.

b) ^{18}O -Markiertes 1,4-Di-O-acetyl- α -tocopherolhydrochinon. 35 mg des nach 3.a) hergestellten ^{18}O -markierten α -Tocopherolchinons wurden in 10 ml Hexan gelöst und nach Zugabe von 50 mg Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator (5-proz.) bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert (Dauer ca. 40 Min.). Man versetzte dann die farblose Suspension mit je 2 ml Pyridin und Acetanhydrid, liess 16 Std. bei Raumtemperatur stehen und arbeitete wie üblich auf. Ausbeute: 42 mg Rohprodukt, nach chromatographischer Reinigung [(5 g Kieselgel, Elution mit Hexan-Äther-3:1) 37 mg (89%)] reines ^{18}O -markiertes 7. IR.- und NMR.-Spektren sowie DS identisch mit denjenigen von authentischem, unmarkiertem 7 [22] vgl. 3.c).

c) Austauschexperiment. Man versetzte unter Rühren bei Raumtemperatur die analog 2. aus 41 mg H_2 [^{18}O] (ca. 12 At.-% ^{18}O)⁹), 6,5 ml abs. Methanol und 730 mg wasserfreiem Eisen(III)-

chlorid hergestellte Oxydationslösung auf einmal mit einer Lösung von 59 mg *rac.* α -Tocopherolchinon in 1 ml abs. Äther. Nach 1 Min. Rühren bei Raumtemperatur arbeitete man wie unter 2. beschrieben auf, wobei man 56 mg α -Tocopherolchinon regenerierte, das sofort wie unter 3.b) beschrieben, katalytisch reduziert und acetyliert wurde.

1,4-Di-O-acetyl- α -tocopherolhydrochinon (7). Ausbeute: 70 mg Rohprodukt, nach chromatographischer Reinigung 52 mg (74%) reines 7. IR.-Spektrum (flüssig): 2,87 (OH); 5,70, 8,43 (OAc); 6,15 μ (Aromat). NMR.-Spektrum: 145–165/b (ca. 2) 1'-CH₃; 139/s (6) OAc; 124 + 122 (9) arom. CH₃.

IR.- und NMR.-Spektren sowie DS (Laufmittel: Diisopropyläther) identisch mit denjenigen von authentischem 7 [22].

d) *Cyclisierung von ¹⁸O-markiertem *rac.* α -Tocopherolchinon.* – Mit Schwefelsäure in Methanol. Dieser Versuch wurde wie unter 1.a) beschrieben durchgeführt. 200 mg Ausgangschinon lieferten nach mehrmaliger chromatographischer Reinigung 67 mg (32%) reines *rac.* O-Acetyl- α -tocopherol-[¹⁸O] und 49 mg (22%) reines *rac.* O-Acetyl-5-methoxy- γ -tocopherol-[¹⁸O]. UV-, IR-, NMR.-Spektren und DS identisch mit denjenigen der nach 1.a) hergestellten Verbindung.

Mit Acetylchlorid. 173 mg des markierten Chinons wurden wie unter 1. b) beschrieben cyclisiert. Ausbeute: 167 mg (85%) reines *rac.* O-Acetyl-5-chlormethyl- γ -tocopherol-[¹⁸O]. UV-, IR-, NMR.-Spektren und DS identisch mit denjenigen der nach 1. b) hergestellten Verbindung.

SUMMARY

Stereospecific cyclizations of (3'R,7'R,11'R)- α -tocopherolquinone (2) are reported:

1. Treatment with conc. sulfuric acid in methanol at 0–5° gave (2R,4'R,8'R)- α -tocopherol (1a) with complete retention of configuration at C-3'.
2. Reaction with acetyl chloride at room temperature yielded (2R,4'R,8'R)-O-acetyl-5-(chloromethyl)- γ -tocopherol (6) with 87% retention of configuration at C-3'.
3. Cyclization with *n*-butanethiol and acetic acid in benzene at room temperature gave (2R,4R',8'R)- α -tocopherol (1a) with virtually complete retention of configuration at C-3'.

Based on ¹⁸O tracer techniques a mechanism for these cyclizations is suggested.

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

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 6. Mitt.: H. MAYER, P. SCHUDEL, R. RÜEGG & O. ISLER, *Helv.* 47, 229 (1964).
- [2] H. MAYER & O. ISLER, *Chimia* 20, 158 (1966).
- [3] W. JOHN, *Z. physiol. Chem.* 252, 222 (1938); W. JOHN, E. DIETZEL & W. EMTE, *ibid.* 257, 173 (1939).
- [4] C. MARTIUS & H. EILINGSFELD, *Liebigs Ann. Chem.* 607, 159 (1957); *Biochem. Z.* 328, 507 (1957).
- [5] P. SCHUDEL, H. MAYER, J. METZGER, R. RÜEGG & O. ISLER, *Helv.* 46, 333 (1963).
- [6] IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, *Biochim. Biophys. Acta* 107, 1 (1965).
- [7] H. MAYER, P. SCHUDEL, R. RÜEGG & O. ISLER, *Helv.* 46, 650 (1963).
- [8] M. A. OXMAN & L. A. COHEN, *Biochim. biophys. Acta* 113, 412 (1966).
- [9] E. ADLER, J. FALKEHAG & B. SMITH, *Acta chem. Scand.* 16, 529 (1962).
- [10] W. H. HARRISON, J. E. GANDER, E. R. BLAKLEY & P. D. BOYER, *Biochim. biophys. Acta* 27, 150 (1956).
- [11] W. DÜRCKHEIMER & L. A. COHEN, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 4388 (1964).
- [12] A. B. TURNER, *Quart. Rev.* 18, 347 (1964).

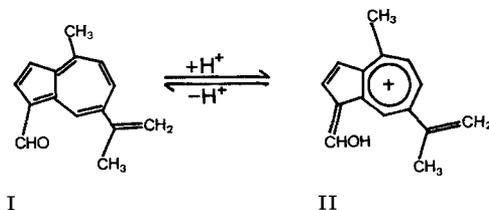
- [13] P. SCHUDEL, H. MAYER, J. METZGER, R. RÜEGG & O. ISLER, *Helv.* **46**, 636 (1963).
 [14] E. LEDERER, *Experientia* **20**, 473 (1964).
 [15] P. MAMONT, P. COHEN, R. AZERAD & M. VILKAS, *Bull. Soc. chim. France* **1965**, 2513, 2824.
 [16] P. COHEN, P. MAMONT, R. AZERAD & M. VILKAS, *C. r. hebdom. Séances Acad. Sci.* **267**, 5144 (1965).
 [17] M. VILKAS & E. LEDERER, *Experientia* **18**, 546 (1962); *Bull. Soc. chim. France* **1965**, 2505.
 [18] R. E. ERICKSON, A. F. WAGNER & K. FOLKERS, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1535 (1963).
 [19] K. FOLKERS, J. L. SMITH & H. W. MOORE, *Fed. Proc.* **24**, 79 (1965).
 [20] K. BIEMANN, «Mass Spectrometry», McGRAW HILL Book Company, **1962**, S. 223.
 [21] B. C. DAS, M. LOUNASMAA, C. TENDILLE & E. LEDERER, *Biochem. biophys. Research Comm.* **27**, 318 (1965).
 [22] M. TISHLER & N. L. WENDLER, *J. Amer. chem. Soc.* **63**, 1532 (1941).

121. Die Protonierung von 1-Formyl- und 1-Acetyl-azulen

von Doris Meuche¹⁾, D. Dreyer²⁾, K. Hafner³⁾ und E. Heilbronner¹⁾

(31. III. 67)

Anhand der Elektronenspektren des Lactaroviols (I) und seiner konjugaten Säure II konnte schon vor längerer Zeit gezeigt werden [1], dass dieser Aldehyd in Medien hoher Protonenaktivität am Sauerstoff der Carbonylgruppe protoniert wird:



Dieser Befund wurde später von SCHULZE & LONG [2] am Beispiel des unsubstituierten 1-Formylazulens (III; R = H) anhand der Protonenresonanzspektren der konjugaten Säure bestätigt. Sieht man zunächst von diesen Ergebnissen ab, so können die konjugaten Säuren des 1-Formylazulens (III; R = H) und des 1-Acetylazulens (III; R = CH₃) prinzipiell in vier isomeren bzw. tautomeren Formen IV bis VII vorliegen, die untereinander im Gleichgewicht stehen.

Die beiden Isomeren IV und V unterscheiden sich – eine genügend hohe Rotationsbarriere vorausgesetzt – bezüglich der Konfiguration um die exocyclische Doppelbindung: in IV liegt die Hydroxylgruppe *syn*-planar zum Tropyliumkern, in V *anti*-planar. Die Protonierung der Kohlenstoffzentren 1 oder 3 von III(R), die zu den tautomeren Kationen VI und VII führt, entspricht den Beobachtungen, die für die

¹⁾ Laboratorium für Organische Chemie, Eidg. Technische Hochschule, Zürich.

²⁾ Fruit and Vegetable Chemistry Laboratory, Western Utilization Research and Development Division, Agricultural Research Service, US Department of Agriculture, Pasadena, California.

³⁾ Institut für Organische Chemie, Technische Hochschule Darmstadt.