

40. Zur Kenntnis des Vitamins E

von P. Karrer, H. Salomon und H. Fritzsche.

(12. II. 38.)

In einer kürzlich veröffentlichten Mitteilung¹⁾ haben wir unter der Bezeichnung „Neo-tocopherol“ eine aus Weizenkeimlingsöl isolierte Substanz beschrieben, deren gut krystallisiertes Allophanat bei 143—144° schmilzt. Wir liessen dabei die Frage offen, ob diese Verbindung nur eine reinere Form des von *Evans*, *Emerson* und *Emerson* beschriebenen β -Tocopherols darstellt oder ob die beiden Verbindungen verschieden sind.

Inzwischen haben unabhängig von uns auch *John*²⁾ sowie *Emerson*, *Emerson*, *Ali Mohammad* und *Evans*³⁾ Allophanate von Tocopherolen aus Weizenkeimlingsöl beschrieben, die mit unserem Neo-tocopherol nach dem Schmelzpunkt und den übrigen Eigenschaften offenbar identisch sind. *John* nennt seine Verbindung Cumo-tocopherol, *Emerson* und *Evans* heissen sie β -Tocopherol; die letzteren Autoren betrachten sie somit als eine reinere Form ihres früher beschriebenen, tiefer schmelzenden β -Tocopherol-allophanats. Dazu möchten wir bemerken, dass wir auch aus Weizenkeimlingsöl Tocopherol-allophanat-Fractionen isolierten, die bei 137—138°, und solche, die bei 135—136° schmolzen und deren Schmelzpunkt sich durch Umkrystallisation und andere Reinigungsprozesse nicht mehr steigern liess; wir möchten daher glauben, dass das Weizenkeimlingsöl ausser α -Tocopherol und Neo-tocopherol mindestens noch eine dritte Verbindung enthält, deren Allophanat ähnliche Löslichkeitsverhältnisse wie Neo-tocopherol-allophanat besitzt.

Neo-tocopherol stimmt mit Cumo-tocopherol und dem neuen „ β -Tocopherol“ auch darin überein, dass seine Vitamin-E-Wirkung schwächer ist als diejenige des α -Tocopherols. Von letzterem beträgt die minimale wirksame Dosis beim Rattenversuch 2 bis 3 mg, Neo-tocopherol wirkte erst in 8 mg Dosen sicher.

*Fernholz*⁴⁾ hat beobachtet, dass aus α -Tocopherol beim Erhitzen auf 350° Duro-hydrochinon entsteht. Unter analogen Bedingungen erhielt *John*⁵⁾ aus Cumo-tocopherol (= Neo-tocopherol) in Ausbeuten von 3—5% Pseudocumo-hydrochinon. Dies führte *John* zu der Annahme, Cumo-tocopherol sei ein Monoäther des Pseudocumo-

¹⁾ P. Karrer, H. Salomon, H. Fritzsche, *Helv.* **20**, 1422 (1937).

²⁾ Z. physiol. Ch. **250**, 11 (1937).

⁴⁾ Am. Soc. **59**, 1154 (1937).

³⁾ J. biol. Chem. **122**, 99 (1937).

⁵⁾ Z. physiol. Ch. **250**, 11 (1937.)

hydrochinons, wobei der mit dem Pseudocumo-hydrochinon verätherte Rest isocyclischer Natur sein soll. α -Tocopherol wäre dementsprechend das nächst höhere Homologe mit einer Methylgruppe mehr im Phenol-Anteil.

Gegen die Annahme einer einfachen Duro-hydrochinon- bzw. Pseudocumo-hydrochinon-äther-Struktur für die Tocopherole sprechen indessen verschiedene Beobachtungen.

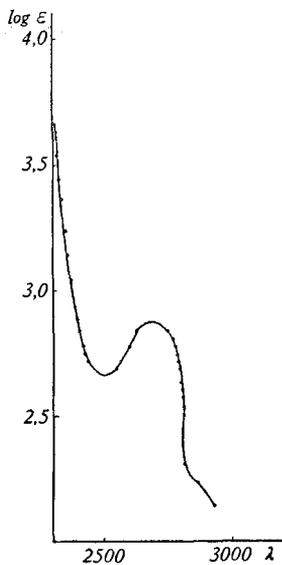


Fig. 1.
Allophanat des Duro-hydrochinon-
mono-phytoläthers in Alkohol.
c in g/cm³.

Wir untersuchten als Vergleichs-
substanz das Allophanat des Duro-
hydrochinon-mono-phytoläthers, welches
im Laboratorium der *F. Hoffmann-
La Roche & Co. A.G.* von Herrn Dr. *Isler*
hergestellt wurde; es ist eine gut kry-
stallisierte Verbindung vom Smp. 176°
(Ber. C = 72,39 H = 10,26, Gef. C =
72,44 H = 10,27) und zeigt ein dem
 α -Tocopherol-allophanat etwas äh-
nliches, aber doch recht verschiedenes
Absorptionsspektrum (Fig. 1) mit Ma-
ximum bei 269 m μ (α -Tocopherol Ma-
ximum 295 m μ); und das mit alkoho-
lischer Lauge daraus hergestellte Ver-
seifungsprodukt weicht im spektralen
Verhalten vom α -Tocopherol wesentlich
ab (Absorptionsmaximum bei 255 m μ)
und reduziert ausserdem, im Gegensatz
zu α -Tocopherol und Neo-tocopherol,
neutrale Silbernitratlösung nicht. Ganz
analog verhält sich der Duro-hydro-
chinon-mono-dihydrophytoläther; sein

Allophanat schmilzt bei 178—180° und dessen Absorptionsspektrum
in Äthanol stimmt mit jenem des Duro-hydrochinon-mono-phytol-
äthers weitgehend überein (Maximum bei 267 m μ , Minimum bei
248 m μ). Duro-hydrochinon-mono-dihydrophytoläther reduziert neu-
trale Silbernitratlösung ebenfalls nicht. Man kann den Einwand
machen, dass das für die Tocopherole so charakteristische Reduktions-
vermögen gegenüber Silbernitrat auch von der Natur des organischen
Restes abhängen könnte, der mit der Duro-hydrochinonmolekel ver-
äthert ist. Andere Beobachtungen lassen sich aber mit der Formu-
lierung der Tocopherole als Duro-hydrochinonäther bzw. Pseudo-
cumo-hydrochinonäther ebenfalls nicht in Einklang bringen.

Wenn α -Tocopherol ein Duro-hydrochinonäther wäre, so müsste
dessen Oxydation mit Silbernitrat voraussichtlich zu Durochinon
und einem zweiten Bruchstück mit 19 C-Atomen führen, ähnlich der

Oxydation von Hydrochinon-monomethyläther mit Silbernitrat, die p-Benzochinon ergibt¹⁾



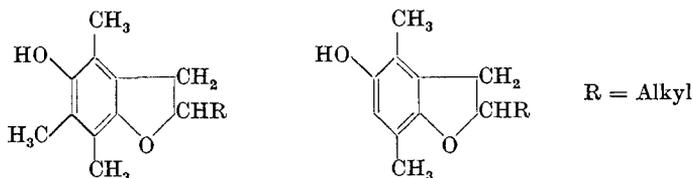
In Wirklichkeit entsteht jedoch bei der erschöpfenden Oxydation des α -Tocopherols mit Silbernitrat kein Durochinon, sondern es bilden sich eine oder mehrere Substanzen, welche noch alle oder nahezu alle C-Atome des α -Tocopherols enthalten; aktive Wasserstoffatome lassen sich nach *Zerewitinoff* darin nicht nachweisen. Vitamin-E-Wirkung besitzen die oxydierten Präparate in Dosen bis zu 20 mg nicht.

Aus diesem Versuchsergebnis schliessen wir, dass der Durohydrochinonanteil und der Kohlenwasserstoffrest im α -Tocopherol nicht allein durch Sauerstoffbindung, sondern auch durch Kohlenstoffbindung zusammengehalten werden.

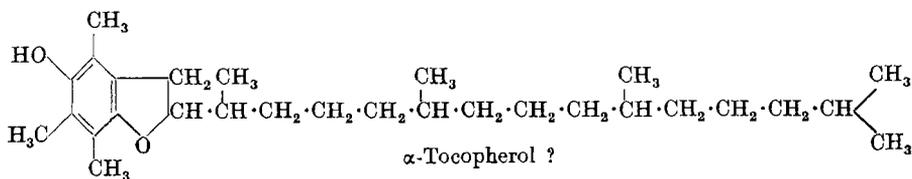
Zur nämlichen Schlussfolgerung gibt das Verhalten des α -Tocopherols gegenüber Jodwasserstoffsäure in der Hitze Anlass. Erwärmt man α -Tocopherol-allophanat mit wässriger Jodwasserstoffsäure vom spez. Gew. 1,72 längere Zeit bis gegen 100°, so bildet sich eine Substanz, die Jodwasserstoff gebunden enthält und diesen beim Kochen mit Wasser oder Alkohol grossenteils wieder abgibt. Beim mehrstündigen Erhitzen des Allophanats mit Eisessig-Jodwasserstoffsäure im Rohr auf 150° tritt allmählich Spaltung ein; der Allophanatrest wird verseift und Tocopherol unter Eliminierung der Sauerstoffatome in einen Kohlenwasserstoff verwandelt, dem noch eine sehr kleine Menge eines jodierten Kohlenwasserstoffs beigemischt ist. In diesem Kohlenwasserstoff ist das Atomverhältnis von C zu H dasselbe wie im Tocopherol selbst (C₂₉H₅₀). Eine Spaltung in Durohydrochinon bzw. ein Duolderivat und einen aliphatischen oder monocyclischen Kohlenwasserstoff, wie dies von Durohydrochinonäthern zu erwarten wäre, hat nicht stattgefunden.

Diese Umstände legen es nahe, für die Tocopherole Formulierungen zu suchen, die sowohl der Tatsache gerecht werden, dass man aus ihnen durch thermische Zersetzung sehr kleine Mengen Durohydrochinon bzw. Pseudocumo-hydrochinon abspalten kann, wie der weiteren Feststellung, dass die Spaltung mit Jodwasserstoffsäure kein Durohydrochinon bzw. Duolderivat und die Oxydation mit Silbernitrat kein Durochinon, sondern eine Verbindung mit gleicher oder ähnlicher C-Zahl wie Tocopherol ergibt. Wir halten es für möglich, dass in den Tocopherolen 2-Alkyl-5-oxy-cumaranderivate vorliegen; die aliphatische Seitenkette könnte die Form einer aus

¹⁾ *Illasiwetz, Habermann, A. 177, 340 (1875).*



Isoprenresten zusammengesetzten Kette im Sinn der nachstehenden Formel haben, da wir im Neo-tocopherol mindestens 6 CCH₃-Gruppen nachgewiesen haben¹⁾:



Die Bildung von Duro-hydrochinon bzw. Pseudocumo-hydrochinon in kleiner Menge bei der thermischen Zersetzung der Tocopherole kann durch Abreißen der aliphatischen Kette erklärt werden.

Wenn die vorstehenden Formeln zu Recht bestehen, so könnte man sich die Tocopherole aus Dimethyl- bzw. Trimethyl-hydrochinon bzw. -chinon und Phytol entstanden denken.

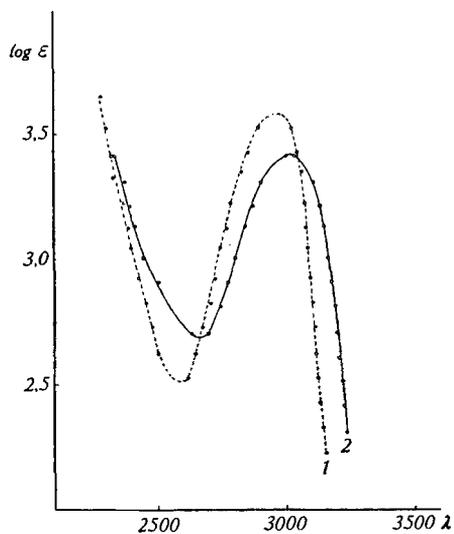


Fig. 2.
 1 Neo-tocopherol. 2 2-Methyl-5-oxycumaran in Alkohol.
 c in Mol/l.

¹⁾ Helv. 20, 1422 (1937).

Als erste Modellsubstanz solcher 2-Alkyl-5-oxy-cumarane haben wir das 2-Methyl-5-oxy-cumaran, das noch nicht bekannt war, untersucht. Über dessen Darstellung und die Synthese ähnlicher Verbindungen soll später berichtet werden. 2-Methyl-5-oxy-cumaran reduziert Silbernitratlösung beim Kochen stark und gleicht darin den Tocopherolen. Auch in der Lage des Maximums und Minimums der Absorptionsspektren besteht zwischen 5-Oxy-cumaran und α -Tocopherol weitgehende Ähnlichkeit, wie der Absorptionskurve (Fig. 2, S. 312) zu entnehmen ist. Die Eigenschaften der Modellsubstanz stehen jedenfalls in keinem Gegensatz zu der für Tocopherol als möglich erachteten Struktur.

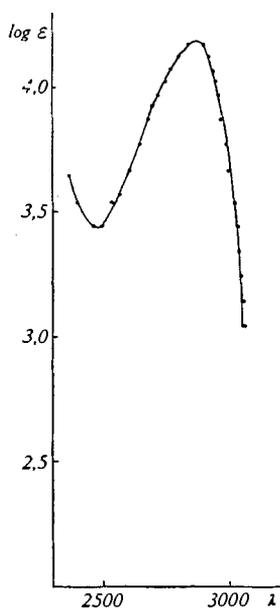


Fig. 3.
Duro-hydrochinon in Alkohol.
c in g/cm³.

Wir werden uns selbstverständlich bemühen, sowohl durch weitere Abbaureaktionen der Tocopherole wie durch weitere Synthesen, für die verschiedene Wege in Frage kommen, die in Erwägung gezogenen Formeln weiter zu prüfen. Analoge Formulierungen mit einem heterocyclischen Sechsring, also als Chromanderivate, halten wir, wenn auch nicht für ausgeschlossen, doch für weniger wahrscheinlich.

In unserer letzten Mitteilung über Neo-tocopherol¹⁾ ist noch eine Berichtigung anzubringen. Das dort wiedergegebene Absorptionsspektrum des Durohydrochinons ist nicht richtig; jenes Präparat, das uns damals zur Verfügung stand, war bereits etwas anoxydiert, was die in solchem Falle schon von John²⁾ beobachtete Verlagerung des Absorptionsmaximums hervorrief. Das Absorptionsspektrum des reinsten Durohydrochinons in Äthylalkohol ist nebenstehendes (Fig. 3).

Der Chemischen Fabrik *F. Hoffmann-La Roche & Co., A.G.*, Basel, danken wir verbindlichst für die Unterstützung dieser Arbeit und für die Ausführung der Tierversuche.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Helv. 20, 1422 (1937).

²⁾ Z. physiol. Ch. 250, 11 (1937).