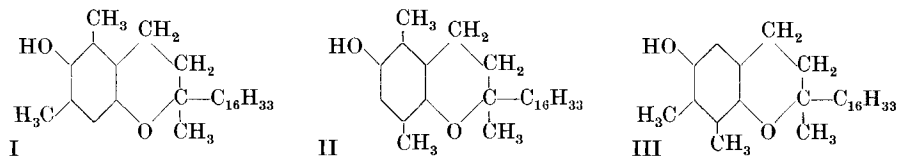


### 34. Über die niederen Homologen des $\alpha$ -Tocopherols. $\beta$ -Tocopherol. Konstitutionsspezifität der Vitamin-E-Wirkung

von P. Karrer und H. Fritzsche.

(30. XII. 38.)

Die drei isomeren Dimethyl-tocole (I, II und III), die wir kürzlich beschrieben haben<sup>1)</sup>, besitzen in Dosen von 8—10 mg volle Vitamin-E-Wirkung und haben damit dieselbe biologische Aktivität wie natürliches  $\beta$ -Tocopherol (Neo-tocopherol):



Die Reindarstellung kristallisierter Derivate der drei Verbindungen macht gewisse Schwierigkeiten, so dass wir in der ersten Mitteilung darauf verzichteten, genauere Konstanten dieser Derivate anzugeben. Vom 5,7-Dimethyl-tocol (Formel I) konnten nun ein gut kristallisiertes p-Nitrophenylurethan und ein ebenso gut kristallisiertes Allophanat erhalten werden. Ersteres schmilzt bei 90° (unkorr.), ohne beim Schmelzpunkt völlig abzufließen; das Allophanat besitzt den Smp. 150° (unkorr.)<sup>2)</sup>. Diese beiden Derivate haben wir mit den entsprechenden Abkömmlingen des natürlichen  $\beta$ -Tocopherols verglichen. Dessen p-Nitrophenylurethan war noch unbekannt; wir haben es hergestellt und seinen Schmelzpunkt wie denjenigen des *d,l*-5,7-Dimethyl-tocols bei 90° gefunden. Der Mischschmelzpunkt der beiden Substanzen zeigt aber eine Depression von mehreren Graden. Die Mischung der beiden Allophanate weist ebenfalls eine Schmelzpunktsdepression auf:  $\beta$ -Tocopherol-allophanat Smp. 146°, *d,l*-5,7-Dimethyl-tocol-allophanat Smp. 150°; Mischsmp. 139—141°.

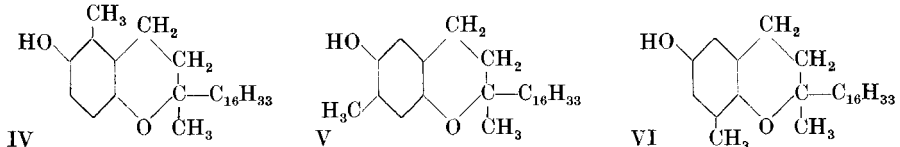
In analoger Weise ist es uns gelungen, vom *d,l*-5,8-Dimethyl-tocol (Formel II) ein gut kristallisiertes Allophanat und ein ebenso gut kristallisiertes p-Nitrophenylurethan darzustellen. Das Allophanat schmolz bei 154—155° und gab mit dem Allophanat des  $\beta$ -Tocopherols (Smp. 146°) keine Schmelzpunktsdepression; Smp. der Mischung 150—152°. Das p-Nitrophenylurethan des *d,l*-5,8-Dimethyl-tocols schmilzt bei 91° und der Mischschmelzpunkt mit dem entsprechenden Derivat des  $\beta$ -Tocopherols war nicht erniedrigt.

<sup>1)</sup> Helv. 21, 1234 (1938).

<sup>2)</sup> Dieses Allophanat ist seither auch von F. Bergel, A. M. Copping, A. Jacob, A. R. Todd und T. S. Work beschrieben worden (Soc. 1938, 1382), die für die Verbindung Smp. 148—149° fanden.

Aus diesen Befunden ziehen wir die Schlussfolgerung, dass  $\beta$ -Tocopherol die beiden Methylgruppen im aromatischen Ring in den Stellungen 5 und 8 besitzt und somit der Formel II entspricht.

Wir haben weiterhin aus Monomethyl-hydrochinon und Phytylbromid ein Monomethyl-tocol dargestellt. Diesem kann eine der drei Formeln IV, V oder VI zukommen oder es kann eine Mischung der drei Isomeren sein:



Auch bei diesem synthetischen Produkt zeigen die Derivate geringe Krystallisationsneigung, so dass die Untersuchung in dieser Hinsicht noch nicht abgeschlossen ist. Dagegen hat die biologische Prüfung das interessante Ergebnis gezeitigt, dass das synthetische Monomethyl-tocol in Dosen bis zu 40 mg keine Vitamin-E-Wirkung besitzt.

Man darf daraus die Schlussfolgerung ziehen, dass für das Zustandekommen der Vitamin-E-Wirkung die Substitution des aromatischen Kerns des Tocols durch drei Methylgruppen maximale Vitamin-E-Wirksamkeit bedingt ( $\alpha$ -Tocopherol), dass zwei Methylgruppen in beliebiger Stellung auch noch zu wirksamen Verbindungen führen, wobei die therapeutischen Dosen allerdings ca. 3—4 mal höher liegen als beim Trimethylderivat; dass dagegen eine einzige Methylgruppe im aromatischen Ring für gute Vitamin-E-Wirkung nicht mehr ausreicht, indem ein Monomethyl-tocol in zwanzigfach höherer Dosis als  $\alpha$ -Tocopherol noch keinerlei E-Wirkung zeigt. — Nimmt man dazu noch den hohen spezifischen Einfluss der Seitenkette des Tocopherols auf dessen biologische Aktivität, auf die wir in unserer letzten Abhandlung verwiesen<sup>1)</sup> — der Phytolrest erwies sich bisher durch keine andere Gruppe ersetzbar —, so ergibt sich ein geschlossenes Bild der Bedingungen, die für gute Vitamin-E-Wirkung erfüllt sein müssen.

Die Abhängigkeit der Vitamin-Wirkung von der Zahl vorhandener Kernmethylgruppen, die hier für die Tocolen nachgewiesen wurde, erinnert an die analogen Verhältnisse beim Lactoflavin. Dort konnten wir gemeinsam mit *H. v. Euler* seinerzeit zeigen<sup>2)</sup>, dass von den beiden Methylgruppen des Lactoflavins die eine oder die andere eliminiert oder durch Äthylgruppen ersetzt werden kann, ohne dass die Wirksamkeit verschwindet (sie geht allerdings auch dort etwas zurück);

<sup>1)</sup> Helv. **21**, 1622 (1938).

<sup>2)</sup> Helv. **18**, 908, 1343 (1935); **19**, 1034 (1936).

wenn aber beide Methylgruppen fortfallen, so resultiert ein Flavin ohne jede Vitamin-B<sub>2</sub>-Wirkung.

Für die Ausführung der Tierversuche sind wir der Chemischen Fabrik *F. Hoffmann-La Roche & Co.* zu bestem Dank verpflichtet.

### Experimenteller Teil.

#### Darstellung von Monomethyl-tocol.

1 g Monomethyl-hydrochinon, 2,2 g Phytol, 10 cm<sup>3</sup> Ameisensäure und 10 cm<sup>3</sup> Benzol wurden 4 Stunden im Stickstoffstrom auf dem Wasserbad erhitzt. Das Monomethyl-hydrochinon löste sich rasch auf; anfänglich bildeten sich zwei Schichten, zum Schluss wurde die Mischung homogen. Nun wurde das Benzol abdestilliert, der Rückstand in Wasser gegossen, ausgeäthert und zur Entfernung von überschüssigem Hydrochinon dreimal mit 2-n. Natronlauge geschüttelt. Nach dem Waschen und Trocknen der Ätherlösung haben wir das Rohprodukt mit 20 cm<sup>3</sup> 4-proz. Natriummethylatlösung während einer Stunde im Stickstoffstrom gekocht und in üblicher Weise aufgearbeitet. Ausbeute 2,3 g Kondensationsprodukt. Dieses wurde an Aluminiumoxyd adsorbiert. Nach dem Nachwaschen mit ca.  $\frac{3}{4}$  Liter Petroläther zeigten sich folgende Zonen:

- Zone I: dunkelbraun, schmal, wurde nicht eluiert.  
 Zone II: gleichmässig hell-graubraun, ergab 1,4 g Öl.  
 Zone III: hellgelb, schmal, wurde nicht eluiert.

Das aus Zone II erhaltene Produkt reduzierte alkoholische Silbernitratlösung beim Kochen rasch, in der Kälte dagegen erst nach ca. 12 Stunden.

C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 80,52 H 11,53%  
 Gef. „ 80,82 „ 11,89%

Aktiver Wasserstoff: Ber. 0,25 Gef. 0,21%

#### Darstellung des p-Nitrophenylurethans des *d, l*-5, 7-Dimethyl-tocols.

2 g *d, l*-5, 7-Dimethyl-tocol wurden mit 5 g p-Nitrophenylisocyanat während 5 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten bildete sich eine feste Masse, die man in Benzol löste. Zu dieser Lösung wurden 10 cm<sup>3</sup> Aceton und 4 cm<sup>3</sup> Wasser gegeben. Nach 24 Stunden hatte sich das überschüssige Isocyanat vollständig in Di-(p-nitrophenyl)-harnstoff verwandelt. Dieser wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Den öligen Rückstand haben wir aus Alkohol umkrystallisiert. Zuerst schieden sich ölige Bestandteile aus, erst nach ca. 2 Wochen begann die Krystallisation. Nach zweimaligem Umkrystallisieren bildet das Nitrophenylurethan ein fast weisses Pulver, das bei 90° schmilzt, bei dieser Temperatur aber noch nicht abfließt.

C<sub>35</sub>H<sub>62</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 72,36 H 9,03%  
 Gef. „ 72,09 „ 9,20%

Verseifung: 1 g Urethan wurde mit einer Lösung von 1 g Natrium in 15 cm<sup>3</sup> 60-proz. Methanol während 12 Stunden im Stickstoffstrom gekocht. Die klare Lösung haben wir mit Wasser versetzt, das ausgeschiedene Öl mit Äther extrahiert, die Ätherlösung mehrmals mit ca. 5-n. Salzsäure geschüttelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt so 600 mg rohes 5,7-Dimethyl-tocol. Aus 400 mg wurde in üblicher Weise das Allophanat hergestellt. Dieses krystallisierte gut. Smp. 150°.

$C_{30}H_{50}O_4N_2$	Ber. C 71,66	H 10,03%
	Gef. .. 71,76	.. 9,99%

Mischschmelzpunkt dieses Allophanates mit  $\beta$ -Tocopherol-allophanat: bei 138—139° beginnt die Substanz zu sintern und ist bei 141° klar geschmolzen.

Nitrophenylurethan des natürlichen  $\beta$ -Tocopherols.

In genau gleicher Weise wie beim 5,7-Dimethyl-tocol wurde auch das Nitrophenylurethan des  $\beta$ -Tocopherols dargestellt. Dieses Produkt krystallisierte rasch. Nach zweimaligem Umkrystallisieren schmolz es bei 90°.

$C_{35}H_{52}O_5N_2$	Ber. C 72,36	H 9,03%
	Gef. .. 71,97	.. 9,19%

Mischschmelzpunkt dieses Nitrophenylurethans mit *d,l*-5,7-Dimethyl-tocol-nitrophenylurethan: Sintern bei 78°, klar geschmolzen bei 84°.

Nitrophenylurethan und Allophanat des *d,l*-5,8-Dimethyl-tocols.

Die beiden Derivate wurden in gleicher Weise wie diejenigen des *d,l*-5,7-Dimethyl-tocols dargestellt und sind schön krystallisiert. Allophanat, Smp. 154—155°.

$C_{30}H_{50}O_4N_2$	Ber. C 71,66	H 10,03%
	Gef. .. 71,69	.. 10,02%

Nitrophenylurethan, Smp. ca. 91° (nicht sehr scharf).

$C_{35}H_{52}O_5N_2$	Ber. C 72,36	H 9,03%
	Gef. .. 72,30	.. 9,25%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.