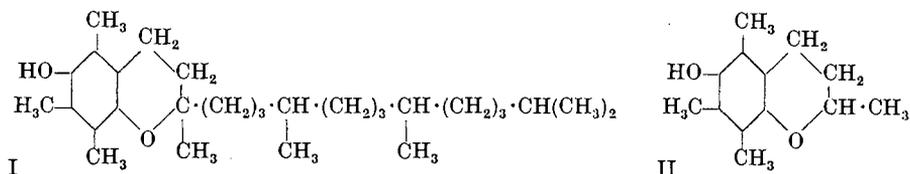


182. Zur Konstitutionsspezifität der Vitamin-E-Wirkung

von P. Karrer und K. A. Jensen.

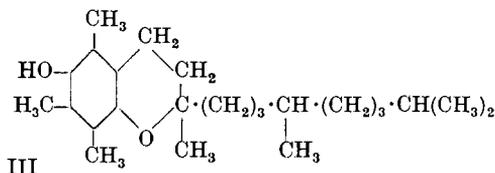
(28. X. 38.)

Als bisheriges Ergebnis unserer Synthesen¹⁾ in der Tocopherolgruppe kann festgestellt werden, dass die Vitamin-E-Wirkung, die beim α -Tocopherol (I) am stärksten ist, etwas zurückgeht, wenn im aromatischen Teil der Molekel nur noch zwei, statt drei Methyl-



gruppen vorhanden sind. Die drei isomeren racemischen Dimethyl-tocole²⁾ besitzen volle Wirksamkeit in 10 mg Dosen; 5 mg Dosen scheinen, soweit bisher geprüft, nur noch in einem gewissen Prozentsatz der Fälle zu genügen, während α -Tocopherol in 3 mg-Dosen volle Aktivität aufweist. Durch das Verschwinden einer Methylgruppe aus dem Benzolkern des α -Tocopherols wird die Vitamin-E-Wirkung somit etwas geschwächt, jedoch nicht in bedeutender Weise.

Die nächste Aufgabe bestand darin, den Einfluss veränderter aliphatischer Seitenketten auf die biologische Wirksamkeit zu prüfen. Wir verfügen heute über einige Beobachtungen, die in dieser Hinsicht aufschlussreich sind. Das kürzlich schon beschriebene 2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxy-chroman (II)³⁾ hatte in Dosen von 30 mg keinerlei Vitamin-E-Wirkung; grössere Dosierungen wurden bisher nicht geprüft. Als eine Verbindung, die in ihrer Konstitution dem α -Tocopherol näher steht, haben wir das Kondensationsprodukt aus Tetrahydro-farnesylbromid und Trimethyl-hydrochinon (III) dargestellt, das in der systematischen Nomenklatur als 2,5,7,8-Tetramethyl-2-[4',8'-dimethyl-nonyl]-6-oxychroman



¹⁾ Helv. 21, 820, 939, 1234 (1938).

²⁾ Helv. 21, 1234 (1938).

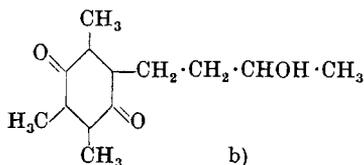
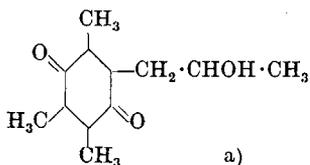
³⁾ Helv. 21, 939 (1938).

zu bezeichnen ist. Es erwies sich in Dosen von 20 mg in bezug auf E-Wirkung völlig inaktiv; auch hier wurden grössere Dosen bisher nicht geprüft.

Aus diesen 2 Beispielen, die die aliphatische Seitenkette des Tocopherols variieren, lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass die Vitamin-E-Wirkung der Tocopherole wesentlich von der Struktur dieser Seitenkette beeinflusst wird. Die bisher durchgeführten Modifikationen der Seitenkette führten zu Präparaten, die in 10 mal grösseren Dosen als α -Tocopherol noch keinerlei Wirkung zeigten. Auch ein aus Trimethyl-hydrochinon und Farnesylbromid hergestelltes, noch nicht ganz rein erhaltenes Tocol war in 40 mg Dosen inaktiv.

Die Tierversuche wurden im pharmakologischen Laboratorium der *F. Hoffmann-La Roche & Co., A.-G.*, in Basel ausgeführt, wofür wir unseren verbindlichsten Dank aussprechen.

Berichtigung. In einer früheren Abhandlung¹⁾ war der Umstand, dass die aus 2, 4, 6, 7-Tetramethyl-5-oxy-cumaran und 2, 5, 7, 8-Tetramethyl-6-oxy-chroman bei der Oxydation mit Goldtrichlorid entstehenden Oxydationsprodukte a und b



mit Jod und Lauge Jodoform bilden, die Schlussfolgerung gezogen worden, dass die Hydroxylgruppen in diesen beiden Substanzen an zweitletzter Stelle der Seitenkette stehen. Diese Schlussfolgerung kann nicht aufrecht erhalten werden, da auch Durohydrochinon selbst mit Jod und Alkali Jodoform ergibt; auf diese Möglichkeit hat uns Herr Prof. *J. Asano* (Kanazawa) in freundlicher Weise aufmerksam gemacht. Für die Cumaranstruktur des 2, 4, 6, 7-Tetramethyl-5-oxy-cumarans bleibt daher als einziger Beweis die Tatsache übrig, dass die Verbindung bei der Oxydation 4 Molekeln Essigsäure liefert, während die Konstitution des 2, 5, 7, 8-Tetramethyl-6-oxy-chromans weiterer Beweise bedarf.

Experimenteller Teil.

2, 5, 7, 8-Tetramethyl-2-[4', 8'-dimethyl-nonyl]-6-oxy-chroman (III).

Die Darstellung von Tetrahydro-farnesylbromid geschah nach *F. G. Fischer* und *Löwenberg*²⁾.

1 g Trimethyl-hydrochinon und 2 g Tetrahydro-farnesylbromid wurden in 50 cm³ trockenem Benzol unter Erwärmen gelöst, 0,1 g Zinkchlorid zugegeben und die Mischung unter Durchleiten von Stickstoff während 4 Stunden in gelindem Sieden gehalten. Hierauf versetzte man das Reaktionsprodukt mit Wasser und etwas Äther, wusch die Benzol-Äther-Schicht mit Wasser, Natronlauge und erneut

¹⁾ Helv. 21, 939 (1938).

²⁾ A. 475, 189 (1929).

mit Wasser gut aus, verdampfte das Lösungsmittel und reinigte den Rückstand durch Chromatographieren an Aluminiumoxyd (Lösungsmittel Petroläther).

Das Chromatogramm zeigte zuoberst eine kleine dunkelbraune Zone, hierauf eine graue Hauptschicht, zuunterst zwei schmale violette und gelbe Bänder. Die Hauptschicht wurde einer zweiten chromatographischen Reinigung unterworfen, hierauf eluiert und nach dem Verdampfen des Lösungsmittels getrocknet.

Diese Verbindung, das 2,5,7,8-Tetramethyl-2-[4',8'-dimethylnonyl]-6-oxychroman, ist ein viskoses Öl, das wie α -Tocopherol Silbernitrat und Goldsalze schon in der Kälte reduziert und auch in den übrigen Eigenschaften jener Verbindung sehr ähnlich ist.

$C_{24}H_{40}O_2$	Ber. C 79,93	H 11,19%
	Gef. „ 79,73	„ 11,10%

Das Absorptionsspektrum weist bei $292\text{ m}\mu$ ein Maximum, bei $253\text{ m}\mu$ ein Minimum auf.

Das Allophanat der Verbindung, in üblicher Weise bereitet, schmolz bei 170° .

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

183. Eigenschaften kolloider Carotinlösungen

von P. Karrer und W. Straus.

(28. X. 38.)

Im Hinblick auf den Umstand, dass Carotinoide als Pigmente der Retina beim Sehakt eine Rolle spielen, gewinnt die Untersuchung ihres Verhaltens bei Belichtungsvorgängen erhöhtes Interesse. Bisher liegen wenige Erfahrungen darüber vor. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang eine Arbeit von *Brunner, Baroni und Kleinau*¹⁾, in der gezeigt wurde, dass ein Carotinadsorbat an Aluminiumoxyd in spektroskopischer Hinsicht und in bezug auf Lichtempfindlichkeit mit dem Sehpurpur Ähnlichkeit aufweist.

Unsere vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit dem Verhalten des α - und β -Carotins in kolloidaler wässriger Lösung gegenüber dem Licht. Es soll gezeigt werden, dass der Charakter der Absorptionsspektren, die Lage der Absorptionsmaxima und die Lichtempfindlichkeit kolloidaler Carotinlösungen sehr stark vom Dispersitätsgrad abhängen und dass bei bestimmtem Zerteilungsgrad die Temperatur- und Lichtempfindlichkeiten der Pigmente erstaunlich gross werden; diese Ausbleichvorgänge, die Licht und Temperaturerhöhung beschleunigen, sind Oxydationsprozesse, die bei völligem Sauerstoffausschluss nicht beobachtet werden.

¹⁾ Z. physiol. Ch. 236, 257 (1935).