

N α -Benzyl-N ϵ -carboboxy-L-lysin. Aus N ϵ -Carboboxy-L-lysin²⁸⁾ nach Methode A. Umkristallisiert aus Eisessig/Wasser in 70-proz. Ausbeute erhalten. Smp. 255° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +13,6^\circ$ ($c = 1$, 6N HCl/Eisessig 1:1).

C₂₁H₂₆O₄N₂ (370,43) Ber. C 68,09 H 7,08 N 7,56% Gef. C 67,88 H 7,03 N 7,58%

N α -Methyl-L-lysin. 7,4 g (0,02 Mol) N α -Benzyl-N ϵ -carboboxy-L-lysin werden in 10 ml 100° warmer Ameisensäure gelöst und unter Rühren sofort mit 1,8 ml 38-proz. Formalinlösung versetzt. Nach 15 Min. wird abgekühlt und das 4fache Volumen 90-proz. Essigsäure zugesetzt. In Anwesenheit von 5% Palladium auf Kohle wird hydriert, wobei das entstehende CO₂ mittels Natronkalk absorbiert wird. Nach erfolgter Hydrierung wird mit 20 ml 1N HCl versetzt, filtriert, im Vakuum eingedampft und aus Methanol/Aceton kristallisiert. Man erhält 3 g (76%) Monohydrochlorid. Umkristallisierbar aus 95-proz. Methanol/Aceton. Smp. 250–253° (Zers.). $[\alpha]_D^{22} = +30,6^\circ$.

C₇H₁₇O₂N₂Cl (196,68) Ber. C 42,75 H 8,71 Cl 18,03% Gef. C 42,95 H 8,49 Cl 17,73%

SUMMARY

A synthesis of optically active N-monomethylated amino acids (V) is described. It involves a three-step process, starting from optically active amino acids (I) which are converted into their benzyl derivatives (III), subsequently methylated (IV) and finally hydrogenolyzed. The reaction sequence proceeds without racemization.

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

²⁸⁾ A. NEUBERGER & F. SANGER, *Biochem. J.* 37, 515 (1943).

33. Über die Chemie des Vitamins E

1. Mitteilung¹⁾

Die Umkehrung der Konfiguration am Kohlenstoffatom 2 von natürlichem (2 R, 4' R, 8' R)- α -Tocopherol

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

(7. XII. 62)

Das in verschiedenen pflanzlichen Ölen, insbesondere in Weizenkeimöl, vorkommende α -Tocopherol ist der biologisch wirksamste Vitamin-E-Faktor und weist die Struktur eines 6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2-trimethyltridecyl-chromans (I) auf²⁾. Drei verschiedene Asymmetriezentren an den Kohlenstoffatomen 2, 4' und 8'³⁾

¹⁾ Vgl. die vorläufige Mitteilung dieser Arbeit: P. SCHUDEL, H. MAYER, R. RÜEGG & O. ISLER, *Chimia* 16, 368 (1962).

²⁾ Zusammenfassende Darstellungen der Arbeiten zur Synthese und Konstitutionsaufklärung auf dem Vitamin-E-Gebiet finden sich u. a. bei: O. ISLER, P. SCHUDEL, H. MAYER, J. WÜRSCH & R. RÜEGG, *Vitamins and Hormones* 20, 389 (1962), und in: «The Vitamins, Chemistry, Physiology, Pathology», Bd. III, Herausgeber: W. H. SEBRELL & R. S. HARRIS, New York 1954; H. R. ROSENBERG, «Chemistry and Physiology of the Vitamins», New York 1945; «Chemistry of Carbon Compounds», Bd. IVB, S. 928, Herausgeber: E. H. RODD, New York, 1959; H. VOGEL, «Chemie und Technik der Vitamine», Bd. I, S. 231, Stuttgart 1950.

³⁾ Wir verwenden die von P. KARRER, H. KOENIG, B. H. RINGIER & H. SALOMON, *Helv.* 22, 1139 (1939), vorgeschlagene Bezifferung der Tocopherol-Seitenkette.

lassen 8 mögliche Enantiomere (4 Racemate) zu, wobei nach eigenen Untersuchungen⁴⁾ dem natürlichen α -Tocopherol⁵⁾ die (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)⁶⁾-Konfiguration zukommt.

Im Zusammenhang mit biochemischen Arbeiten auf dem Vitamin-E-Gebiet war es u. a. von Interesse, die Abhängigkeit der biologischen Wirksamkeit verschiedener α -Tocopherol-Diastereomeren von der Änderung der Stereochemie der Molekel am Chroman-Ring und in der Seitenkette festzulegen. Wir stellten uns deshalb die Aufgabe, einige α -Tocopherol-Diastereomere zu synthetisieren, sie konfigurativ mit natürlichem α -Tocopherol zu verknüpfen und die absoluten Konfigurationen der 3 Asymmetriezentren zu bestimmen. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Darstellung des (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherols⁷⁾, d. h. des α -Tocopherols mit un-natürlicher Konfiguration an C-2, ausgehend von natürlichem⁸⁾ α -Tocopherol.

JOHN *et al.*⁸⁾ beschrieben die Oxydation von α -Tocopherol mit Ferrichlorid zu α -Tocopherylchinon (II) und stellten fest, dass nach katalytischer Hydrierung zum α -Tocopherylhydrochinon (III) und nachfolgender Säurebehandlung sich α -Tocopherol zurückbildet. Die möglichen an C-2 stattfindenden Konfigurationsänderungen beim Umformungsprozess I \rightarrow II \rightarrow III \rightarrow I fanden jedoch bisher in der Literatur keine Erwähnung. Auch fehlen experimentelle Anhaltspunkte für die relativen Konfigurationen an C-2 von I, II, III und wieder zurückgebildetem I. Die Abklärung dieses Fragenkomplexes schien uns zusammen mit der sich daraus ergebenden Möglichkeit der Herstellung von (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol von besonderem Interesse.

Der von MARTIUS & EILINGSFELD⁹⁾ vorgeschlagene Reaktionsmechanismus der Oxydation des α -Tocopherols führt über das mesomere Kation IV als Zwischenprodukt und gibt eine plausible Erklärung a) für die Entstehung von α -Tocopherylchinon (II) bei der Ferrichlorid-Oxydation im wasserhaltigen Medium und b) für die Bildung des von BOYER¹⁰⁾ beschriebenen und von MARTIUS & EILINGSFELD⁹⁾ als Acetal gedeuteten sog. Tocopheroxids (VI) bei der Oxydation in absolutem Alkohol. Eine Konsequenz des Durchlaufens des hypothetischen Zwischenprodukts V¹¹⁾ besteht in der Aussage, dass die absolute Konfiguration des hydroxyltragenden

4) Vgl. 4. Mitteilung dieser Reihe, *Helv. 46* (1963), im Druck. Das Ergebnis unserer Arbeiten zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des natürlichen α -Tocopherols sei hier vorweggenommen.

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

6) Im folgenden verwenden wir die Bezeichnungen der absoluten Konfiguration nach R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, *Experientia* **12**, 81 (1956), und benützen sie zur Differenzierung der verschiedenen α -Tocopherol-Diastereomeren. Der Einfachheit halber bezeichnen wir auch die durch stereospezifische Synthesen anfallenden α -Tocopherol-Diastereomeregemische, welche die einzelnen Komponenten zu gleichen Teilen enthalten, mit z. B. (2*RS*, 4'*R*, 8'*R*)- oder (2*RS*, 4'*RS*, 8'*RS*)- α -Tocopherol.

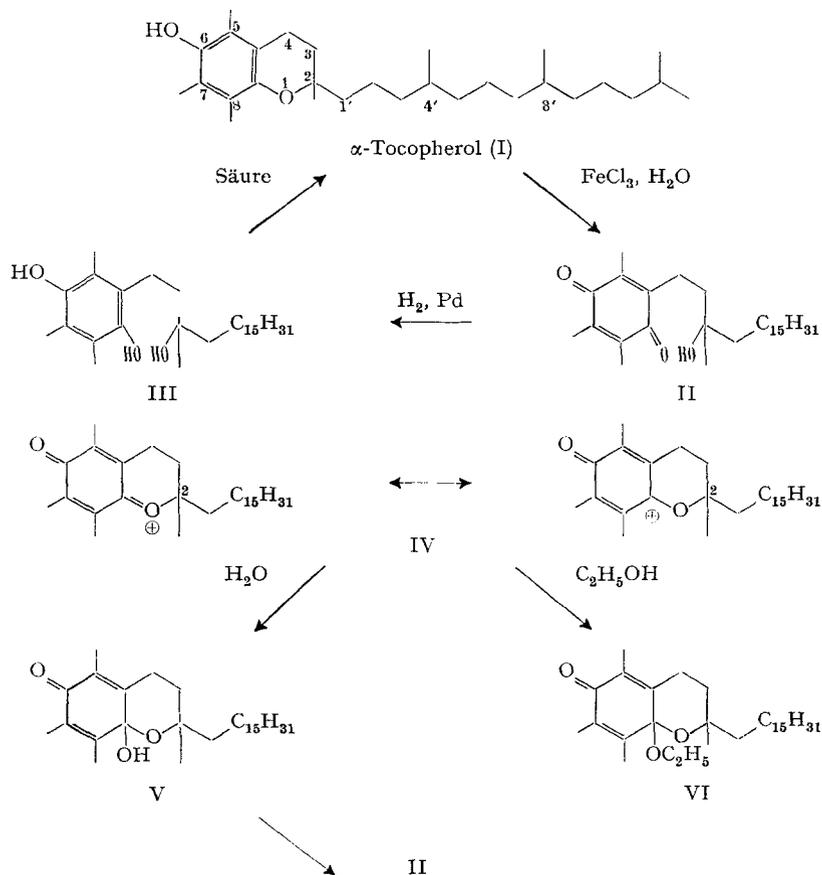
7) Eine weitere Synthese ist in der 3. Mitteilung dieser Reihe beschrieben. Vgl. H. MAYER, P. SCHUDEL, R. RÜEGG & O. ISLER, *Helv. 46* (1963), im Druck.

8) W. JOHN, *Z. physiol. Chem.* **252**, 222 (1938); W. JOHN, E. DIETZEL & W. EMTE, *Z. physiol. Chem.* **257**, 173 (1939).

9) C. MARTIUS & H. EILINGSFELD, *Liebigs Ann. Chem.* **607**, 159 (1957); *Biochem. Z.* **328**, 507 (1957).

10) P. D. BOYER, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 733 (1951).

11) W. DÜRCKHEIMER & L. A. COHEN, *Biochem. biophys. Research Comm.* **9**, 262 (1962), haben kürzlich das Chinonhalbacetal V durch Oxydation von α -Tocopherol mit Tetrachlor-*o*-chinon in wässrigem Acetonitril erhalten.



Kohlenstoffatom in II dieselbe sein muss wie diejenige an C-2 des eingesetzten α -Tocopherols. Es kann angenommen werden, dass bei der katalytischen Hydrierung des Chinons II zum Hydrochiron III die Konfiguration der tertiären Alkoholgruppenpierung nicht geändert wird. Da Substitutionsreaktionen an tertiären Zentren bei geeigneten Voraussetzungen und Reaktionsbedingungen unter vorwiegender Inversion¹²⁾ der Konfiguration ablaufen können, wäre deshalb eine teilweise Umkehrung der Konfiguration an C-2 beim Übergang von α -Tocopheryloxyhydrochinon (III) in α -Tocopherol (I) nicht überraschend. (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol würde sich jedoch zurückbilden, wenn die Cyclisierungsreaktion (III \rightarrow I) vorwiegend « $\text{S}_{\text{N}}1$ -ähnlich» abliefe.

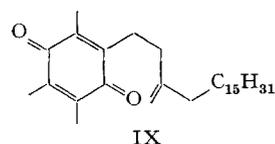
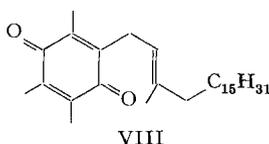
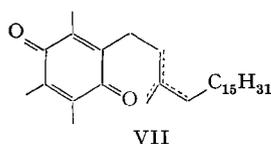
Eine weitere, von vornherein nicht auszuschliessende, jedoch das Auftreten von α -Tocopheroxid (VI) nicht ohne weiteres erklärende Möglichkeit der Bildung des Chinons II bestünde in einer Substitutionsreaktion an C-2 des mesomeren Kations IV und würde zu α -Tocopheryloxychinon (II) mit umgekehrter Konfiguration am hydroxyltragenden Kohlenstoffatom führen. Die nachfolgend beschriebenen Experimente deuten hingegen auf den bevorzugten Ablauf der Reaktionen nach der ersten be-

¹²⁾ A. STREITWIESER, Chem. Reviews 56, 571 (1956).

schriebenen Variante: Erhaltung der Konfiguration bei der Oxydation (I \rightarrow II) und vorwiegende Umkehrung bei der Cyclisierung (III \rightarrow I).

Vor der Beschreibung unserer eigenen Arbeiten sei erwähnt, dass der Vergleich der spezifischen Drehungen von (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol ($[\alpha]_D^{25} = +0,75^\circ$ ¹³); C₂H₅OH) und (2*RS*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol ($[\alpha]_D^{25} = +0,38^\circ$; C₂H₅OH) eine sehr kleine Drehung für (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol erwarten lässt. Die zuverlässige Gehaltsbestimmung eines Gemisches epimerer α -Tocopherole geschieht deshalb vorzugsweise anhand eines stärker drehenden Derivates¹⁴). In diesem Zusammenhang sind die Arbeiten von NELAN & ROBESON¹⁵) von Bedeutung, die zeigen, dass die spezifische Drehung des Kaliumferricyanid-Oxydationsproduktes von α -Tocopherol in direkter Beziehung steht zur Konfiguration an C-2. Der $[\alpha]_D \llbracket K_3Fe(CN)_6 \rrbracket$ -Wert¹⁶) gibt daher Aufschluss über die bezüglich C-2 vorliegende konfigurative Zusammensetzung eines α -Tocopherolgemisches.

Die Überführung von natürlichem α -Tocopherol⁵) ($[\alpha]_D^{25} \llbracket K_3Fe(CN)_6 \rrbracket = +26^\circ$ ¹⁶); Isooctan) in α -Tocopherylchinon ($[\alpha]_{700}^{25} = -0,45^\circ$; $[\alpha]_{550}^{25} = +0,39^\circ$; C₂H₅OH) in Äther mit methanolisch-wässriger Ferrichloridlösung nach den Angaben von ROBESON & NELAN¹⁷) gelang in praktisch quantitativer Ausbeute, ohne dass Spuren von eventuell sich bildendem hydroxylfreiem Nebenprodukt der Konstitution VII plattenchromatographisch nachgewiesen werden konnten¹⁸). Dies ist als ein Argument gegen den nucleophilen Angriff von Wasser am C-2 des Kations IV zu werten, da Substitutionsreaktionen an tertiären Zentren oft von Eliminationsreaktionen begleitet sind¹²)¹⁹) und Trimethylphytylbenzochinon VIII unter den Bedingungen der Ferrichloridoxydation nicht in α -Tocopherylchinon umgewandelt wird²⁰).



Eine weitere Aussage gegen den bevorzugten nucleophilen Angriff des Wassers an C-2 des Zwischenproduktes IV ist durch Oxydation von (2*RS*, 4'*RS*, 8'*RS*)- α -Tocopherol mit einer ¹⁸O-angereichertes Wasser (2,4% ¹⁸O-Gehalt²¹)) enthaltenden

¹³) Mittelwert der spezifischen Drehungen verschiedener Muster von natürlichem α -Tocopherol⁵).

¹⁴) Vgl. die spezifischen Drehungen der *p*-Phenylazobenzoate in der Tabelle und H. MAYER, P. SCHÜDEL, R. RÜGG & O. ISLER, *Chimia* 16, 367 (1962).

¹⁵) D. R. NELAN & C. D. ROBESON, *Nature* 193, 477 (1962).

¹⁶) $[\alpha]_D \llbracket K_3Fe(CN)_6 \rrbracket$ steht im folgenden für die spezifische Drehung des rohen Kaliumferricyanid-Oxydationsproduktes von α -Tocopherol. $+26^\circ$ ist der von uns erhaltene Mittelwert verschiedener oxydierter Muster von natürlichem (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol⁵). Vgl. 1)¹⁴)¹⁵) und 2. Mitteilung dieser Reihe, *Helv.* 46 (1963), im Druck.

¹⁷) C. D. ROBESON und D. R. NELAN, Schweiz. Patent Nr. 356 754 (1961).

¹⁸) Gehalt an VII < 0,5%/₁₀₀.

¹⁹) Vgl. die weiter unten beschriebene Cyclisierung von α -Tocopherylhydrochinon zu α -Tocopherol, die ebenfalls von einer Eliminationsreaktion begleitet ist.

²⁰) Siehe experimentellen Teil.

²¹) Hergestellt aus käuflichem schweren Wasser (FLUKA AG., Buchs/SG, Gehalt: 12,15% \pm 0,05% ¹⁸O) durch Verdünnen auf das 5fache Volumen.

Ferrichloridlösung möglich. Katalytische Hydrierung des gebildeten α -Tocopherylchinons und direkte Behandlung mit wasserfreiem Zinkchlorid in Petroläther gab (2*RS*, 4'*RS*, 8'*RS*)- α -Tocopherol, dessen Massenspektrogramm²²⁾ ein Intensitätsverhältnis der Massenspektrenlinien $\alpha = (M_2 + M_3)/(M_0 + M_1) = 0,072$ ²³⁾ aufweist gegenüber einem bei quantitativem Einbau des Wassers in α -Tocopherol erwarteten Wert von 0,075²⁰⁾. Da angenommen werden darf, dass bei der Cyclisierung von α -Tocopheryhydrochinon in α -Tocopherol das tertiäre aliphatische Hydroxyl ausgestossen wird, kann ausgesagt werden, dass der ¹⁸O-Sauerstoff im Chinonteil des Tocopherylchinons sitzen muss. Die Behandlung von α -Tocopherylchinon mit der nach dem Oxydationsversuch anfallenden Ferrichloridlösung, welche nachträglich mit ¹⁸O-haltigem Wasser versetzt wurde, und Weiterverarbeitung zu α -Tocopherol liess innerhalb der Fehlergrenzen²⁴⁾ keinen Einbau von ¹⁸O erkennen²⁰⁾. Zusammen mit der Tatsache, dass das hydroxyltragende Kohlenstoffatom von α -Tocopherylchinon aus natürlichem (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol optisch aktiv erscheint²⁵⁾, kann angenommen werden, dass der Übergang von α -Tocopherol in α -Tocopherylchinon bevorzugt unter Erhaltung der Konfiguration an C-2 abläuft.

Die Rückführung des α -Tocopherylchinons in α -Tocopherol gelang, wie bereits angedeutet, durch katalytische Reduktion (mit Pd/CaCO₃-Katalysator in Petroläther) zum α -Tocopheryhydrochinon (III), welches seiner grossen Oxydationsempfindlichkeit wegen nicht isoliert wurde. Nach Zugabe von wasserfreiem ZnCl₂ zur petrolätherischen Lösung des Hydrochinons III und Entfernen des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum, gefolgt von ca. 1stündigem Erhitzen des ZnCl₂-Hydrochinongemisches auf 50°, konnten chromatographisch, neben ca. 7–8% öligem Chinongemisch der wahrscheinlichen Konstitution VII, 80% α -Tocopherol isoliert werden. Die Einsetzung von α -Tocopherylchinon aus (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol ergab ein α -Tocopherol-Gemisch ($[\alpha]_D^{25} = +0,3^\circ$ (C₂H₅OH); $[\alpha]_D^{25}$ «K₃Fe(CN)₆» = $-14,9^\circ$ (Isooctan)¹⁶⁾) bestehend aus ca. 80% des (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- und 20% des (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)-Epimeren. Daraus geht hervor, dass eine vorwiegende Umkehrung der Konfiguration an C-2 in der Cyclisierungsstufe (III \rightarrow I) erfolgt²⁶⁾.

Die Überführung von α -Tocopheryhydrochinon (III) in α -Tocopherol (in Petroläther zwecks Begünstigung eines «S_N₂-artigen» Ablaufs der Cyclisierung) gelingt auch mit stärkeren LEWIS-Säuren (z. B. Bortrifluoridätherat), hat aber den Nachteil, dass sich offenbar das durch Wasserabspaltung gebildete Hydrochinongemisch

²²⁾ Wir danken den Herren Prof. Dr. V. PRELOG und Dr. J. SEIBL, ETH Zürich, für die Aufnahme der Massenspektren auf einem einfach focussierenden Massenspektrometer MS2 der Firma AEI.

²³⁾ Es bedeuten: M_0 = Intensität der Mutterion-Massenspektrenlinie bei 430, M_1 , M_2 und M_3 = Intensitäten der Massenspektrenlinien bei 431 resp. 432 resp. 433. Referenz- α -Tocopherol, unter den genau gleichen Bedingungen mit gewöhnlichem Wasser hergestellt, zeigte ein Intensitätsverhältnis $\alpha = 0,053$ ²⁴⁾.

²⁴⁾ Die Intensitätsverhältnisse α sind mit einem Fehler von $\pm 0,003$ behaftet.

²⁵⁾ Hervorgehend aus dem Vergleich der spez. Drehungen der α -Tocopheryhydrochinone, hergestellt aus natürlichem (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol einerseits ($[\alpha]_{700}^{25} = -0,45^\circ$; $[\alpha]_{550}^{25} = +0,39^\circ$; C₂H₅OH) und aus (2*RS*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol andererseits ($[\alpha]_{700}^{25} = +0,24^\circ$; $[\alpha]_{550}^{25} = +0,53^\circ$).

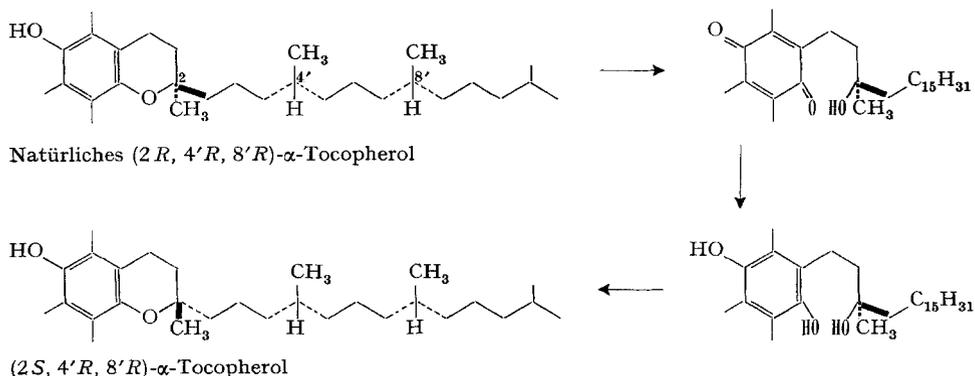
²⁶⁾ Ob die erhaltenen 20% des (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherols durch teilweise Racemisierung oder durch einen S_N₁-artigen Reaktionsablauf bei der Cyclisierung (III \rightarrow I) zustande kommen, kann mit den vorliegenden Experimenten nicht entschieden werden.

(analog VII) ebenfalls, aber stereounspezifisch, in α -Tocopherol umwandelt²⁷⁾ und demzufolge ein kleinerer Anteil (ca. 70%) des (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)-Epimeren erhalten wird.

Die bei der Cyclisierung mit ZnCl_2 als Nebenprodukt erhaltene Chinonfraktion VII zeigte die gleichen UV-, IR- und Kernresonanzbanden wie das durch Wasserabspaltung mit POCl_3 in Pyridin aus II hergestellte Gemisch VII⁴⁾. Letzteres enthielt jedoch einen grösseren Anteil an IX, wie aus der stärkeren Intensität des Kernresonanz-Signals bei 286 Hz hervorgeht. Das Chinongemisch ist wahrscheinlich durch Oxydation des entsprechenden Hydrochinongemisches bei der Aufarbeitung entstanden, da Trimethyl-phytyl-hydrochinon bei gleichartiger Aufarbeitung sich ebenfalls zu VIII oxydiert. Das Auftreten von VII steht im Einklang mit der für eine Substitutionsreaktion an einem tertiären Zentrum zu erwartenden Eliminierungsreaktion¹²⁾.

Die Reindarstellung des (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherols aus dem oben beschriebenen 80:20-Epimerengemisch gelang durch sorgfältiges Umkristallisieren des Gemisches der *p*-Phenylazobenzoate aus Äther/Alkohol, bis keine Änderung der spezifischen Drehung mehr zu verzeichnen war. Die reduzierende Verseifung des reinen (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopheryl-*p*-phenylazobenzoates [Smp. 77–79°, $[\alpha]_{D}^{25} = -7,64^\circ$ (CHCl_3)] mit LiAlH_4 in Äther führte zu reinem (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol ($[\alpha]_{D}^{25} = +0,19^\circ$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); $[\alpha]_{D}^{25}$ « $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ » = $-25,8^\circ$ (Isooctan)¹⁶⁾), welches zur weiteren Charakterisierung noch in das (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherylacetat ($[\alpha]_{D}^{25} = -2,14^\circ$; $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) übergeführt wurde.

Das Gemisch der *p*-Phenylazobenzoate von (2*RS*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol, welches die beiden Epimeren im Verhältnis 1:1 enthält, konnte hingegen durch analoge Umkristallisation nicht aufgetrennt werden. Ebenso misslang die Trennung der entsprechenden kristallinen Succinate, *p*-Aminobenzoate und 3-Brom-*d*-campher-8-sulfonate²⁸⁾. ROBESON & NELAN²⁹⁾ veröffentlichten hingegen kürzlich eine Methode der Epimerentrennung durch fraktionierte Kristallisation eines Piperazin-Koordinationskomplexes aus (2*RS*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol.



²⁷⁾ Trimethylphytylhydrochinon cyclisiert sich unter den obigen Bedingungen (ZnCl_2 , Petroläther) nicht zu α -Tocopherol.

²⁸⁾ P. KARRER, H. KOENIG, B. H. RINGIER & H. SALOMON, *Helv.* 22, 1139 (1939).

²⁹⁾ C. D. ROBESON & D. R. NELAN, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 3196 (1962).

Zusammenfassend sind die Umsetzungen, die ausgehend von natürlichem (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol unter Umkehrung der Konfiguration an C-2 zum epimeren (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol führen, mit Berücksichtigung der absoluten Konfiguration, nochmals formelmässig wiedergegeben.

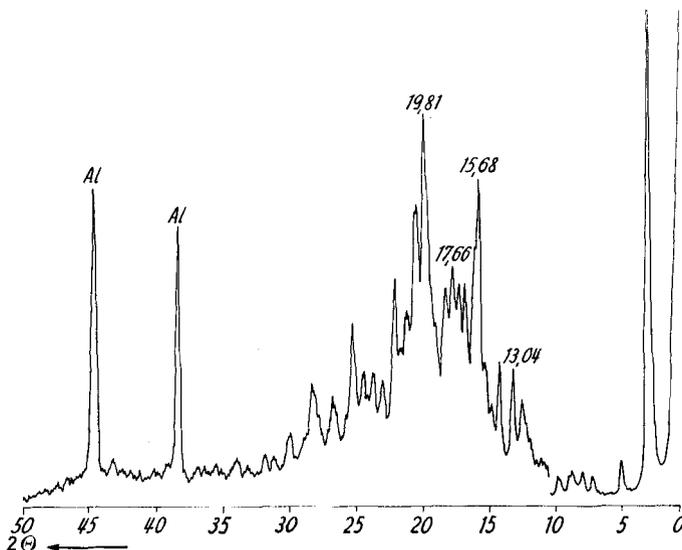


Fig. 1. RÖNTGEN-Pulverdiagramm von (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopheryl-*p*-phenylazobenzoat ³¹⁾

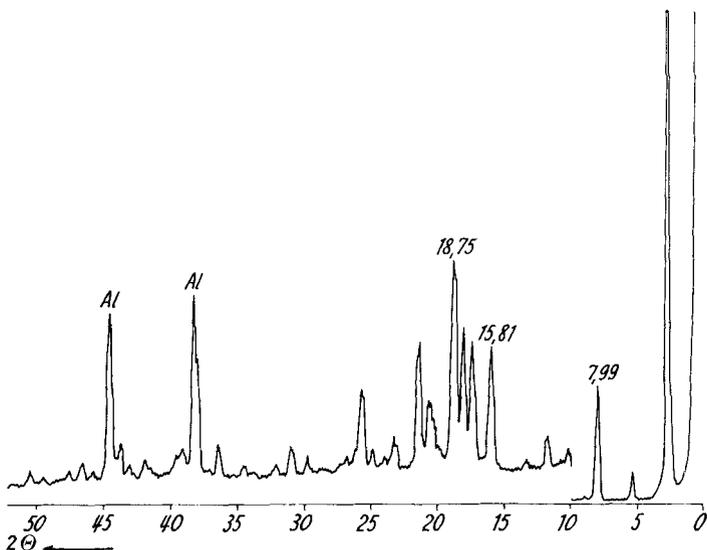


Fig. 2. RÖNTGEN-Pulverdiagramm von (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopheryl-*p*-phenylazobenzoat ³¹⁾

Die beiden an C-2 epimeren Tocopherole zeigen ein sehr ähnliches spektrales Verhalten, so dass sie weder im Ultraviolett- noch im Infrarot- noch im Kernresonanzspektrum voneinander zu unterscheiden sind. Auch zeigen sie im Dünnschicht- und

Gas-Chromatogramm gleiche Rf-Werte resp. Retentionszeiten. Einen charakteristischen Unterschied findet man hingegen in den spezifischen Drehungen der beiden Epimeren und ihrer Derivate (Tabelle) und in den Schmelzpunkten und RÖNTGEN-Pulverdiagrammen der *p*-Phenylazobenzoate (Fig. 1 und 2).

Spezifische Drehungen¹⁴⁾ 30)

	(2 <i>R</i> , 4' <i>R</i> , 8' <i>R</i>) [α] _D ²⁵	(2 <i>S</i> , 4' <i>R</i> , 8' <i>R</i>) [α] _D ²⁵
α-Tocopherol:	+ 0,75° (C ₂ H ₅ OH)	+ 0,19° (C ₂ H ₅ OH)
Kaliumferricyanid-Oxydationsprodukt:	+ 26,0° (Isooctan) ¹⁶⁾	- 25,8° (Isooctan)
α-Tocopherylacetat:	+ 3,55° (C ₂ H ₅ OH)	- 2,14° (C ₂ H ₅ OH)
α-Tocopheryl- <i>p</i> -phenylazobenzoat:	[α] ₆₀₀ ²⁵ = + 7,07° (CHCl ₃)	[α] ₆₀₀ ²⁵ = - 7,64° (CHCl ₃)

Experimenteller Teil³¹⁾

1. α-Tocopherylichinon (II) aus natürlichem (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)-α-Tocopherol¹⁷⁾. 10 g natürliches (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)-α-Tocopherol⁸⁾, in 100 ml Äther gelöst, wurden unter Lichtabschluss 1/2 Std. mit 25 ml einer aus 20 g Ferrichloridhexahydrat, 75 ml Wasser und 75 ml Methanol hergestellten Oxydationslösung auf der Maschine geschüttelt. Nach Abtrennung der wässrigen Phase gab man eine frische Portion Ferrichloridlösung (25 ml) zu und schüttelte weitere 30 Min. gut durch. Nach weiterer 4maliger Wiederholung derselben Operation ergab die übliche Aufarbeitung (Neutralwaschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, Absaugen des Lösungsmittels bei 60° im Rotationsverdampfer) 9,5–10 g α-Tocopherylichinon⁸⁾. $n_D^{25} = 1,5011$; [α]₇₀₀ = -0,45°, [α]_D = -0,18°, [α]₅₆₈ = 0°, [α]₅₅₀ = +0,39° (*c* = 10,3 in C₂H₅OH); UV.-Maxima bei 262 und 268 mμ (*E*_{1 cm}^{1%} = 403 und 407,5); IR.-Spektrum: 2,88 (OH); 6,12 (CO); 6,87; 7,30; 7,70; 14,06 μ; NMR.-Spektrum: 155/*b*; 123/*s* + 121/*s*(9)CH₃ an Chinon; 110/*s*(1)OH; 85/*b*; 75/*s*; 73; 52/*d*/*J* = 6 Hz.

Das in analoger Weise aus (2*R**S*, 4'*R*, 8'*R*)-α-Tocopherol erhaltene α-Tocopherylichinon zeigte folgende spezifische Drehungen: [α]₇₀₀ = +0,24°; [α]₅₈₉ = +0,39°; [α]₅₅₀ = +0,53° (*c* = 10,16 in C₂H₅OH).

Der dünnschichtchromatographisch³²⁾ bestimmte Gehalt an VII und I im α-Tocopherylichinon (II) liegt unter 05⁰/₁₀₀. Trimethyl-phytyl-benzochinon (VIII), α-Tocopherol (I) und α-Toco-

³⁰⁾ Vgl. die Daten, die von ROBESON & NELAN²⁰⁾ erhalten wurden.

³¹⁾ Die Smp. sind unkorrigiert. Die Spektren wurden in unserer physikalisch-chemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) aufgenommen: die UV.-Spektren mit einem CARY-Spektrophotometer, Modell 14, in Feinsprit, die IR.-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-Zweistrahl-Spektrophotometer, Modell 21, und die Kernresonanz-(NMR.)-Spektren mit einem VARIAN A-60 Spektrometer bei 60 MHz, in CDCl₃-Lösung. Die NMR.-Resonanzsignale sind in Hz, bezogen auf Tetramethylsilan als internen Standard, angegeben und werden durch folgende Abkürzungen charakterisiert: *s* (Singlett), *d* (Doublett), *t* (Triplett), *b* (mehr oder weniger strukturiert erscheinende, oft breite Bande). Die eventuell in Klammern beigefügten Zahlen geben die durch elektronische Integration sicher bestimmbare, auf- bzw. abgerundete Protonenzahl an. Bei allen die isoprenoide C₁₅H₃₁-() Seitenkette enthaltenden Verbindungen findet sich eine Bande bei 73–74 Hz (CH₂ und CH) und ein Doublett bei 52 Hz (*J* = 6 Hz) (CH₃). Die Drehungen wurden von Herrn Dr. F. BURKHARDT mit einem selbstabgleichenden Polarimeter bei 25° gemessen. Die Genauigkeit der spezifischen Drehungen beträgt ± 0,5°/*c*. Für die Dünnschichtchromatogramme verwendeten wir Kieselgel G 7731 (MERCK) als Träger. Die RÖNTGEN-Pulverdiagramme wurden von Herrn Dr. C. VON PLANTA mit einem PHILIPS RÖNTGEN-Goniometer PW 1050 und Cu K_α-Strahlung aufgenommen. Bei 2 θ = 10° wurde der Divergenz- und Streuspalt von 0,25° auf 1° erhöht. Die Al(Aluminium)-Reflexionen stammen vom Probenhalter. Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt.

³²⁾ Laufmittel: Benzol/2% Methanol. Sichtbarmachung mit 10-proz. alkoholischer Phosphor-molybdänsäure-Lösung.

perylchinon (II) lassen sich im Dünnschichtchromatogramm³²⁾ deutlich voneinander trennen. Die Grenze der Nachweisbarkeit der drei Komponenten liegt unter 0,2 γ . Das Chinongemisch VII zeigt den gleichen Rf-Wert wie Trimethyl-phytyl-benzochinon (VIII).

Nach 3stündigem Schütteln von reinstem Trimethyl-phytyl-benzochinon (VIII) (5 ml einer 10-proz. ätherischen Lösung) mit 0,6 ml der obigen Ferrichloridlösung und 0,6 ml «verbrauchter», aus einem Oxydationsansatz stammender Ferrichloridlösung liess sich kein ($< 0,5^0/_{100}$) α -Tocopherylchinon (II) nachweisen.

2. *Angereichertes (2S, 4'R, 8'R)- α -Tocopherol aus α -Tocopherylchinon (II)*. 5 g α -Tocopherylchinon (II) wurden in 1250 ml Petroläther (Siedebereich 60–90°) gelöst und unter Zugabe von 5 g 5-proz. Palladium/CaCO₃-Katalysator bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme (350 ml) hydriert. Die vom Katalysator befreite α -Tocopherylhydrochinonlösung versetzte man mit 21 g wasserfreiem Zinkchlorid, dampfte im Rotationsverdampfer bei 50° ein und erwärmte den breigen bis festen Rückstand noch weitere 1–1 $\frac{1}{4}$ Std. im Wasserstrahlvakuum auf 50°, bis im Dünnschichtchromatogramm [Laufmittel: Petroläther (Siedebereich 60–90°)/10% Methanol; Sprühreagentien: 0,5-proz. wässrige Ferrichloridlösung und 2-proz. α, α' -Dipyridyl-Lösung in Chloroform] kein α -Tocopherylhydrochinon mehr nachweisbar war. Zur Aufarbeitung wurde der Kolbeninhalt mit Wasser und Petroläther (Siedebereich 40–45°) versetzt und die trübe wässrige Phase abgetrennt. Nach der üblichen Aufarbeitung (Waschen der petrolätherischen Lösung mit wässriger 3N Salzsäure, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen des Lösungsmittels bei 60° im Wasserstrahlvakuum) konnten 4,4 g eines leicht gelblichen Öles isoliert werden, welches an 800 g saurem Aluminiumoxid (GIULINI, Akt.-Stufe I, mit 6% Wasser deaktiviert) chromatographiert wurde. Mit Petroläther (Siedebereich 40–45°)/Äther-Gemisch (97:3) eluierte man ca. 370 mg eines gelben Öles VII, das im Dünnschichtchromatogramm³²⁾ nicht von authentischem Trimethyl-phytyl-benzochinon (VIII) zu unterscheiden war (UV.-Maxima bei 262 und 267 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 422$ und 422); IR.-Spektrum: 6,10 (CO); 6,87; 7,30; 7,70 μ , enthält alle Banden des IR.-Spektrums von reinem Trimethyl-phytyl-benzochinon (VIII); NMR.-Spektrum: 308[t]/J = 7 Hz + 298[t]/J = 7 Hz; 286/b; 193[d]/J = 8 Hz, 150/b; 121/CH₃ an Chinon; 105/s CH₃C=CH *trans*; 101/s CH₃C=CH *cis*).

Mit Petroläther (Siedebereich 40–45°)/Äther-Gemisch (9:1) konnten anschliessend 4 g α -Tocopherol-Epimerengemisch mit ca. 79% (2S, 4'R, 8'R)- α -Tocopherol eluiert werden, welches im Kragenkölbchen (Ölbadtemp. 230°/0,05 Torr) nochmals destilliert wurde: $[\alpha]_{589} = +0,3^\circ$ ($c = 9,36$ in C₂H₅OH); UV.-Maximum bei 291 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 74,5$); $[\alpha]_{\text{D}} \llbracket \text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6 \rrbracket = -14,9^\circ$ ($c = 1,41$ in Isooctan). Bei einem zweiten Ansatz zeigte das isolierte α -Tocopherol ($[\alpha]_{\text{D}} \llbracket \text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6 \rrbracket = -17,9^\circ$; $c = 0,6$ in Isooctan) einen Gehalt von ca. 84% (2S, 4'R, 8'R)- α -Tocopherol.

3. *Versuche mit ¹⁸O*. – *Oxydation mit ¹⁸O-angereicherter Ferrichloridlösung*: Die Oxydation von 2 g (2RS, 4'RS, 8'RS)- α -Tocopherol mit ¹⁸O-angereicherter Ferrichloridlösung wurde unter den obigen Bedingungen durchgeführt. Die Ferrichloridlösung wurde hergestellt aus: 4 g Ferrichloridhexahydrat, 15 ml ¹⁸O-angereichertem Wasser (enthaltend 2,4% ¹⁸O, erhalten durch Verdünnen von 3 ml käuflichem²¹⁾ 12,15% \pm 0,05% ¹⁸O enthaltendem Wasser auf 15 ml) und 15 ml Methanol. Das erhaltene vollracemische α -Tocopherylchinon wurde unter den bereits beschriebenen Bedingungen zu α -Tocopherol weiterverarbeitet.

Austauschexperiment: Zur Abklärung eines möglichen Austausches von ¹⁸O gegen ¹⁶O in α -Tocopherylchinon wurde folgendermassen vorgegangen: Aus den vereinigten 6 Portionen Ferrichloridlösung, die zur Oxydation von 2 g (2RS, 4'RS, 8'RS)- α -Tocopherol verwendet wurden, entnahm man 4 ml und verdünnte sie mit 1 ml ¹⁸O-angereichertem Wasser (12,15% ¹⁸O-Gehalt) auf 5 ml. Die so hergestellte Ferrichloridlösung enthielt demnach rund 2,4% ¹⁸O und entsprach ungefähr gehalts- und pH-mässig im Mittel der Lösung, der das gebildete α -Tocopherylchinon in der ätherischen Phase ausgesetzt war. Die ätherische Phase des Oxydationsansatzes, die frisch gebildetes α -Tocopherylchinon enthielt, wurde nun noch weitere 2 $\frac{1}{2}$ Std. mit den 5 ml ¹⁸O-angereicherter Ferrichloridlösung kräftig durchgeschüttelt, das α -Tocopherylchinon isoliert und nach den oben beschriebenen Bedingungen zu α -Tocopherol weiterverarbeitet.

Auswertung der Massenspektren: Folgende 3 vollracemische α -Tocopherol-Präparate wurden massenspektrometrisch untersucht²²⁾:

A) (2RS, 4'RS, 8'RS)- α -Tocopherol aus α -Tocopherylchinon, welches mit ¹⁸O-angereicherter Ferrichloridlösung hergestellt wurde;

B) (2*RS*, 4'*RS*, 8'*RS*)- α -Tocopherol aus α -Tocopherylchinon, welches nachträglich mit ^{18}O -angereicherter Ferrichloridlösung geschüttelt wurde, und

C) ein reines (2*RS*, 4'*RS*, 8'*RS*)- α -Tocopherol, das durch Synthese aus Trimethylhydrochinon und Isophytol²⁾ erhalten wurde.

Verglichen wurden die Intensitätsverhältnisse α der Massenspektren der verschiedenen Muster. $\alpha = (M_2 + M_3)/(M_0 + M_1)^{23)}$. Für α wurde im Mittel erhalten²⁴⁾: Muster A: 0,0725; Muster B: 0,056; Muster C: 0,053.

Beim quantitativen Einbau des 2,4% ^{18}O enthaltenden Wassers wird gemäss nachfolgender Rechnung ein Intensitätsverhältnis $\alpha^* = (M_2 + M_3)/(M_0 + M_1)^* = 0,075$ erwartet (ohne Berücksichtigung der theoretisch zu erwartenden, aber in den Massenspektren nicht bestimmbareren Massenspektren M_4 und M_5):

$$\begin{aligned} (M_2 + M_3)^* &= M_2 + M_3 - (M_2 + M_3) \cdot 0,024 + (M_0 + M_1) \cdot 0,024 \\ (M_0 + M_1)^* &= M_0 + M_1 - (M_0 + M_1) \cdot 0,024 \\ \frac{(M_2 + M_3)^*}{(M_0 + M_1)^*} &= \frac{M_2 + M_3(1 - 0,024) + (M_0 + M_1) \cdot 0,024}{(M_0 + M_1)(1 - 0,024)} = \\ &= 0,053(1 - 0,048) + 0,024(1 + 0,024) = 0,075. \end{aligned}$$

4. (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopheryl-*p*-phenylazobenzoat: 5 g des erhaltenen, an (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)-angereicherten α -Tocopherol-Epimerengemisches, das in 50 ml absol. Benzol gelöst war, versetzte man unter Rühren mit einer Lösung von 10 g *p*-Phenylazobenzoylchlorid in 50 ml absol. Benzol, kühlte auf +5° ab und gab noch 15 ml absol. Pyridin zu. Nach 12stündigem Rühren bei Zimmertemperatur setzte man weitere 10 g *p*-Phenylazobenzoylchlorid in wenig Benzol gelöst zu, rührte 6 Std. bei 80° und weitere 24 Std. bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung goss man das Reaktionsgemisch auf Eis und Petroläther (Siedebereich 40–45°) und nutschte von den ausgefallenen kristallinen Nebenprodukten ab. Die übliche Weiterverarbeitung der roten petrolätherischen Phase (nacheinander Waschen mit Wasser, 3*N* Schwefelsäure, Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, Absaugen des Lösungsmittels) ergab 8 g eines roten Öles, welches an 650 g saurem Aluminiumoxid (GIULINI, Akt.-Stufe I, mit 6% Wasser desaktiviert) chromatographiert wurde. Mit einem Petroläther (Siedebereich 40–45°)/Äther-Gemisch (19:1) konnten 6,25 g α -Tocopheryl-*p*-phenylazobenzoat isoliert werden. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Äther/Alkohol (1:2) erhielt man 2,5 g (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopheryl-*p*-phenylazobenzoat in roten Blättchen, deren spez. Drehung sich bei weiterem Umkristallisieren nicht mehr änderte. Smp. 77–79°; $[\alpha]_{600} = -7,64^\circ$ ($c = 3,05$ in CHCl_3); UV.-Maximum bei 324 μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 492$).

$\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{O}_3\text{N}_2$ (638,90) Ber. C 78,95 H 9,15 N 4,39% Gef. C 79,13 H 8,97 N 4,47%

IR.-Spektrum (KBr): 5,76 (CO); 6,20; 6,87; 7,15; 7,30; 7,85; 8,03; 8,15; 9,20; 11,65; 12,95 μ .

NMR.-Spektrum: zwischen 509 und 447 Hz mehrere Signale (9 aromatische Protonen); 158/t/J = 6 Hz(2); 128/s + 122/s (9) CH_3 an Aromat; 115/b; 108/b; 90/b; 76/s CH_3 an C-2; 73; 52/d/J = 6 Hz.

Auf analoge Art wurde das *p*-Phenylazobenzoat des natürlichen (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherols hergestellt. Gelbe Nadeln, Smp. 62–65°; $[\alpha]_{600} = +7,07^\circ$ ($c = 2,16$ in CHCl_3). UV.-Maximum bei 323 μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 485$).

IR.-Spektrum bis auf kleine Unterschiede im Bereich 8,0–8,25 μ gleich wie IR.-Spektrum des (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopheryl-*p*-phenylazobenzoates.

NMR.-Spektrum: Deckungsgleich mit NMR.-Spektrum des (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopheryl-*p*-phenylazobenzoates.

5. (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol aus (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopheryl-*p*-phenylazobenzoat: Zu einer Aufschlammung von 5 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml absol. Äther tropfte man unter Rühren eine Lösung von 2,7 g (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopheryl-*p*-phenylazobenzoat in 30 ml absol. Äther und erhitze anschliessend 4 Std. unter Rückfluss. Zur Aufarbeitung wurde das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid durch aufeinanderfolgende, tropfenweise Zugaben von 50 ml Alkohol, 50 ml Wasser und 150 ml 3*N* Salzsäure zersetzt und die lipophilen Anteile mit Petroläther (Siedebereich

40–45°) extrahiert. Nach der üblichen Weiterverarbeitung (Waschen mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, Trocknen über Natriumsulfat, Absaugen des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum) erhielt man 1,9 g (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol in Form eines gelben Öles, welches zur Reinigung an 380 g neutralem Aluminiumoxid (GIULINI, Akt. I, mit 5% Wasser desaktiviert) chromatographiert wurde. Petroläther (Siedebereich 40–45°)/Äther-Gemisch (9:1) eluierte 1,3 g reines (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol als farbloses Öl. $n_D^{24} = 1,5078$; $[\alpha]_D = +0,19^\circ$ ($c = 6,78$ in C_2H_5OH); $[\alpha]_D \ll K_3Fe(CN)_6 = -25,8^\circ$ ($c = 1,05$ in Isooctan); UV.-Maximum bei 292 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 76,5$).

$C_{29}H_{50}O_2$ (430,69) Ber. C 80,87 H 11,70% Gef. C 80,98 H 11,69%

IR.-Spektrum: 2,85(OH); 6,87; 7,30; 7,97; 8,31; 8,70; 9,30; 10,95 μ (gleich wie IR.-Spektrum des natürlichen (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherols).

NMR.-Spektrum: 250/s(1)OH; 156/t/J = 7 Hz(2); 129+126(9) CH₃ an Aromat; 1131; 06; 87/b; 73; 52/d/J = 6 Hz (deckungsgleich mit NMR.-Spektrum des natürlichen (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherols).

(2*S*, 4'*R*, 8'*R*)-*Tocopherylacetat*, in üblicher Weise mit Acetanhydrid und Pyridin bei Zimmertemp. hergestellt, zeigte folgende Daten: $n_D^{26} = 1,4982$; $[\alpha]_D = -2,14^\circ$ ($c = 6,54$ in C_2H_5OH).

$C_{31}H_{52}O_3$ (472,73) Ber. C 78,76 H 11,09% Gef. C 78,75 H 11,12%

UV.-Maxima bei 277 und 294 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 36,4$ und 41,6).

IR.-Spektrum: 5,70(CO); 6,35; 6,87; 7,35; 7,55; 8,36; 8,65; 9,10; 9,35 μ (gleich wie IR.-Spektrum des natürlichen (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherylacetates).

NMR.-Spektrum: 156/t/J = 7 Hz (2); 138/s/(3) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2\text{C}-\text{O} \end{array}$; 125/s+121/s+118/s(9) CH₃ an Aromat; 113; 106; 87/b; 73; 52/d/J = 6 Hz (deckungsgleich mit NMR.-Spektrum des natürlichen (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherylacetates).

SUMMARY

(2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol with unnatural configuration at C-2 is prepared by oxidation of natural, so called *d*- α -tocopherol (I), which has the (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)-configuration, to α -tocopherylquinone (II), followed by recyclization of the corresponding α -tocopherylhydroquinone (III). Experiments showed that the configuration of carbon atom 2 of natural α -tocopherol is retained during the ferric chloride oxidation (I \rightarrow II) and is predominantly inverted by zinc chloride cyclization of α -tocopherylhydroquinone (III).

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