

# Über die Synthese des Mercapto- $\alpha$ -tocopherols.

Von

**O. Hromatka** und **I. Kirnig**.

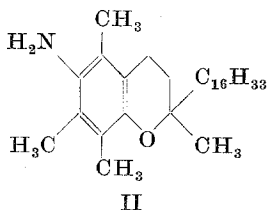
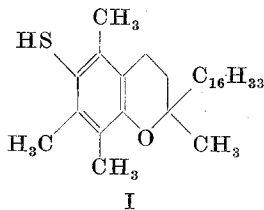
Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 21. Dez. 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 14. Jan. 1954.)

Zum Zwecke einer tierexperimentellen Prüfung sollte 6-Mercapto- $\alpha$ -tocopherol synthetisiert werden. In Modellversuchen wurde bei der Herstellung von 2,4,6,7-Tetramethyl-5-mercapto-cumaran erkannt, daß der Weg über die Rhodanierung in 5-Stellung und die anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid besser gelingt, als die Synthese des 5-Sulfochlorids und dessen anschließende Reduktion.

Deshalb wurde nur ersterer Weg zur Synthese des Mercapto- $\alpha$ -tocopherols herangezogen und diese Verbindung als Nitrobenzoat charakterisiert.

In einer am 13. August 1953 der Schriftleitung von Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. zugegangenen Arbeit über die Vitamin-E-Aktivität einiger Tocopherolderivate und verwandter Substanzen berichten *Farber*, *Milman* und *Milhorat*<sup>1</sup> über Tierversuche mit dem Acetat des Mercapto- $\alpha$ -tocopherols I, das durch Umsetzung von



diazotiertem Tocopheramin II<sup>2</sup> mit Kaliumäthylxanthat hergestellt und durch Acetylierung in das Acetat verwandelt worden war.

<sup>1</sup> *M. C. Farber, A. E. Milman und A. T. Milhorat, Z. physiol. Chem.* **295**, 318 (1953).

<sup>2</sup> *E. Merck, Darmstadt, Erfinder O. Hromatka, D. R. P. Nr. 703957, 706795, 707956 (1939), 730790 (1940).*

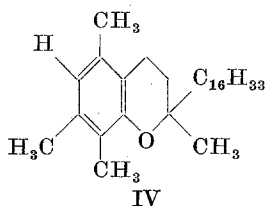
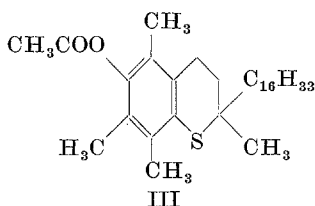
Die Veröffentlichung enthält noch keine weiteren Angaben über die chemische Synthese; solche sind an anderer Stelle in Aussicht gestellt.

Das Mercapto- $\alpha$ -tocopherol soll nach Vorversuchen von Dr. *Julia B. Mackenzie*, Universität Colorado, die fötale Resorption an Ratten mit Vitamin-E-Mangel verhindern. Eine einmalige Tagesdosis von 100 mg wirkt positiv bei Kaninchen, die durch Vitamin-E-Mangel an alimentärer, muskulärer Dystrophie erkrankt waren. Allerdings wird von den Autoren noch die Möglichkeit offengelassen, daß in der großen Dosis von 100 mg Mercapto- $\alpha$ -tocopherol-acetat als Verunreinigung eine kurative Dosis (zirka 5 mg)  $\alpha$ -Tocopherol vorhanden war.

Diese Veröffentlichung veranlaßt uns, über eigene Versuche zur Darstellung des Mercapto- $\alpha$ -tocopherols zu berichten, bevor die ebenfalls beabsichtigte tierexperimentelle Prüfung auf Vitamin- oder Antivitaminwirkung durchgeführt werden konnte.

Die Herstellung und Untersuchung des Mercapto- $\alpha$ -tocopherols hatte besonderes Interesse, weil das von *Karrer* und *Leiser*<sup>3</sup> hergestellte Thio-tocopherol-acetat III weder die Wirkung des Vitamin E noch eine antagonistische Wirkung zeigte.

Für die Synthese des Mercapto- $\alpha$ -tocopherols hatten wir — anders als die anfangs genannten Autoren — den Weg über das von *v. Werder*, *Moll* und *Jung*<sup>4</sup> hergestellte Desoxy-d,l- $\alpha$ -tocopherol IV eingeschlagen.



In dessen 6-Stellung konnte entweder durch Chlorsulfonsäure die Gruppe  $-\text{SO}_2\text{Cl}$  oder durch Rhodanierung die Gruppe  $-\text{SCN}$  eingeführt und anschließend mittels Lithiumaluminiumhydrid zur Mercaptogruppe reduziert werden. Die Gangbarkeit beider Wege wurde zunächst an einem einfachen Modell, nämlich dem 2,4,6,7-Tetramethylcumarin überprüft.

Bei der Umsetzung dieser Verbindung mit Chlorsulfonsäure wurde das kristallisierte 5-Sulfochlorid in einer Ausbeute von nur 19,2% d. Th. erhalten; Verlängerung der Reaktionszeit oder Erhöhung der Reaktions-temperatur brachten keine Verbesserung der Ausbeute. Zur Charakterisierung wurde auch das Anilid hergestellt.

Die Reduktion des 2,4,6,7-Tetramethylcumarin-5-sulfochlorids mittels

<sup>3</sup> *P. Karrer* und *P. Leiser*, *Helv. Chim. Acta* **27**, 678 (1944).

<sup>4</sup> *F. v. Werder*, *Th. Moll* und *F. Jung*, *Z. physiol. Chem.* **257**, 129 (1939).

überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid gab das kristallisierte 2,4,6,7-Tetramethyl-5-mercapto-cumaran in einer Ausbeute von 85,0% d. Th. Die Verbindung wurde als p-Nitrobenzoesäureester charakterisiert.

Die für den zweiten Syntheseweg nötige Rhodanierung des 2,4,6,7-Tetramethyl-cumarans gelang durch Einwirkung von Kupferrhodanid in Eisessiglösung bei 60° und gab 80,3% d. Th. des kristallisierten 2,4,6,7-Tetramethyl-5-thiocyano-cumarans, das mit Lithiumaluminiumhydrid in einer Ausbeute von 94,4% d. Th. das gewünschte 2,4,6,7-Tetramethyl-5-mercapto-cumaran ergab.

Wegen der wesentlich besseren Ausbeute bei der Rhodanierung wurde der zweite Weg für die Herstellung des Mercapto- $\alpha$ -tocopherols herangezogen, jedoch die Rhodanierung des Desoxy- $\alpha$ -tocopherols nicht in Eisessig, sondern in einer Mischung von Äther-Methanol ausgeführt. Das Reaktionsprodukt, ein hellgelbes Öl, wurde durch Adsorption an Aluminiumoxyd (*Brockmann*) fraktioniert und im Hochvakuum destilliert. Diese ölige Verbindung wurde nun in Ätherlösung mit Lithiumaluminiumhydrid behandelt. Das Reaktionsprodukt war ölig und wurde zur Charakterisierung in Pyridinlösung mit p-Nitrobenzoylchlorid behandelt. Der p-Nitrobenzoesäurethioester läßt sich infolge seiner Gelbfärbung leicht an Aluminiumoxyd chromatographieren und von schmalen Zonen am oberen (braun) und unteren (blaßgelb) Ende der Säule trennen.

### Experimenteller Teil.

#### *2,4,6,7-Tetramethyl-cumaran-5-sulfochlorid.*

3,3 g Chlorsulfonsäure wurden im Langhalskolben unter Eiskühlung und Schütteln tropfenweise mit 1,0 g 2,4,6,7-Tetramethyl-cumaran versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter  $\text{CaCl}_2$ -Verschluß zunächst 15 Min. auf 0° gehalten, dann innerhalb von 30 Min. auf 30° gebracht und bei dieser Temp. 20 Min. belassen. Die langsam schwarzgrün gewordene Mischung wurde auf zirka 25 g Eis gegossen und erschöpfend ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden je 2mal mit 1%iger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Der Ätherrückstand wurde aus einem Kugelrohr bei 0,01 bis 0,001 Torr destilliert. Vorerst ging bei einer Luftbadtemp. von 60 bis 70° nicht umgesetztes Tetramethyl-cumaran über; bei 140 bis 150° (Luftbadtemp.) destillierte ein zähflüssiges Öl, das auf Zusatz von Petroläther (Sdp. 35 bis 60°) kristallisierte und 2mal aus diesem Lösungsmittel umkristallisiert wurde. Schmp. 88 bis 89° (*Kofler*). Ausbeute 0,30 g (19,2% d. Th.). Zur Analyse bei 65° und 10 Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{SCl}$ . Ber. C 52,45, H 5,53, Cl 12,90.  
Gef. C 52,62, 52,73, H 5,75, 5,83, Cl 12,90, 12,91.

*Anilid*: Durch Erwärmen des Sulfochlorids mit überschüssigem Anilin —  $\frac{1}{2}$  Std., 100°. Mit verd. Salzsäure vom überschüssigen Anilin getrennt,

Kristalle aus Äthanol 2mal umkristallisiert. Schmp. 132 bis 133° (*Kofler*). Zur Analyse bei 78° und 10 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S. Ber. C 65,23, H 6,39, N 4,22.  
Gef. C 65,45, 65,48, H 6,40, 6,48, N 4,21, 4,19.

*2,4,6,7-Tetramethyl-5-mercapto-cumaran.*

20 ml einer Lösung von 0,80 g 2,4,6,7-Tetramethyl-cumaran-5-sulfochlorid in absol. Äther wurde im Laufe von 5 Min. unter Rühren in eine Lösung von 0,110 g LiAlH<sub>4</sub> in 10 ml absol. Äther zugetropft, wobei Stickstoff durch den mit Rückflußkühler, Tropftrichter und KPG-Rührer versehenen Dreihalskolben geleitet wurde. Nach 15 Min. Rückflußkoehen wurde zur erkalteten Lösung nacheinander 20 ml feuchter Äther, 20 ml Wasser und 2 n Salzsäure bis zur Klärung der wäßr. Phase zugesetzt. Nun wurde der Äther im Scheidetrichter abgetrennt und die wäßr. Schicht 2mal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden 1mal mit 1%igem Natriumbikarbonat, 3mal mit Wasser gewaschen und schließlich über Natriumsulfat getrocknet. Der hellgelbe Ätherrückstand (0,53 g, 85,0% d. Th., Schmp. 56 bis 61°) wurde 2mal aus Methanol umkristallisiert und anschließend im Kugelrohr bei 60 bis 70° und 0,001 Torr destilliert. Das Destillat war anfangs ein farbloses Öl, das beim Abkühlen kristallisierte. Schmp. 64° (*Kofler*). Zur Analyse wurde bei 36° und 10 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>OS. Ber. C 69,19, H 7,74, S 15,39.  
Gef. C 69,22, 69,20, H 7,81, 7,96, S 15,25, 15,43.

*p-Nitrobenzoat*: 0,1 g 2,4,6,7-Tetramethyl-5-mercapto-cumaran in 5 ml wasserfreiem Pyridin mit 0,15 g *p*-Nitrobenzoylchlorid am Wasserbad erwärmt und nach Stehen über Nacht mit der 5fachen Menge Wasser verdünnt, ausgeäthert und der Ätherauszug der Reihe nach mit verd. Salzsäure, Wasser, 1%iger Natriumbikarbonatlösung und Wasser gewaschen, sowie über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wurde aus Essigester-Äthanol 1:1 2mal umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 173 bis 174° (*Kofler*). Zur Analyse bei 78° und 10 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S. Ber. C 63,85, H 5,36, S 8,97.  
Gef. C 64,25, 64,32, H 5,44, 5,49, S 8,85, 8,89.

*2,4,6,7-Tetramethyl-5-thiocyano-cumaran.*

3,0 g 2,4,6,7-Tetramethyl-cumaran wurden mit 5,9 g Cu(SCN)<sub>2</sub> in 10 ml Eisessig auf 60° erwärmt und 1 Std. bei dieser Temp. gehalten. In diesem Zeitraume war das schwarze Kupfer(II)-rhodanid vollständig in farbloses Kupfer(I)-rhodanid übergegangen. Zur Vervollständigung der Reaktion wurden noch 0,5 g Cu(SCN)<sub>2</sub> zugesetzt und 10 Min. erhitzt. Die Eisessiglösung wurde vom Kupferrhodanid durch eine Glassinternutsche abgesaugt, mit Äther nachgewaschen und die vereinigten Filtrate nach Verdünnung mit der 5fachen Menge Wasser mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde 2mal mit 1%iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit Wasser solange gewaschen, bis im Waschwasser kein SCN<sup>-</sup> nachgewiesen werden konnte, und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers wurde der hellgelbe kristalline Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 86 bis 88°. Ausbeute 3,19 g (80,3% d. Th.). Zur Analyse mehrmals aus wäßr.

Alkohol umkristallisiert und bei 36° und 10 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Schmp. 90 bis 91° (Kofler).

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NOS. Ber. C 66,91, H 6,48, N 6,00.  
Gef. C 66,86, 66,70, H 6,43, 6,58, N 6,18, 6,23.

*2,4,6,7-Tetramethyl-5-mercapto-cumaran.*

0,7 g 2,4,6,7-Tetramethyl-5-thiocyano-cumaran in 10 ml absol. Äther wurden im Laufe von 5 Min. zu einer Lösung von 0,22 g LiAlH<sub>4</sub> in 20 ml absol. Äther unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff eingetragen. Die Reaktion wurde anfangs durch Kühlung mit Wasser gemäßigt, später durch Rückflußkochen vervollständigt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung nacheinander mit 20 ml Äther, 20 ml Wasser und 2 n HCl versetzt, bis sich die wäbr. Schicht klärte. Das Reaktionsgemisch wurde erschöpfend ausgeäthert und die vereinigten Ätherauszüge 1mal mit 1%iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 3mal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther im Vak. abgedampft. Der kristallisierte Rückstand, 0,59 g (94,4% d. Th.), Schmp. 54 bis 59°, wurde 2mal aus Äthanol-Essigester (Zusatz von Essigester bis zur auftretenden Trübung und Stehen im Eisschrank) umkristallisiert. Schmp. 64° (Kofler).

*p-Nitrobenzoat*: Die Herstellung erfolgte genau wie bei dem durch Reduktion des Sulfochlorids erhaltenen 2,4,6,7-Tetramethyl-5-mercapto-cumaran. Beide Nitrobenzoate erwiesen sich durch Schmp. und Mischschmp. als identisch.

*6-Thiocyano- $\alpha$ -tocopherol.*

1,0 g 6-Desoxy- $\alpha$ -tocopherol wurde in 15 ml absol. Methanol und 10 ml absol. Äther unter Rückfluß erhitzt und mit 0,69 g (1,6 mol. Menge) Cu(SCN)<sub>2</sub> versetzt. Es fand fast augenblickliche Entfärbung statt. Nach etwa 10 Min. wurden weitere 0,10 g Cu(SCN)<sub>2</sub> zugesetzt, die nicht mehr völlig entfärbt wurden. Die Lösung wurde vom Kupferrhodanid abgesaugt, mit Äther nachgewaschen, mit der 5fachen Wassermenge verdünnt und erschöpfend ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Wasser SCN-frei gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und gab als Abdampfrückstand 1,0 g (88% d. Th.) eines gelben Öles. Dieses wurde in 20 ml Petroläther (Sdp. 60 bis 70°) gelöst und an Aluminiumoxyd (Brockmann), 40 g, Säulenhöhe 14 cm, chromatographiert. Am oberen Ende der Säule entstand eine schmale bräunliche Zone. Es wurde solange mit Petroläther entwickelt, bis die kaum gefärbte Front der adsorbierten Verbindung das untere Säulende erreicht hatte. Die Säule wurde nun in 5 gleiche Teile zerlegt und diese getrennt mit Methanol-Äther (2 : 8) eluiert. Die Hauptmenge des Öles (0,6 g) befand sich im untersten Säulenteil und wurde im Kugelrohr bei 0,001 Torr und 195 bis 205° Luftbadtemp. destilliert. Farbloses Öl.

C<sub>30</sub>H<sub>49</sub>NOS. Ber. C 76,37, H 10,47, S 6,80.  
Gef. C 77,12, 77,18, H 10,38, 10,48, S 6,31, 6,23.

*6-Mercapto- $\alpha$ -tocopherol.*

1,0 g 6-Thiocyano- $\alpha$ -tocopherol wurde in 30 ml absol. Äther gelöst und langsam unter Rühren zu einer Lösung von 0,2 g LiAlH<sub>4</sub> in 20 ml absol. Äther in einem mit Tropftrichter, Rückflußkühler und KPG-Rührer versehenem Dreihalskolben eingetropft. Durch die Apparatur wurde Stickstoff geleitet und anfangs gekühlt, später 1 Std. rückflußgekocht. Nach Ab-

kühlung wurden 20 ml feuchter Äther, 20 ml Wasser und 2 n HCl bis zur vollständigen Lösung zugesetzt. Die wäbr. Schicht wurde abgetrennt, ausgeäthert und die vereinigten Ätherauszüge mit 1%iger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und 3mal mit Wasser gewaschen. Die Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Rückstand: 0,85 g gelbliches Öl (89,7% d. Th.).

*p*-Nitrobenzoat: 0,85 g 6-Mercapto- $\alpha$ -tocopherol wurden in 8 ml Pyridin gelöst, mit 0,50 g *p*-Nitrobenzoylchlorid versetzt, unter Ausschluß von Feuchtigkeit 5 Stdn. auf 70° erwärmt und anschließend 12 Stdn. bei Raumtemp. stehen gelassen. Daraufhin wurde mit Wasser verdünnt, ausgeäthert und die Ätherlösung mit Salzsäure, Natriumbikarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde in Petroläther (Sdp. 60 bis 70°) gelöst und auf Aluminiumoxyd (*Brockmann*) chromatographiert (Säulenlänge 14 cm, 40 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Beim Entwickeln mit Petroläther bildeten sich 3 Schichten. Die breite gelbe Hauptzone wurde mit einer Mischung von Methanol-Äther (2 : 8) eluiert, während die schmalen Zonen ober und unter der Hauptzone mechanisch entfernt wurden. Halbfeste gelbe Masse. Zur Analyse bei 70° und 0,2 Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet.

$\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{NO}_4\text{S}$ . Ber. C 72,56, H 8,97, S 5,38.  
Gef. C 73,85, 73,67, H 9,25, 9,30, S 5,26, 5,19.