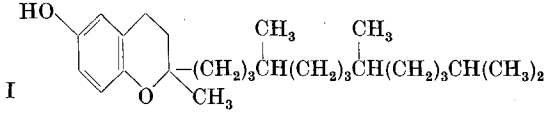
193. Synthese des *d,l*-Tocols

von **H. K. Pendse** und **P. Karrer.**

(31. VII. 57.)

Der Grundkörper der Tocopherole, das Tocol[1]) (I; 2-Methyl-2-phytyl-6-hydroxychroman) war bisher nicht in reinem Zustand und in Form kristallisierter Derivate bekannt. Zwar haben *A. Jacob, F. K. Sutcliffe & A. R. Todd*[2]) aus O-Monobenzoyl-hydrochinon und Phytol in kleiner Ausbeute ein gelbliches Öl erhalten, von dem sie angeben, dass es hauptsächlich aus der gewünschten Verbindung (Tocol) zu bestehen scheine. Ein einheitlicher Stoff lag indessen in ihm kaum vor, und die Autoren konnten auch kein kristallisiertes Nitrophenylurethan oder Allophanat aus ihm gewinnen.

Da ein gewisses Interesse besteht, den Grundkörper der Tocopherole in reinem Zustand zu kennen, haben wir ihn aus Hydrochinon und Phytol, die zusammen mit wasserfreier Ameisensäure erwärmt wurden, dargestellt. Die Reinigung erfolgte über das Acetat, das sich im Hochvakuum unzersetzt destillieren lässt. Auch das durch Verseifung des Acetats zurückgewonnene *d,l*-Tocol (I) kann ohne Zersetzung im Hochvakuum destilliert werden. Es bildet ein fast farbloses, viscoses Öl. Ein schön kristallisiertes Allophanat (Smp. 150°) und ein ebenfalls kristallisiertes p-Nitrophenylurethan (Smp. 94–95°) liessen sich leicht auf den üblichen Wegen darstellen.



I

Es ist uns bisher nicht gelungen, auf den für die Einführung von Aldehydgruppen in aromatische Hydroxyverbindungen üblichen Wegen einen Tocol-aldehyd zu erhalten. Die Oxydationen des Tocols mittels Gold(III)-chlorid[3]) und mit Salpetersäure[4]) verlaufen uneinheitlich.

Dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. *H. K. Pendse* dankt der *Volkart*-Stiftung in Winterthur bestens für ein ihm gewährtes Stipendium.

[1]) Zur Namengebung „Tocol" vgl. *P. Karrer & H. Fritzsche*, Helv. **21**, 1234 (1938).

[2]) (Miss) *A. Jacob, F. K. Sutcliffe & A. R. Todd*, J. chem. Soc. **1940**, 327.

[3]) *P. Karrer & A. Geiger*, Helv. **23**, 455 (1940).

[4]) *L. J. Smith, W. B. Irwin & H. E. Ungnade*. J. Amer. chem. Soc. **61**, 2424 (1939); *M. Furter & R. E. Meyer*, Helv. **22**, 240 (1939); *P. Karrer & H. Rentschler*, Helv. **24**, 302 (1941).

Experimenteller Teil.

Synthese des *d, l*-Tocols. Eine Mischung von 10 g Hydrochinon und 25 g Phytol, 100 ml Benzol und 100 ml wasserfreier Ameisensäure wurde 4 Std. in Stickstoffatmosphäre zum Sieden erhitzt. Während der Reaktion hat man das Gemisch gerührt, hierauf das Benzol im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, 600 ml Wasser hinzugesetzt und das ausgeschiedene Öl mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde gewaschen und getrocknet, hierauf das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit 200 ml einer 4-proz. Lösung von Natriummethylat in Methanol 1 Std. im Stickstoffstrom gekocht. Anschliessend verdünnte man die Lösung mit dem vierfachen Volumen Wasser und extrahierte sie mit Äther. Der Ätherextrakt wurde gewaschen und getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Petroläther aufgenommen und diese Lösung an einer Säule von akt. Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert. Nach Entwicklung des Chromatogramms hat man dieses in 3 Teile zerlegt und jeden Anteil mit Methanol-Äther-Mischung (1:4) eluiert. Die im Chromatogramm zuoberst liegende Schicht ergab 8,3 g eines dunkelbraunen Öls, die Mittelschicht 5,7 g eines ebenfalls braunen Öls, die unterste Schicht 3,1 g einer etwas helleren öligen Substanz. Alle 3 Fraktionen reduzierten eine alkoholische Silbernitratlösung in der Wärme und gaben einen positiven Test mit Dipyridyl-eisen(III)-chlorid[5]).

Die Reinigung dieser Rohpräparate erfolgte durch Überführung in O-Acetyltocol.

Das ölige Produkt der obersten Chromatogramm-Fraktion (8,3 g) wurde mit 25 ml wasserfreiem Pyridin und 2,5 ml Essigsäureanhydrid vermischt. Man liess die Lösung 24 Std. bei Zimmertemperatur stehen und erwärmte sie darauf noch 1 Std. auf 60°. Dann wurde sie in Wasser gegossen und das gebildete Acetat mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung haben wir nacheinander mit Wasser, verdünnter Schwefelsäure, Wasser, Natriumhydrogencarbonat und wieder mit Wasser gewaschen, hierauf getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Aus dem Rückstand entstanden bei der Hochvakuumdestillation (0,001 Torr) 1. ein Vorlauf bis 140° (sehr geringe Substanzmenge); 2. die Hauptfraktion, die bei 180—185° Luftbadtemperatur im Kugelrohr destillierte: 8,1 g.

Letztere Fraktion erwies sich nach einer zweiten Hochvakuumdestillation als reines O-Acetyltocol.

$C_{28}H_{46}O_3$ (430,64) Ber. C 78,10 H 10,76% Gef. C 77,85 H 10,93%

Die zweite Tocol-Fraktion aus dem Chromatogramm haben wir in ähnlicher Weise in ihr Acetat verwandelt. Aus 5,7 g Rohprodukt wurden nach der ersten Destillation 3,3 g Acetyltocol erhalten.

Schliesslich liessen sich aus der untersten Tocol-Fraktion des Chromatogramms noch 0,6 g Acetyltocol gewinnen.

Somit beträgt die gesamte Ausbeute (aus 10 g Hydrochinon) 12 g O-Acetyltocol.

d, l-Tocol und Tocolderivate. Die Verseifung des Tocolacetats zu Tocol wurde durch Erhitzen mit einer Lösung von 18-proz. KOH in Methanol während 1 Std. in Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Hierauf hat man das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, mit Ameisensäure angesäuert und das durch Verseifung entstandene Tocol mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde 5—6mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Das freie Tocol blieb dann als leicht bräunlich gefärbtes Öl zurück. Zur Charakterisierung der Verbindung wurden die folgenden kristallisierten Derivate hergestellt:

Allophanat des *d, l*-Tocols: 0,7 g Tocol hat man in 30 ml thiophenfreiem trockenem Benzol gelöst und diese Lösung mit Isocyansäure (aus 5 g Cyanursäure) gesättigt. Man hielt das Reaktionsgemisch während 10 Tagen bei 0°, hierauf wurde es erwärmt und filtriert. Aus dem Filtrat schied sich beim Stehen ein dicker Niederschlag aus, der sich aus Alkohol umkristallisieren liess. Es handelte sich um das Tocol-allophanat.

---

[5]) *Emmerie & C. H. R. Engel*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **57**, 1351 (1938).

Die Verbindung schmolz nach mehreren Kristallisationen bei 150°. Die Ausbeute betrug 40% des angewandten Tocols.

$C_{28}H_{46}O_4N_2$	Ber. C 70,86	H 9,76	N 5,90%
(474,64)	Gef. „ 70,82	„ 9,78	„ 5,95%

p-Nitrophenylurethan des *d,l*-Tocols: 1 g Tocol wurde mit 5 g p-Nitrophenylisocyanat auf dem Wasserbad 5 Std. erhitzt. Nach dem Abkühlen des Gemisches wurde dieses mit Benzol behandelt. Selbst beim Erhitzen löste sich nicht der gesamte Rückstand auf. Die heisse Lösung wurde filtriert, mit einer Mischung von 10 ml Aceton und 4 ml Wasser versetzt und stehengelassen. Nach 24 Std. hatte sich ein Niederschlag gebildet, den man abfiltrierte. Die Lösung hinterliess einen gelben Rückstand, der mehrmals mit Petroläther ausgekocht wurde. Aus der Petrolätherlösung schied sich nach der Konzentration ein feiner Niederschlag aus, der sich langsam vermehrte. Hierauf wurde er abgenutscht und aus abs. Methanol bei 0° kristallisiert. Wir erhielten in dieser Weise nach wiederholter Kristallisation aus Methanol das p-Nitrophenylurethan des Tocols in farblosen feinen Kristallen, die bei 94—95° schmolzen. Ausbeute 0,3 g.

$C_{33}H_{48}O_5N_2$	Ber. C 71,71	H 8,75	N 5,06%
(552,7)	Gef. „ 71,58	„ 8,72	„ 5,24%

d,l-Tocol selbst wird durch Hochvakuumdestillation in Form eines farblosen, viscosen Öls erhalten. Es destillierte im Kugelrohr bei 0,001 Torr bei 165—175° Badtemperatur.

$C_{26}H_{44}O_2$ (388,6) Ber. C 80,35 H 11,41% Gef. C 80,61 H 11,57%

Zusammenfassung.

Es werden die Synthesen des *d,l*-Tocols, seines kristallisierten Allophanats und seines kristallisierten p-Nitrophenylurethans beschrieben.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

---

194. Untersuchungen über Aromastoffe.

1. Mitteilung.

Über das Himbeeraroma

von **H. Schinz** und **C. F. Seidel.**

(23. VIII. 57.)

Während die Anfänge der chemischen Untersuchung von Blütenölen ins 19. Jahrhundert zurückreichen, hat man sich dem analytischen Studium der ätherischen Öle aus frischen Früchten anscheinend erst in neuerer Zeit zugewandt. So wusste man z. B. bis vor 20 Jahren so gut wie nichts über die Natur der am Aufbau des natürlichen Himbeeraromas beteiligten Substanzen. Es wurden zwar schon damals auch künstliche Fruchtessenzen verwendet, aber die Ähnlichkeit der in ihnen verwendeten synthetischen Stoffe und Stoffgemische mit dem Duft der natürlichen Früchte beruhte auf Zufälligkeit.