

D'autres essais de lavage montrent que l'on peut trouver certains réseaux caractéristiques pour des teneurs très différentes en soude caustique; p. ex. les fibres contenant 22 % d'alcali ont le diagramme de cellulose sodée II à peine plus net que le diagramme obtenu avec des préparations dans lesquelles l'alcali avait été éliminée jusqu'à une teneur de 10 %. Le diagramme de la cellulose sodée IV (= « Wassercellulose »), pour prendre un autre exemple, a été observé pour des teneurs de la fibre comprise entre 0 et 7 % de soude caustique. Ces observations montrent en outre la lenteur avec laquelle l'équilibre s'établit, phénomène qui a été souvent observé par *Hess*¹⁾.

D'une manière générale, on peut dire que les chaînes (rubans) de cellulose tentent à conserver la situation qui a résulté d'une réaction déterminée; on peut même introduire de l'eau dans les espaces laissés libres dans le réseau par l'élimination du réactif.

On peut supposer avec *Mark* et *Mathieu*²⁾ que dans les stades intermédiaires les chaînes seulement sont ordonnées tandis que les réactifs se répartissent statistiquement le long des chaînes.

Nous tenons à remercier M. *Hohenemser* de l'exécution d'une série d'essais.

Laboratoires de Chimie inorganique et organique
de l'Université de Genève.

7. Über Ester des α -Tocopherols

von V. Demole, O. Isler, B. H. Ringier, H. Salomon und P. Karrer.

(13. XII. 38.)

Über die Wirksamkeit von Tocopherol-estern als Vitamin-E-Präparate ist bisher wenig bekannt geworden. Während nach *Evans* und *Burr*³⁾ die Vitamin-E-haltigen, unverseifbaren Anteile aus Weizenkeimlingsöl durch Acetylierung ihre Wirksamkeit einbüßen, fand *H. S. Olcott*⁴⁾ solche Präparate nach der Acetylierung und Benzoylierung immer noch voll wirksam.

Die leichtere Zugänglichkeit des synthetischen *d,l*- α -Tocopherols erlaubte es nun, verschiedene Ester dieser Verbindung rein herzustellen und der biologischen Prüfung zuzuführen. Zum Vergleich wurde auch ein Ester des natürlichen Tocopherols beigezogen.

¹⁾ Voir p. ex. *K. Hess*, Ergebnisse der technischen Röntgenkunde II. Die Bedeutung der Röntgenstrahlen für die Untersuchung der Zellulose. Leipzig 1934.

²⁾ *H. Mark*, Physik und Chemie der Cellulose, Berlin 1932; *Mathieu*, Réactions topochimiques. Paris, Hermann 1936; voir aussi *Meyer-Mark*, Aufbau der Hochpolymeren, Leipzig 1932, page 141.

³⁾ Mem. Univ. California **8**, 123 (1927).

⁴⁾ J. Biol. Chem. **104**, 423 (1934); **110**, 695 (1935).

Die Herstellung der Ester geschah in gewohnter Weise mittels der Anhydride oder Säurechloride, teils unter Pyridinzusatz, teils ohne Pyridin. Von den dargestellten Verbindungen: α -Tocopherol-acetat, α -Tocopherol-propionat, α -Tocopherol-butyrat, α -Tocopherol-capronat, α -Tocopherol-bernsteinsäure-ester, α -Tocopherol-benzoat und α -Tocopherol-stearat wurde nur der letztgenannte Ester nach einiger Zeit fest und krystallin. Die übrigen Verbindungen sind viscose Öle, die sich z. T. im Hochvakuum unzersetzt destillieren lassen.

Vor den freien Tocopherolen haben die Ester den Vorteil, dass sie, im Gegensatz zu ersteren, nicht autoxydabel sind und auch durch Silbernitrat, Gold(III)-chlorid und ähnliche Oxydationsmittel nicht angegriffen werden. Für das Acetat ist dies kürzlich von O. Isler¹⁾ beschrieben worden.

Tabelle

Biologische Wirksamkeit der Tocopherole und ihrer Ester.

Tocopherole	Verfütterte Dosis in mg	Anzahl der Tiere	Abort	Wurf
Natürliches α -Tocopherol	2	5	1	4
Acetat des natürlichen α -Tocopherols	2	7	0	7
	1	5	0	5
	0,3	5	5	0
Synthetisches <i>d,l</i> - α -Tocopherol	2	10	1	9
Acetat des synthetischen <i>d,l</i> - α -Tocopherols	2	5	0	5
Propionat des synthetischen <i>d,l</i> - α -Tocopherols	5	5	1	4
	2	4	0	4
	1	4	1	3
Butyrat des synthetischen <i>d,l</i> - α -Tocopherols	4	2	0	2
	2	4	1	3
	1	4	0	4
Capronat des synthetischen <i>d,l</i> - α -Tocopherols	5	4	0	4
	2	3	2	1
Stearat des synthetischen <i>d,l</i> - α -Tocopherols	10	5	0	5
	5	5	1	4
Bernsteinsäure-ester des <i>d,l</i> - α -Tocopherols	5	3	0	3
	2	3	3	0
Benzoessäure-ester des <i>d,l</i> - α -Tocopherols	5	4	0	4
	2	4	3	1

¹⁾ Helv. 21, 1756 (1938).

Alle geprüften α -Tocopherol-ester haben sich im Rattenversuch als Vitamin-E-wirksam erwiesen. Vergleichende Auswertungen des α -Tocopherols und seiner Ester zeigten, dass letztere dem freien α -Tocopherol in der Vitamin-E-Wirkung nicht nachstehen; beim Acetat, Propionat und Butyrat liegen die kleinsten, sicher wirksamen Dosen sogar deutlich niedriger als diejenige des α -Tocopherols, nämlich bei ungefähr 1 mg pro Ratte, während vom freien α -Tocopherol erst 2—3 mg ausreichend sind. Darüber gibt die Tabelle Seite 66 Aufschluss. Die biologische Auswertung der Präparate geschah nach der Methode, die in der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift kürzlich publiziert worden ist¹⁾.

Beispiele der Darstellung einiger Ester.

Acetyl-*d,l*- α -tocopherol.

1. Darstellung. 16 g *d,l*- α -Tocopherol, 50 cm³ wasserfreies Pyridin und 5 g Essigsäure-anhydrid werden während 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hierauf erwärmt man die Mischung während 1 Stunde auf 60°, giesst sie dann in Wasser aus, extrahiert mit Äther, wäscht den ätherischen Auszug nacheinander mit Wasser, verdünnter Schwefelsäure, Wasser, Bicarbonatlösung und nochmals mit Wasser, trocknet und verdampft das Lösungsmittel. Das zurückbleibende Acetat des *d,l*- α -Tocopherols wird im Hochvakuum destilliert. Unter 0,025 mm geht die Verbindung als hellgelbes Öl bei 194° über; bei der Destillation unter 0,01 mm war der Siedepunkt 184°.

2. Darstellung. Trimethylhydrochinon und Phitylbromid werden in Petrolätherlösung mittels Zinkchlorid kondensiert. Das rohe Kondensationsprodukt wird in der 4-fachen Menge Essigsäure-anhydrid gelöst. Unter Umrühren der Lösung wird Wasserstoff eingeleitet und eine sehr kleine Menge Schwefelsäure zugefügt. Man hält die Temperatur während 3 Stunden auf 40°, neutralisiert darauf die Schwefelsäure durch Zufügen von wenig Natriumacetat und dampft im Vakuum das Essigsäure-anhydrid vollständig ab. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert. Der Acetylester des α -Tocopherols destilliert bei 0,3 mm und 224°. $n_D^{20} = 1,4967$, $d_4^{21,3} = 0,9533$.

$C_{31}H_{52}O_3$	Ber. C 78,74	H 11,10%
	Gef. „ 78,67	„ 11,07%

Der Acetylester reduziert in methylalkoholischer Lösung Silbernitrat nicht und *Tollens*-Reagens nur allmählich. Seine Ätherlösung wurde 20 Stunden mit n. Salzsäure und n. Natriumcarbonatlösung geschüttelt. Der Ätherextrakt reduzierte darauf neutrale Silber-

¹⁾ P. Karrer und V. Demole, Schweiz. Med. Wochschr. 66, 954 (1938).

lösung nicht. Der Ester wurde in 5-proz. alkoholischem Eisen(III)-chlorid gelöst und 20 Stunden auf 38° erwärmt. Nach dem Zufügen von Wasser, Ausschütteln mit Äther und Abdampfen des Lösungsmittels wurde die unveränderte Verbindung zurückgewonnen.

Propionsäure-ester des *d,l*- α -Tocopherols.

Die Herstellung dieses Esters erfolgte analog derjenigen für die Herstellung des Acetats durch Einwirkung von Propionsäure-anhydrid auf *d,l*- α -Tocopherol in Pyridin. Farbloses Öl, das Silbernitrat und Gold(III)-chloridlösung nicht reduziert.

$C_{32}H_{54}O_3$	Ber. C 78,94	H 11,18%
	Gef. „ 79,1	„ 11,3%

Buttersäure-ester von *d,l*- α -Tocopherol.

1 Teil des rohen Kondensationsproduktes aus Trimethylhydrochinon und Phytlylbromid wird mit 2 Teilen Buttersäure-anhydrid und 4 Teilen trockenem Pyridin 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann fügt man 4 Teile Methylalkohol zu, lässt über Nacht stehen, verdünnt mit 10 Teilen Wasser und äthert mit Petroläther mehrmals aus. Man wäscht die vereinigten Petrolätherauszüge mit n. Natriumcarbonatlösung, n. Salzsäure und Wasser, verdampft das Lösungsmittel und destilliert den Rückstand im Hochvakuum. Ein kleiner Vorlauf von Buttersäure-methylester wird abgetrennt. Der Buttersäure-ester des α -Tocopherols destilliert unter 0,25 mm Druck bei 230°. $n_D^{20} = 1,4943$.

$C_{33}H_{56}O_3$	Ber. C 79,13	H 11,28%
	Gef. „ 79,12	„ 11,07%

Der Buttersäure-ester stimmt in seinen Eigenschaften weitgehend mit dem Acetylesther überein. Er wird von neutraler, alkoholischer Eisen(III)-chloridlösung nicht oxydiert und von 10-proz. Essigsäure nicht verseift. Gelöst in Eisessig, entfärbt er eine Bromlösung in Eisessig nicht.

Zürich, Chemisches Institut der Universität und
Wissenschaftliche Laboratorien der *F. Hoffmann-
La Roche & Cie. A.G.*, Basel.