

krystallisiert. Ausbeute 1,7 g (95 % der Theorie) farblose Plättchen vom Smp. 143—144°. Die Verbindung lässt sich bei 140° im Vakuum sublimieren (Nadeln).

$C_9H_{11}O_3N_2ClS$ Mol.-Gew. 262,6 Ber. N 10,66 Gef. N 10,47; 10,64%

Löslichkeiten: Leicht löslich in Äther, Aceton, Benzol und warmem Alkohol, weniger in heissem Wasser, schwer in kaltem Wasser, verdünnten Säuren und Laugen.

2-(N-Morpholyl-)pyridin-5-sulfonsäure-morpholid (XIV).

1,0 g 2-Chlorpyridin-5-sulfonsäure-morpholid werden mit 0,75 g (2 Mol) Morpholin in 10 cm³ Xylol 5 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Xylol wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser aufgeköcht, auf der Nutsche gesammelt und aus Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute: 1,3 g (85 % der Theorie) farblose Substanz vom Smp. 189 bis 191°.

$C_{13}H_{19}O_4N_3S$ Mol.-Gew. 313,2 Ber. N 13,42 Gef. N 13,45%

Die Verbindung löst sich leicht in Aceton, in warmem Alkohol und Benzol, schwer in Wasser, verdünnten Säuren und Laugen, in Alkohol und Äther.

Die Analysen wurden mit gütiger Erlaubnis von Hrn. Prof. P. Karrer von Frl. Dr. G. Bussmann ausgeführt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

196. Die Stabilisierung von *d,l*- α -Tocopherol

von O. Isler.

(2. XI. 38.)

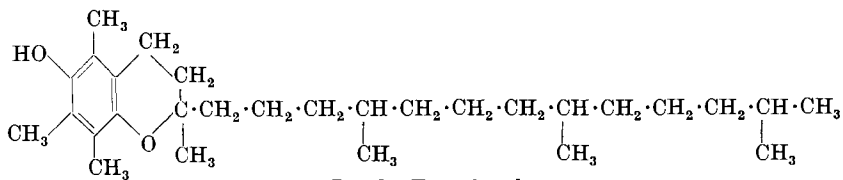
Bei der Ausarbeitung von Gebrauchsformen des synthetischen Vitamins E wurde die Beobachtung gemacht, dass die Empfindlichkeit der Tocopherole gegen Sauerstoff bedeutend grösser ist als die Angaben der Literatur erwarten liessen. Man weiss schon lange¹⁾, dass die Tocopherole gegen Oxydationsmittel unbeständig sind, und Karrer und Keller²⁾ haben die Oxydation von α -Tocopherol (I) zum Chinon (II) sogar zu einer quantitativen Bestimmungsmethode ausgebaut. Olcott und Mattill³⁾ erklären sich die grosse Haltbarkeit der Tocopherole in Naturprodukten durch die Anwesenheit von Schutzstoffen. Sie haben auch festgestellt, dass die biologische

¹⁾ H. A. Mattill, J. Am. Med. Ass. **89**, 1505 (1927); Evans, Emerson und Emerson, J. biol. Chem. **113**, 323 (1936).

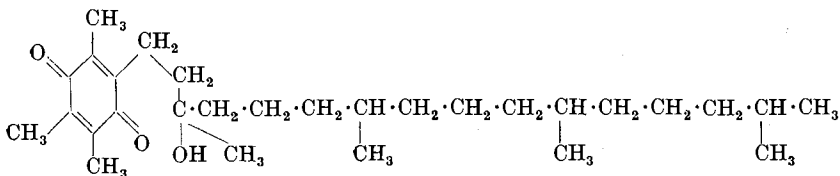
²⁾ Karrer und Mitarbeiter, Helv. **21**, 939 (1938); Karrer und Keller, Helv. **21**, 1161 (1938).

³⁾ Olcott und Mattill, J. biol. Chem. **104**, 423 (1934); H. S. Olcott, J. biol. Chem. **110**, 695 (1935).

Wirksamkeit der Vitamin E-Konzentrate durch Acetylierung und Benzoylierung nicht zerstört wird.



I. *d,l*- α -Tocopherol



II. Chinon $C_{29}H_{50}O_3$

Die Untersuchung der reinen Verbindungen hat gezeigt, dass die Tocopherole durch Verestern viel haltbarer werden. Das unveresterte *d,l*- α -Tocopherol, ein gelbes Öl, oxydiert sich an der Luft unter Verfärbung und es dunkelt auch beim Lagern unter Luftabschluss. Die niederen aliphatischen Carbonsäure-ester sind hellgelbe, zähflüssige Öle, welche von alkoholischer Eisen(III)-chloridlösung weder oxydiert noch verfärbt werden.

Um die Empfindlichkeit der Verbindungen gegen Sauerstoff messend zu vergleichen, wurden sie im *Warburg*-Apparat bei 38° geschüttelt. Das *d,l*- α -Tocopherol nimmt gierig Sauerstoff auf¹⁾. Der Essigsäure-ester und der Buttersäure-ester nehmen keinen Sauerstoff auf. (Siehe Fig. 1.)

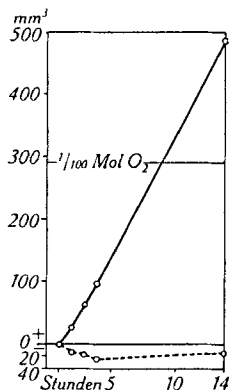


Fig. 1. Sauerstoffaufnahme von *d,l*- α -Tocopherol und Acetyl-*d,l*- α -Tocopherol.

— *d,l*- α -Tocopherol.
 - - - - - Acetyl-*d,l*- α -Tocopherol.

Zeit Std.	557 mg <i>d,l</i> - α -Tocopherol mm ³ O ₂	720 mg Acetyl- <i>d,l</i> - α -Tocopherol mm ³ O ₂
1	26,8	(- 13)
2	63	(- 17)
3	95	(- 23)
14	486	(- 15)

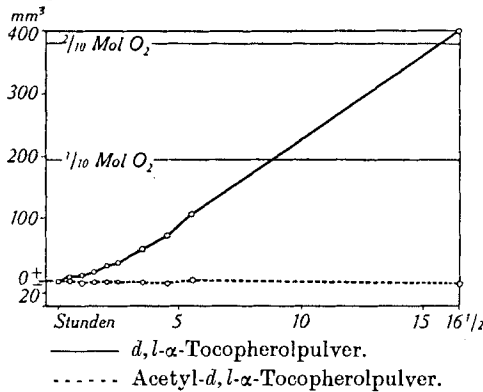
¹⁾ Ein Präparat von natürlichem α -Tocopherol aus Weizenkeimöl, das ich Herrn Prof. Karrer verdanke, war weniger luftempfindlich als das *d,l*- α -Tocopherol. Weitere Untersuchungen sollen zeigen, ob das synthetische Produkt noch eine geringe Beimengung enthält, welche die Sauerstoffaufnahme katalytisch anregt, oder ob im natürlichen α -Tocopherol Spuren von Stabilisatoren vorhanden waren.

Breitet man die Tocopherole auf grosser Oberfläche aus, wie z. B. durch Adsorption an eine Aluminiumoxydsäule, oder durch Mischen mit Tablettengrundstoffen, so tritt die Empfindlichkeit gegen Sauerstoff noch stärker in Erscheinung. Das *d,l*- α -Tocopherol und das Acetat des *d,l*- α -Tocopherols wurden mit Kieselsäure und Marantastärke gemischt. Diese Pulver wurden auf biologische Wirksamkeit, Aufnahme von Sauerstoff und Gehalt an unverändertem Tocopherol untersucht.

1. Die biologische Prüfung der Pulver wurde an Vitamin E-frei ernährten Ratten von Prof. *Demole* im Pharmakologischen Institut der *F. Hoffmann-La Roche & Co. A.-G.* ausgeführt. Während das Acetyl-*d,l*- α -Tocopherolpulver die ursprüngliche Wirksamkeit beibehält, verliert das *d,l*- α -Tocopherol beim Lagern die biologische Wirksamkeit allmählich.

2. Die Messung im *Warburg*-Apparat zeigte, dass die Sauerstoffaufnahme des adsorbierten *d,l*- α -Tocopherols noch grösser ist als bei der reinen Verbindung; dagegen sind, wie Fig. 2 darstellt, auch die adsorbierten Tocopherolester gegen Sauerstoff beständig. Die wässrige Aufschwemmung der Pulver zeigt den gleichen Unterschied.

Fig. 2. Sauerstoffaufnahme der Adsorbate.



Zeit Std.	1,0 g Pulver mit 37,5 mg <i>d,l</i> - α -Tocopherol mm ³ O ₂	1,0 g Pulver mit 37,5 mg Acetyl- <i>d,l</i> - α -Tocopherol mm ³ O ₂
0,5	4,4	0,6
1	9,4	(-0,5)
1,5	16,2	(-0,7)
2	22,6	(-0,7)
2,5	27,3	(-1,6)
3,5	52	(-2,4)
4,5	73	(-2,5)
5,5	105	0,4
16,5	401	(-4,9)

3. Um den Gehalt an unverändertem Tocopherol festzustellen, wurden Proben der Adsorbate erschöpfend mit Petroläther extrahiert. Die Petrolätherextrakte wurden nach der Methode von *P. Karrer* potentiometrisch titriert, wobei das Acetyl-tocopherol vorerst mit methylalkoholischer Kalilauge verseift wurde. Aus Fig. 3 ist

Fig. 3. Prüfung nach 200 Stunden Lagern bei 38° in Sauerstoffatmosphäre. (Pulvermischung 3 Teile Tocopherol, 15 Teile Kieselsäure, 62 Teile Maranthstärke).

Adsorbat	Farbe des Pulvers	Mit Petroläther extrahierbar	Tocopherolgehalt des Extraktes
<i>d,l</i> - α -Tocopherol	gelblich	78% des Tocopherols	23%
Acetyl- <i>d,l</i> - α -Tocopherol	weiss	verseift 100% des Tocopherols	100%
<i>d,l</i> - α -Tocopherol + 1 $\frac{0}{100}$ Hydrochinon	gelblich	78,5% des Tocopherols	50%
<i>d,l</i> - α -Tocopherol + 1% Ascorbinsäure	fast weiss	82,5% des Tocopherols	96%

ersichtlich, dass der Gehalt an *d,l*- α -Tocopherol rasch abnimmt, der Gehalt an Acetyl-tocopherol jedoch unverändert bleibt. Pharmazeutische Zubereitungen von *d,l*- α -Tocopherol können durch Zufügen von Hydrochinonen oder von Ascorbinsäure haltbarer gemacht werden. Diese indirekte Stabilisierung ist aber weniger wirkungsvoll als die direkte Stabilisierung durch Veresterung (Fig. 3).

Das Acetyl-*d,l*- α -Tocopherol ist biologisch mindestens gleich wirksam wie das unveresterte α -Tocopherol. Die Ergebnisse der biologischen Prüfung werden an anderer Stelle mitgeteilt.

Herr Dr. *Zeller* vom Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Basel hat mich bei den Messungen am *Warburg*-Apparat angeleitet, wofür ich ihm auch an dieser Stelle bestens danke.

Basel, Wissenschaftl. Laboratorien der *F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G.*