

Durch systematisches Variieren der Versuchsbedingungen kam man zu folgender Arbeitsvorschrift für Reinaluminium und Raffinal:

10 g (für Reinaluminium genügen unter Umständen schon 5 g) Drehspäne werden portionenweise in ein Becherglas von 1 Liter Inhalt eingetragen, welches 25 g Natriumhydroxyd, in 150 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, enthält. Nach vollständiger Lösung des Metalles versetzt man mit einigen Tropfen 30-proz. Wasserstoffperoxyd und kocht auf. Man kühlt die Lösung ab, giesst vorsichtig unter gutem Umrühren 150 cm<sup>3</sup> Schwefelsäure (spez. Gewicht 1,6) hinein und kocht wieder auf. Man gibt nochmals einige Tropfen 30-proz. Wasserstoffperoxyd hinzu, dann 25 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natriumthiosulfatlösung, verdünnt auf ca. 700 cm<sup>3</sup>, gibt etwas Filterschleim zu und kocht während 30 Minuten, bis der Niederschlag sich zusammengeballt hat. Jetzt filtriert man durch ein Weissbandfilter und wäscht mit schwach schwefelsäurehaltigem Wasser aus. Filter und Niederschlag werden in einem kleinen Porzellantiegel verascht, vorsichtig gegläht (bei zu starkem Glühen geht das Kupferoxyd in die Glasur des Tiegels und kann nicht mehr herausgebracht werden) und der Rückstand mit einigen Tropfen Salpetersäure in Lösung gebracht. Man spült in ein Messkölbchen von 25 cm<sup>3</sup> Inhalt und füllt bei Raumtemperatur zur Marke auf.

#### Kolorimetrische Titration.

2 Becher von 150 cm<sup>3</sup> Inhalt, von möglichst gleichen Dimensionen und optischen Eigenschaften, werden zur Hälfte mit destilliertem Wasser gefüllt. Man gibt in jeden Becher 3 cm<sup>3</sup> konz. Ammoniaklösung und 10 cm<sup>3</sup> Kupferreagens (0,1-proz. wässrige Lösung von Natrium-diäthyl-dithiocarbamat). In den einen Becher misst man einen aliquoten Teil der zu prüfenden Kupfersalzlösung ab, z. B. 5 cm<sup>3</sup>, worauf die Färbung sofort erscheint. In den anderen Becher lässt man so lange von einer Kupfertypplösung (1 cm<sup>3</sup> = 0,01 mg Cu) zutropfen, bis die Farbtintensität in beiden Bechern gleich ist. Aus der verbrauchten Menge Kupfertyp-Lösung berechnet man den Prozentgehalt des eingewogenen Metalls an Kupfer.

Neuhausen am Rheinfl, den 30. Januar 1939.

Forschungslaboratorium der A. I. A. G.

---

#### 44. Vitamin E und verwandte Verbindungen<sup>1)</sup>

von P. Karrer.

(7. II. 39.)

Der Nachweis der Existenz eines Antisterilitäts- oder Fruchtbarkeitsvitamins ist in den Jahren 1922/23 von *H. M. Evans* und *Bishop*<sup>2)</sup> durch biologische Versuche erbracht worden. Dieses Vitamin erhielt die Bezeichnung Vitamin E. Da der biologische Nachweis

<sup>1)</sup> Nach einem Vortrag, gehalten in der Chemischen Gesellschaft Basel am 26. Januar 1939.

<sup>2)</sup> *Science* **56**, 650 (1922); *Am. J. Physiology* **63**, 396 (1922); *J. Am. Med. Ass.* **81**, 889 (1923).

dieses Faktors anfangs gewisse Schwierigkeiten bereitete, hat es längere Zeit gedauert, bis die Tatsache der Existenz des Vitamins allgemein Anerkennung fand.

Ein vollständiger Vitamin-E-Mangel führt beim männlichen und beim weiblichen Tier zu verschiedenartigen Ausfallserscheinungen. Bei der männlichen Ratte äussert er sich in einer Degeneration des Samenepithels, der Verklumpung der Spermatozoen, Azoospermie und schliesslich im vollständigen Erlöschen der Sexualfunktionen. An weiblichen Versuchstieren konnten lange Zeit bei Vitamin-E-Mangel keine morphologischen Veränderungen beobachtet werden; dagegen wies *Evans* mit seinen Mitarbeitern nach, dass bei E-Avitaminose die Foeten nicht ausgetragen werden, sondern vom 10. Tage ab zur Resorption gelangen. Ist der Vitamin-E-Mangel kein vollständiger, sondern nur ein teilweiser, so kann es zum Wurf von toten Jungtieren kommen oder solchen, die nicht lebensfähig sind. Erst kürzlich wurde nachgewiesen<sup>1)</sup>, dass auch beim weiblichen Tier eine E-Avitaminose Degenerationserscheinungen hervorruft. Man findet in diesem Falle den Uterus der Tiere tief braunrot gefärbt und die Gewebefasern gequollen, beschädigt und zerrissen. Es ist also offensichtlich, dass auch beim weiblichen Tier das Fehlen des E-Vitamins zu tiefgreifenden morphologischen Veränderungen Anlass gibt.

Zu den Vitamin-E-reichsten Ausgangsmaterialien gehört das Weizenkeimlingsöl. Aus diesem konnten *Evans*, *Emerson* und *Emerson*<sup>2)</sup> vor drei Jahren in Form krystallisierter Allophanate zwei Verbindungen isolieren, die als  $\alpha$ -Tocopherol und  $\beta$ -Tocopherol bezeichnet wurden und die alle biologischen Eigenschaften des Vitamins E besassen.  $\alpha$ -Tocopherol erwies sich in Dosen von ca. 3 mg,  $\beta$ -Tocopherol in Dosen von ca. 8 mg beim weiblichen Versuchstier (Ratte) voll wirksam. Beide Verbindungen sind viskose, nahezu farblose Öle, die sich im Hochvakuum destillieren lassen. Sie bilden gut krystallisierte Derivate; ausser den Allophanaten sind beispielsweise die gut krystallisierten p-Nitrophenyl-urethane und 3,5-Dinitrobenzoate bekannt. In der Literatur findet sich ausserdem ein sogenanntes  $\gamma$ -Tocopherol beschrieben, das möglicherweise mit  $\beta$ -Tocopherol isomer ist, vielleicht aber auch nur eine unreinere Form des  $\beta$ -Tocopherols darstellt; sein Allophanat schmilzt einige Grade tiefer als dasjenige des  $\beta$ -Tocopherols.

Den ersten Einblick in die Konstitution des  $\alpha$ -Tocopherols brachte eine Arbeit von *E. Fernholz*<sup>3)</sup>, dem es gelang, durch thermische Zersetzung der Verbindung bei etwa 350<sup>0</sup> Duro-hydro-

---

<sup>1)</sup> *Martin* und *Moore*, Proc. Biochem. Soc., March 13th (1936); *M. M. O. Barrie*, Biochem. J. **32**, 2134 (1938); vgl. auch *Evans*, Am. J. Physiol. **85**, 149 (1928).

<sup>2)</sup> *J. Biolog. Ch.* **113**, 319 (1936); *Am. Soc.* **59**, 1008 (1937).

<sup>3)</sup> *Am. Soc.* **59**, 1154 (1937).

chinon (Tetramethyl-hydrochinon) herauszusublimieren. Später hat *W. John*<sup>1)</sup> unter analogen Bedingungen aus  $\beta$ -Tocopherol in kleiner Ausbeute (3—5%) Trimethyl-hydrochinon (Cumo-hydrochinon) erhalten.

Die Gewinnung dieser beiden Hydrochinonderivate aus den Tocopherolen veranlasste die genannten Forscher zu der Auffassung, dass im  $\alpha$ -Tocopherol ein Monoalkyläther des Duro-hydrochinons und im  $\beta$ -Tocopherol ein Halbäther des Trimethyl-hydrochinons vorliegen könnte. Es wurden denn auch im Arbeitskreis dieser beiden Autoren eine Reihe von verschiedenen Monoäthern und Diäthern des Duro-hydrochinons dargestellt. Eine grosse Zahl derartiger Verbindungen beschrieben insbesondere *F. v. Werder* und *Th. Moll*<sup>2)</sup>, die u. a. Mono-*n*-butyl-, Mono-*n*-hexyl-, Mono-*n*-heptyl-, Mono-*n*-octyl-, Mono-*n*-dodecyl-, Mono-*n*-benzyl- und Mono-*n*-chaulmoogryläther sowie entsprechende Diäther synthetisierten. Diese Äther wurden auf biologische Wirksamkeit geprüft und einige von ihnen sollen in Dosen von 100 und mehr mg Vitamin-E-Wirkung besitzen. Die biologischen Versuche fielen indessen inkonstant aus, indem sich meistens nur bei einigen Tieren eine Wirkung feststellen liess. Ob man hier von einer eigentlichen E-Wirkung sprechen darf, scheint mir noch nicht genügend abgeklärt zu sein; wir werden später sehen, dass die Vitamin-E-Wirkung in hohem Masse konstitutionsspezifisch ist und es ist daher erstaunlich, wenn Duro-hydrochinon-mono-äther, die den Tocopherolen in der Konstitution relativ fernstehen, als Ersatz für Vitamin E im Tierkörper Verwendung finden können.

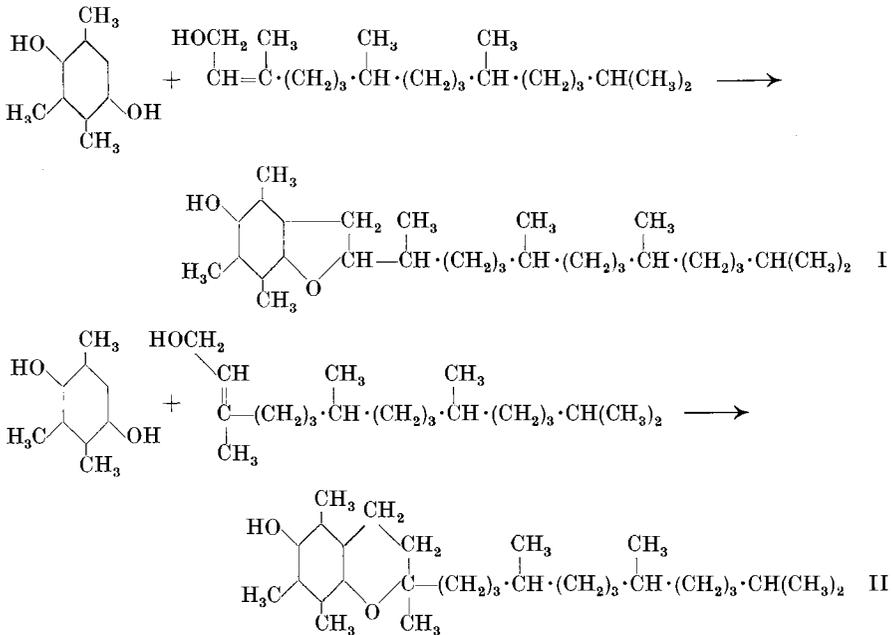
Zwei Monoäther des Duro-hydrochinons, nämlich der Phytoläther und der Dihydro-phytoläther wurden auch im chemischen Laboratorium der *F. Hoffmann-La Roche & Co., A. G.* Basel durch Herrn Dr. *O. Isler* synthetisiert und uns zu einer chemischen Untersuchung zur Verfügung gestellt. Ein Vergleich dieser beiden Äther mit den Tocopherolen sowie das Verhalten des  $\alpha$ -Tocopherols bei einigen chemischen Umsetzungen führten uns zu der Ansicht, dass die Konstitution des  $\alpha$ -Tocopherols nicht durch die Formel eines Duro-hydrochinon-mono-äthers zum Ausdruck gebracht werden kann, dass im Gegenteil sämtliche Kohlenstoffatome in den Tocopherolen in direkter Verbindung stehen müssen<sup>3)</sup>. Es zeigte sich nämlich, dass die Absorptionsspektren des Duro-hydrochinon-phytoläthers und Duro-hydrochinon-dihydro-phytoläthers sowie diejenigen ihrer Allophanate von den Absorptionsspektren des  $\alpha$ -Tocopherols und seines Allophanats nicht unerheblich verschieden sind; weiterhin besaßen die Duro-hydrochinonäther ein sehr viel geringeres Reduktionsvermögen gegenüber Silbernitrat als  $\alpha$ -Tocopherol oder  $\beta$ -Tocopherol.

<sup>1)</sup> *Z. physiol. Ch.* **250**, 11 (1937).

<sup>2)</sup> *Z. physiol. Ch.* **254**, 39 (1938).

<sup>3)</sup> *P. Karrer, H. Salomon, H. Fritzsche, Helv.* **21**, 309 (1938).

Und schliesslich gelang es, aus  $\alpha$ -Tocopherol durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure im Rohr einen Kohlenwasserstoff zu gewinnen, in dem das Verhältnis von Kohlenstoff zu Wasserstoff noch dasselbe war wie im  $\alpha$ -Tocopherol selbst. Dieser letztere Versuch bewies, dass  $\alpha$ -Tocopherol nicht aus zwei verschiedenen, durch Sauerstoff verbundenen Kohlenwasserstoffresten zusammengesetzt sein kann; denn es war, wie der Versuch lehrte, möglich, den gesamten Sauerstoff wegzureduzieren, ohne dass eine Spaltung des Kohlenstoffgerüsts in zwei Bruchstücke eintrat. Dies veranlasste uns schon im Januar des vergangenen Jahres, die Hypothese aufzustellen, dass im  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tocopherol Oxycumaran- oder Oxychroman-derivate mit langer aliphatischer Seitenkette vorliegen. Da die Oxydation der Tocopherole mit Chromsäure-Schwefelsäure 6 bzw. 7 Mol Essigsäure ergeben hatte, vermuteten wir weiterhin, dass die aliphatische Seitenkette der Tocopherole Isoprenstruktur besitze und dass die Bildung des  $\alpha$ -Tocopherols in der Pflanze auf eine Kondensation von Trimethylhydrochinon mit Phytol im Sinne einer der folgenden Gleichungen zurückzuführen sei:



Diese Kondensation kann, wie aus den Formeln ersichtlich ist, entweder zu einem Cumanderivat oder zu einer Chromanverbindung führen. Es wurden beide Möglichkeiten erwogen, wobei anfangs die Cumaranformel als etwas wahrscheinlicher angesehen worden ist<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> P. Karrer, H. Salomon, H. Fritzsche, *Helv.* **21**, 309 (1938).

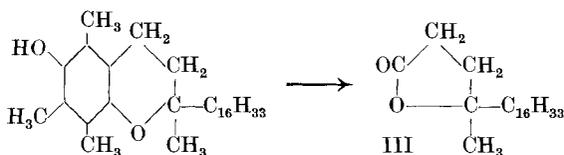
Diese für  $\alpha$ -Tocopherol aufgestellten, zunächst hypothetischen Formulierungen schienen sich am besten durch Synthese der Verbindung abklären zu lassen<sup>1)</sup>. Es gelang denn auch leicht, Phytylbromid mit Trimethylhydrochinon in einem indifferenten Lösungsmittel, z. B. Benzin, und bei Anwesenheit eines Katalysators wie Zinkchlorid, Aluminiumchlorid usw. im Sinne der obigen Formeln zu einer Substanz zu kondensieren, die mit natürlichem  $\alpha$ -Tocopherol grosse Ähnlichkeit aufwies. Sie besass dieselbe Zusammensetzung, dasselbe starke Reduktionsvermögen und dasselbe Absorptionsspektrum wie natürliches  $\alpha$ -Tocopherol. Dagegen schmolz ihr kristallisiertes Allophanat etwa  $12^\circ$  höher als dasjenige des natürlichen  $\alpha$ -Tocopherols, während das 3,5-Dinitrobenzoat der synthetischen Verbindung  $24^\circ$  tiefer schmolz als das entsprechende Derivat des Naturproduktes. Die p-Nitrophenylurethane der synthetischen Substanz und des natürlichen  $\alpha$ -Tocopherols schmolzen gleich hoch und gaben gemischt keine Depression des Schmelzpunkts. Da auch bei der Mischung der beiden Allophanate bzw. der beiden Dinitrobenzoate keine Schmelzpunktsdepressionen auftraten, so war es wahrscheinlich, dass sich die synthetische Verbindung von dem natürlichen  $\alpha$ -Tocopherol nur darin unterschied, dass in ihr das Racemat, im Naturprodukt dagegen die optisch aktive (schwach rechts drehende) Verbindung vorlag. Diese Schlussfolgerung fand ihre Bestätigung im biologischen Versuch, der zeigte, dass das synthetische *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol genau dieselbe Vitamin E-Wirkung wie das Naturprodukt besitzt, und ferner in der Herstellung eines vom optisch aktiven  $\alpha$ -Tocopherol sich ableitenden Derivates aus der synthetisierten Substanz. Dieses Derivat ist das Bromcamphersulfonat, das aus der synthetischen und der natürlichen Verbindung mit der gleichen Drehung ( $[\alpha]_D = +30^\circ$ ) und demselben Schmelzpunkt ( $52^\circ$ ) erhalten worden ist, wobei auch hier die beiden Präparate gemischt keine Schmelzpunktsdepression aufweisen<sup>2)</sup>. Die Verseifung des Bromcamphersulfonats führt leider zu einer sehr weitgehenden Zerstörung des  $\alpha$ -Tocopherols; in einem Falle ist es uns indessen gelungen, aus dem Verseifungsprodukt wieder ein kristallisiertes Allophanat abzutrennen, das nach dreimaligem Umkristallisieren bei  $161^\circ$  schmolz, also ungefähr gleich hoch wie das Allophanat des natürlichen  $\alpha$ -Tocopherols ( $160^\circ$ ), während das Allophanat des *d,l*- $\alpha$ -Tocopherols erst bei  $172^\circ$  flüssig wird.

Mit der gelungenen Synthese des  $\alpha$ -Tocopherols war aber die Konstitution dieser Verbindung noch nicht restlos geklärt, da sich bei der Synthese sowohl ein Cumaran- (Formel I) wie ein Chromanderivat (Formel II) bilden konnte.

1) P. Karrer, H. Fritzsche, B. H. Ringier, H. Salomon, *Helv.* **21**, 520, 820 (1938).

2) *Helv.* **21**, 820 (1938).

Inzwischen hatte auch *E. Fernholz* seine Auffassung des  $\alpha$ -Tocopherols als Duro-hydrochinonäther aufgegeben und war ungefähr zur gleichen Zeit wie wir zu derselben Ansicht über den Aufbau des  $\alpha$ -Tocopherols gelangt<sup>1)</sup>. Diese stützte er auf das Ergebnis des oxydativen Abbaus der Verbindung. Bei energischer Oxydation mit Chromsäure erhielt er aus  $\alpha$ -Tocopherol Dimethyl-maleinsäure, Diacetyl, Aceton, ein Keton mit 18 C-Atomen, eine Säure mit 16 C-Atomen und ein Lacton  $C_{21}H_{40}O_2$ . Die letztgenannte Verbindung besass die Eigenschaften eines  $\gamma$ -Lactons und wurde von *Fernholz* im Sinne der Formel III formuliert. Die Bildung eines solchen  $\gamma$ -Lactons machte es sehr wahrscheinlich, dass es durch Aufspaltung aus einem Chromanderivat und nicht aus einem Cumaranderivat entstanden war, entsprechend der folgenden Gleichung:

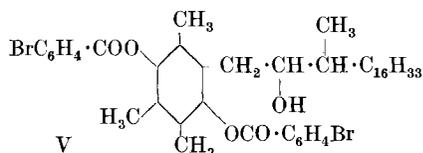
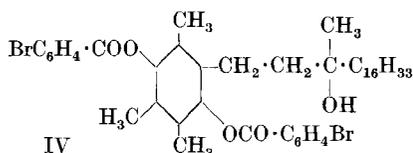


Der aliphatischen Seitenkette des Tocopherols gab *Fernholz* ohne Beweis ebenfalls die Formel eines Phytolrestes, so dass sich seine, unabhängig von uns aufgestellte Formulierung des  $\alpha$ -Tocopherols mit der von uns diskutierten Variante II deckte.

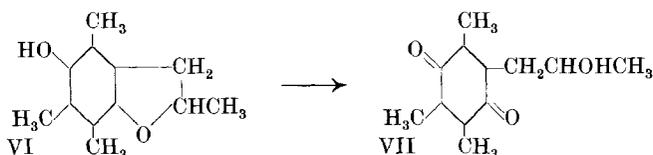
Nach erfolgter Synthese des *d, l*- $\alpha$ -Tocopherols hat auch noch *John* einen Versuch beschrieben, welchen er zugunsten der Chromanformel auslegte<sup>2)</sup>. Er oxydierte  $\alpha$ -Tocopherol mit Silbernitrat und veresterte das Oxydationsprodukt unter gleichzeitiger Reduktion mit p-Brombenzoylchlorid. Dabei erhielt er einen Di-p-brombenzoesäure-ester, der gegen Chromsäure ziemlich beständig war. Der Umstand, dass von den ursprünglich vorhandenen drei Hydroxylgruppen nur zwei verestert worden sind und die dritte durch Chromsäure nicht leicht oxydiert wird, spricht nach *John* für den tertiären Charakter des letzteren Hydroxyls. Und da inzwischen durch die Synthese des  $\alpha$ -Tocopherols die Phytolgruppierung der Seitenkette sichergestellt war, schien es erlaubt, dem tertiären Hydroxyl in dem Di-p-brombenzoesäure-ester die Stellung zuzuweisen, die es in der Formel IV einnimmt. Diese Schlussfolgerungen sind indessen nicht zwingend, da es nicht bewiesen ist, dass sich eine sekundäre Hydroxylgruppe (Formel V) unter den gewählten Bedingungen verestern lässt und da der erhaltene Di-p-brombenzoesäure-ester des Tocopherol-Oxydationsproduktes gegen Chromsäure nur relativ, nicht absolut, beständig ist.

<sup>1)</sup> Am. Soc. **60**, 700 (1938).

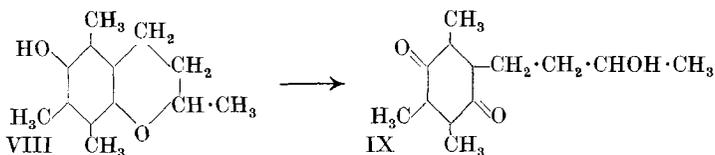
<sup>2)</sup> Naturw. **26**, 457 (1938).



Unsere eigenen Versuche zur Aufklärung des heterocyclischen Ringes des  $\alpha$ -Tocopherols begannen wir mit der Darstellung einfacher Modellsubstanzen. Aus Trimethylhydrochinon und Allylbromid wurde bei Gegenwart von Zinkchlorid eine Verbindung erhalten, die sich als 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxycumaran (Formel VI) erwies, denn sie ergab bei der durchgreifenden Oxydation vier Molekeln Essigsäure<sup>1)</sup>. Durch Oxydationsmittel liess sie sich leicht zu dem schön krystallisierten gelben Chinon VII oxydieren.



Ersetzt man bei der Kondensation mit Trimethylhydrochinon Allylbromid durch das homologe Crotylbromid, so entsteht im Gegensatz zu der vorbeschriebenen Reaktion nicht ein Cumanderivat, sondern ein Chroman, das 2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxychroman (VIII), das durch Oxydation ebenfalls in ein krystallisiertes gelbes Chinonderivat IX übergeht.



Für die Formulierung VIII spricht der Umstand, dass das Chinon IX bei der Oxydation mit Chromsäure erhebliche Mengen Aceton entstehen lässt, was nur dann verständlich erscheint, wenn die Hydroxylgruppe der Seitenkette an zweitletzter Stelle steht, Dasselbe Tetramethyl-6-oxychroman ist später auch von *F. v. Werder*, *Th. Moll* und *F. Jung*<sup>2)</sup> aus 2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxychroman durch Reduktion erhalten worden, eine Synthese, die ebenfalls die Chromanstruktur dieser Verbindung sicherstellt.

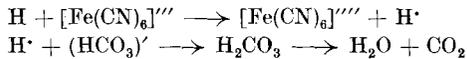
Sowohl das 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxycumaran (Formel VI) als das 2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxychroman (VIII) stimmen in ihren Absorptionsspektren mit  $\alpha$ -Tocopherol weitgehend überein und zeigen wie letzteres sehr starkes Reduktionsvermögen. Wir haben versucht,

<sup>1)</sup> Dieselbe Substanz erhielten auch *Bergel*, *Jacob*, *Todd* und *Work* auf anderem Wege. *Nature* **141**, 646 (1938). <sup>2)</sup> *Z. physiol. Ch.* **257**, 129 (1939).

dieses Reduktionsvermögen für eine quantitative Bestimmung solcher Verbindungen auszunutzen.

Es gelingt leicht, die beiden Substanzen mit Eisen(III)-chlorid quantitativ zu oxydieren, wobei zwei Äquivalente Eisen(III)-chlorid verbraucht werden. Der Oxydationsverlauf ist so glatt, dass sich die Reaktion zu einer Titration der Verbindungen eignet, wobei Kaliumjodidstärkepapier als Indikator dient<sup>1)</sup>.

Eine andere, ähnliche Bestimmung des 2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxy-cumarans und des 2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxy-chromans, bei der der Reaktionsverlauf manometrisch verfolgt wird, beruht auf der Oxydation der beiden Verbindungen mit Kaliumferricyanid in Natriumbicarbonatlösung. Die Methode ist zum erstenmal von *Haas*<sup>2)</sup> bei der Bestimmung der Dihydro-codehydrasen verwendet worden und beruht darauf, dass bei der Dehydrierung durch Kaliumferricyanid pro Atom oxydierter Wasserstoff 1 Mol CO<sub>2</sub> in Freiheit gesetzt wird. Der Umsatz vollzieht sich nämlich nach folgender Gleichung:



Man misst die entwickelte Menge Kohlendioxyd manometrisch. In unserem Fall verläuft die Oxydation so glatt, dass sie schon nach wenigen Sekunden beendet ist. Pro Mol Oxy-cumaran- bzw. Oxy-chromanverbindung werden zwei Mol CO<sub>2</sub> entwickelt, was wiederum dem Übergang dieser beiden Verbindungen in die entsprechenden Chinone entspricht.

Schliesslich können Tetramethyl-oxy-cumaran und Tetramethyl-oxy-chroman auch durch Eisen(III)-chlorid potentiometrisch titriert werden. Man erhält brauchbare Titrationskurven mit scharfem Potentialsprung, die eine genaue Messung des Reduktionsvermögens der beiden Verbindungen erlauben.

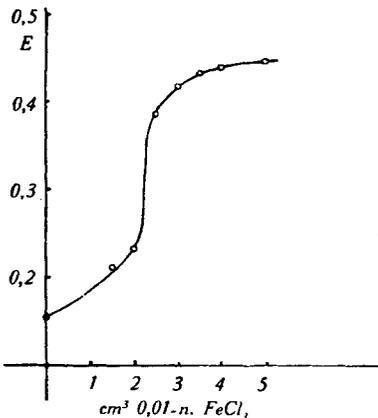


Fig. 1.

2,4,6,7-Tetramethyl-5-oxy-cumaran

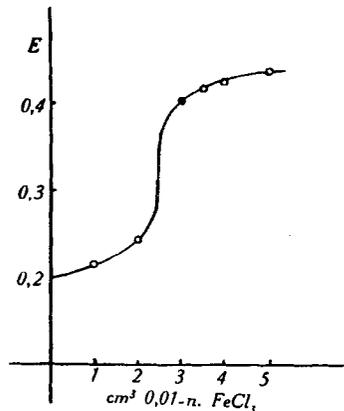


Fig. 2.

2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxy-chroman.

<sup>1)</sup> Helv. **21**, 939, 1161 (1938).

<sup>2)</sup> Bioch. Z. **291**, 79 (1937).

Als wir versuchten, die vorgenannte, an den Modellsubstanzen erprobte Oxydationsmethode auch für eine quantitative Bestimmung des  $\alpha$ -Tocopherols zu verwerten, zeigte es sich, dass die Salze des dreiwertigen Eisens auf die Tocopherole zu wenig schnell einwirken, um auf diese Reaktion eine analytische Bestimmungsmethode aufzubauen. Tocopherol wird zwar durch Eisen(III)-salz allmählich zerstört und *Steenbock* hat schon vor Jahren diese Tatsache benutzt, um für Vitamin E-Versuche die Nahrung der Versuchstiere von Vitamin E zu befreien<sup>1)</sup>. Aber die Oxydation verläuft hier langsamer als bei den oben genannten Modellsubstanzen, offenbar weil die lange aliphatische Seitenkette des Tocopherols dessen Reaktionsfähigkeit etwas vermindert. Auch neutrale Silbernitratlösung, die die Tocopherole verhältnismässig rasch oxydiert, erwies sich für quantitative Versuche noch etwas zu wenig wirksam. Besser geeignet ist ammoniakalische Silbernitratlösung, deren geringe Haltbarkeit aber einen anderen Nachteil bietet. Schliesslich fanden wir im Gold(III)-chlorid ein Oxydationsmittel, welches die Tocopherole genügend rasch oxydiert, um auf diese Reaktion eine potentiometrische Bestimmung der Verbindungen zu gründen. Wir haben das Gold(III)-chloridtitrationsverfahren an sehr zahlreichen Fällen erprobt und damit recht genaue Resultate erhalten. Ein Beispiel einer solchen Titrationskurve gibt das folgende Bild:

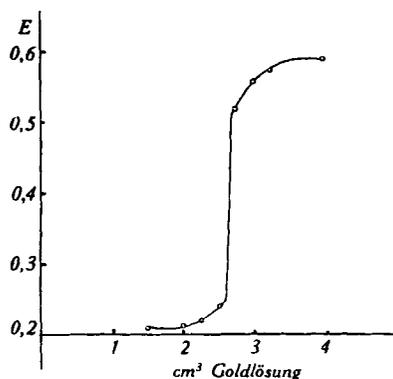


Fig. 3.

Wenn man den Tocopherolgehalt von natürlichen Ausgangsmaterialien mit der potentiometrischen Gold(III)-chloridtitration ermitteln will, ist darauf zu achten, dass andere vorhandene reduzierende Bestandteile Störungen bewirken können<sup>2)</sup>. Es ist daher zweckmässig, für die Bestimmung nur die unverseifbaren Rückstände von Ölen oder Organauszügen zu verwenden, aus denen durch die Lauge

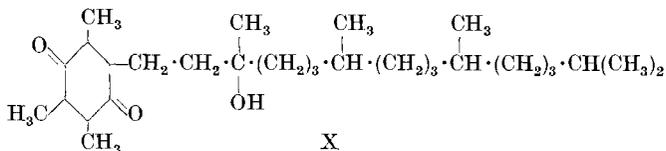
<sup>1)</sup> *Waddel* und *Steenbock*, *J. Biol. Chem.* **80**, 431 (1928).

<sup>2)</sup> *P. Karrer*, *H. Keller*, *Helv.* **21**, 1161 (1938); **22**, 253 (1939).

alle reduzierenden Phenole, Enole und Mercaptane bereits entfernt sind. Durch Ausschütteln mit Säure kann man ihnen auch allfällig vorhandene Amine entziehen. In solchen vorbehandelten Rückständen können an reduzierenden Substanzen kaum irgend welche anderen Verbindungen als Carotinoide vorkommen. Die meisten Carotinoide reduzieren Gold(III)-chlorid ebenfalls und es ist daher notwendig, bei einer potentiometrischen Tocopherolbestimmung den durch die Carotinoide bedingten „Carotinoidfehler“ auszuschalten. Dies kann in einfacher Weise dadurch erfolgen, dass man zwei parallele Bestimmungen durchführt: eine Titration des unverseifbaren Rückstandes selbst, die andere nach der Acetylierung dieses Rückstandes mit Essigsäure-anhydrid. Durch die Acetylierung werden die Tocopherole in die nicht reduzierenden Acetate verwandelt, während die Carotinoide unangegriffen bleiben. Die Titration der acetylierten Probe erfasst daher allein das Reduktionsvermögen der vorhandenen Carotinoide und ist von dem Gesamtreduktionsvermögen des unverseifbaren Rückstandes abzuziehen, wenn die den Tocopherolen zukommende Reduktionswirkung ermittelt werden soll.

Kürzlich sind von anderer Seite zwei kolorimetrische Bestimmungsmethoden für die Tocopherole vorgeschlagen worden. Das eine Verfahren stammt von *Emmerie* und *Engel*<sup>1)</sup> und beruht darauf, dass man die Tocopherole mit Eisen(III)-salz oxydiert und das dabei gebildete Eisen(II)-salz durch Dipyridyl in die rote Komplexverbindung verwandelt, deren Farbenintensität gemessen wird. Eine zweite kolorimetrische Bestimmungsmethode hat *M. Furter*<sup>2)</sup> mitgeteilt, der feststellte, dass die Tocopherole mit starker Salpetersäure eine Rotfärbung geben, die zu ihrer quantitativen Bestimmung benutzt werden kann.

Durch die Oxydation mit Gold(III)-chlorid oder einem ähnlichen Oxydationsmittel wird  $\alpha$ -Tocopherol in das chinoide Oxydationsprodukt (Formel X) verwandelt:



Die Verbindung ist ein goldgelbes Öl. Versuche, das darin vorhandene Hydroxyl nach *Oppenauer* mit Aluminium-isobutylat zu oxydieren, fielen negativ aus. Daraus muss auf tertiären Charakter dieser Hydroxylgruppe geschlossen werden und wir kommen daher für das  $\alpha$ -Tocopherol selbst zu derselben Chromanformulierung II, welche auch von *Fernholz* befürwortet worden war.

<sup>1)</sup> Nature **142**, 873 (1938).

<sup>2)</sup> Helv. **22**, 240 (1939).

Bei der leichten Oxydierbarkeit des  $\alpha$ -Tocopherols ist es nicht erstaunlich, dass die Verbindung auch gegen Luftsauerstoff nicht sehr beständig ist. *O. Isler*<sup>1)</sup> hat synthetisches *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol mit Luft und mit Sauerstoff geschüttelt und dabei eine sehr rasche Autoxydation festgestellt. Immerhin sind nicht alle solche Präparate gegen Sauerstoff gleich unbeständig. Es scheint, dass Spuren von Verunreinigungen die Autoxydierbarkeit wesentlich steigern, und wir haben auch Präparate untersucht, bei denen die Sauerstoffaufnahme verhältnismässig sehr langsam erfolgt. Auch gegen kurzweiliges Licht ist  $\alpha$ -Tocopherol unbeständig. Es wird bei der Bestrahlung mit der Quarzlampe sowohl bei Luftzutritt wie bei Luftabschluss rasch zerstört<sup>2)</sup>, wobei ebenfalls Spuren von Begleitsubstanzen katalytisch zu wirken scheinen. Die dabei entstehenden Reaktionsprodukte sind noch nicht erforscht.

Bei der relativ grossen Unbeständigkeit der Tocopherole gegenüber den Atmosphärien schien es naheliegend, zu untersuchen, ob man nicht unter den Tocopherol-estern beständigere und biologisch ebenso wirksame Verbindungen finden würde. Über solche Ester war bisher sehr wenig bekannt. In einem ziemlich weit zurückliegenden Versuch fanden *Evans* und *Burr*<sup>3)</sup>, dass die Vitamin-E-haltigen unverseifbaren Anteile aus Weizenkeimlingsöl durch Acetylierung ihre Wirkung einbüßen, während nach *H. S. Olcott*<sup>4)</sup> solche Präparate nach der Acetylierung und Benzoylierung noch voll wirksam waren. Die leichtere Zugänglichkeit des synthetischen *d,l*- $\alpha$ -Tocopherols erlaubte es jetzt, verschiedene Ester dieser Verbindung rein herzustellen. Diese haben sich im Rattenversuch ausnahmslos als Vitamin-E-wirksam erwiesen. Vergleichende Auswertungen des  $\alpha$ -Tocopherols und seiner Ester zeigten, dass letztere dem freien  $\alpha$ -Tocopherol in der Vitamin-E-Wirkung nicht nachstehen; beim Acetat, Propionat und Butyrat liegen die sicher wirksamen Dosen sogar deutlich niedriger als diejenige des  $\alpha$ -Tocopherols, wie sich aus der folgenden Zusammenstellung S. 345 ergibt

Das Acetat des synthetischen *d,l*- $\alpha$ -Tocopherols ist inzwischen als stabilisiertes Vitamin-E-Präparat in den Handel gekommen.

Mit der potentiometrischen Gold(III)-chloridtitrationmethode sind im Verlauf der letzten Monate die unverseifbaren Rückstände einer Reihe verschiedener Öle und Organextrakte untersucht worden. Das bemerkenswerteste Ergebnis dieser Bestimmungen scheint uns darin zu liegen, dass der Tocopherolgehalt der Weizenkeimlings- und Maiskeimlingsöle sehr grossen Schwankungen unterworfen ist. Während sich solche Öle, die im letzten Sommer aus Weizen- und Mais-

<sup>1)</sup> Helv. **21**, 1756 (1938).

<sup>2)</sup> *P. Karrer, H. Keller*, Helv. **22**, 253 (1939).

<sup>3)</sup> Mem. Univ. Calif. **8**, 123 (1927).

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

Biologische Wirksamkeit der Tocopherole und Acetate.

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

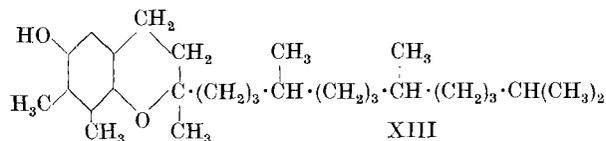
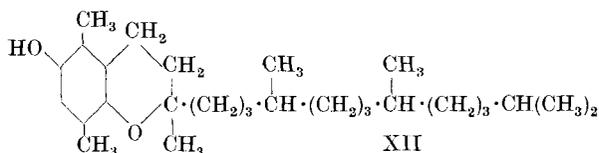
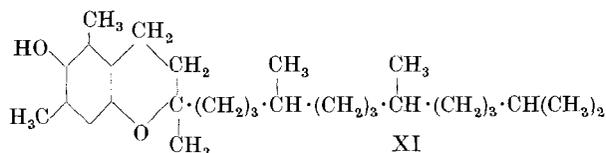
keimlingen hergestellt worden waren, als sehr Vitamin-E-reich erwiesen<sup>1)</sup>, kamen in diesem Winter eine Reihe solcher Öle zur Titration, in denen der Tocopherolgehalt kaum  $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{10}$  jener Mengen betrug, die in den erwähnten Ölen aus dem letzten Sommer gefunden worden waren. Diese Beobachtungen erklären wohl auch die seit langem bekannte Tatsache, dass die biologische Wirksamkeit verschiedener Keimlingsöle in Bezug auf Vitamin-E-Wirkung häufig sehr verschieden gefunden wurde und den Umstand, dass bei der Verarbeitung von Weizenkeimlingsölen auf krystallisierte Tocopherolalophanate die Ausbeuten an diesen Verbindungen in verschiedenen Ansätzen sehr wesentlich variierten. Wenn bisher vielfach therapeutische Versuche mit Weizenkeimlingsölen durchgeführt worden sind, so entbehren diese wahrscheinlich oft einer sicheren Grundlage, indem solche Öle ohne Zweifel in Bezug auf Vitamin-E-Wirkung sehr

<sup>1)</sup> P. Karrer, H. Keller, Helv. **21**, 1161 (1938).

ungleichwertig waren. Mit dem synthetischen, in seiner Wirkung genau bekannten Tocopherolpräparat wird eine Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit in Zukunft mehr Aussicht auf Erfolg bieten.

Nach der Abklärung der Konstitution des  $\alpha$ -Tocopherols und nach Erschliessung eines Weges zur künstlichen Herstellung solcher Verbindungen schien es von Interesse, zu untersuchen, welche konstitutionellen Änderungen an der  $\alpha$ -Tocopherol-molekel durchgeführt werden dürfen, ohne dass die Vitamin-E-Wirkung sehr stark zurückgeht. Es waren hier insbesondere zwei Variationsmöglichkeiten vorhanden, einmal die Veränderung der Seitenkette des  $\alpha$ -Tocopherols, andererseits die Variation der Substituenten im Benzolkern der Verbindung.

Zunächst haben wir aus den drei isomeren Dimethyl-hydrochinonen und Phitylbromid die drei möglichen niederen Homologen des  $\alpha$ -Tocopherols bereitet, die sich von diesem durch den Mindergehalt einer Methylgruppe unterscheiden. Die Konstitution dieser drei Verbindungen wird durch die folgenden Formeln wiedergegeben. Zwecks Einführung einer einfachen Bezeichnung für solche Substanzen wurde dem im Benzolkern unsubstituierten Grundkörper der Name Tocol beigelegt. Die drei nachstehenden Verbindungen XI, XII und XIII wären daher als 5,7-Dimethyl-tocol, 5,8-Dimethyl-tocol und 7,8-Dimethyl-tocol zu bezeichnen.



Bei der Synthese der drei isomeren Dimethyl-tocole aus den Dimethyl-hydrochinonen mit Phitylbromid kann letzteres auch durch freies Phytol ersetzt werden; man kondensiert in diesem Falle z. B. durch Erhitzen in wasserfreier Ameisensäure oder durch Erhitzen in einem indifferenten Lösungsmittel bei Gegenwart von Zinkchlorid. Diese Variation der Tocopherolsynthese lässt sich auch für

die Darstellung des *d,l*- $\alpha$ -Tocopherols benutzen, worauf auch *F. Bergel*, *A. Jacob*, *A. R. Todd* und *T. S. Work*<sup>1)</sup> sowie *S. W. Smith*, *H. L. Ungnade* und *W. W. Pritchard*<sup>2)</sup> hinwiesen. Sie bietet aber für die Darstellung des  $\alpha$ -Tocopherols selbst gegenüber dem Kondensationsverfahren mit Phytylbromid keine Vorteile.

Die drei isomeren Tocolen XI, XII und XIII scheinen auch deswegen von Interesse, weil in einer der drei Verbindungen das Racemat des natürlichen  $\beta$ -Tocopherols vorliegen muss. Dass  $\beta$ -Tocopherol ein niederes Homologes des  $\alpha$ -Tocopherols ist, das sich vom letzteren durch den Mindergehalt einer Methylgruppe im Benzolkern unterscheidet, geht hervor aus der Analyse, dem Produkt der thermischen Zersetzung (Trimethyl-hydrochinon) und dem Umstand, dass es gelingt, in  $\beta$ -Tocopherol mittelst Allylbromid und Zinkchlorid eine Allylgruppe einzuführen<sup>3)</sup>; die letztere Reaktion beweist das Vorhandensein einer unsubstituierten Stellung im Benzolkern dieser Substanz. Die Übereinstimmung der langen aliphatischen Seitenkette des  $\beta$ -Tocopherols mit derjenigen des  $\alpha$ -Tocopherols hat *O. H. Emerson*<sup>4)</sup> bewiesen, welcher  $\beta$ -Tocopherol zu demselben Lacton abbauen konnte, welches *Fernholz* aus  $\alpha$ -Tocopherol erhalten hatte.

Von den drei synthetischen Dimethyl-tocolen (XI, XII und XIII) haben wir krystallisierte Allophanate und Nitrophenylurethane hergestellt und diese mit den entsprechenden Derivaten des  $\beta$ -Tocopherols verglichen. Das Kondensationsprodukt von *m*-Xylo-hydrochinon mit Phytol, 5,7-Dimethyl-tocol (XI), findet sich auch in einer Arbeit von *F. Bergel*, *A. M. Copping*, *A. Jacob*, *A. R. Todd* und *T. S. Work* beschrieben<sup>5)</sup>. Es zeigte sich, dass die vom 5,7-Dimethyl-tocol sich ableitenden Verbindungen, mit den entsprechenden Derivaten des  $\beta$ -Tocopherols gemischt, Schmelzpunktsniedrigungen ergaben, während 5,8-Dimethyl-tocol-allophanat und 5,8-Dimethyl-tocol-nitrophenylurethan mit den entsprechenden, vom  $\beta$ -Tocopherol sich ableitenden Verbindungen, keine Schmelzpunktsniedrigungen aufwiesen. Daraus ist die Schlussfolgerung zu ziehen, dass die beiden Methylgruppen im natürlichen  $\beta$ -Tocopherol die Stellungen 5 und 8 einnehmen und die Struktur dieser Verbindung der Formel XII entspricht.

Alle drei synthetisierten Dimethyl-tocolen haben sich in Dosen von 10 mg als voll Vitamin-E-aktiv erwiesen; kleinere Dosen wurden noch nicht geprüft. Da die wirksame Dosis des natürlichen  $\beta$ -Tocopherols bei ca. 8 mg liegt, dürfen die drei synthetisierten Dimethyl-tocolen als ungefähr gleich aktiv wie  $\beta$ -Tocopherol bezeichnet werden. Ob kleinere Wirksamkeitsunterschiede bestehen, muss durch weitere Tierversuche abgeklärt werden.

<sup>1)</sup> Nature **142**, 36 (1938).

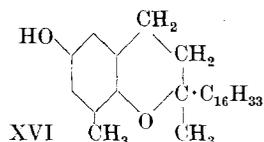
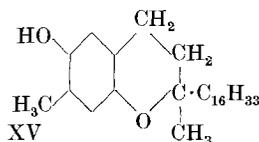
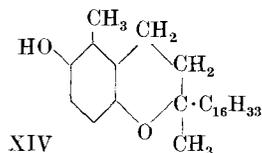
<sup>2)</sup> Science **88**, 37 (1938).

<sup>3)</sup> Helv. **21**, 939 (1938).

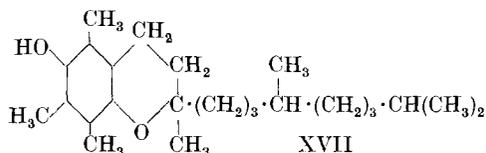
<sup>4)</sup> Am. Soc. **60**, 1741 (1938).

<sup>5)</sup> Soc. **1938**, 1382.

Schliesslich wurde in unserem Laboratorium aus Monomethylhydrochinon und Phytol auch ein Monomethyl-tocol gewonnen, das eine der Formeln XIV, XV oder XVI haben kann, oder eine Mischung dieser Isomeren darstellt. Dieses in struktureller Hinsicht noch nicht genügend erforschte Produkt erwies sich in Dosen von 40 mg biologisch inaktiv<sup>1)</sup>.



Zwecks Variation der Seitenkette des  $\alpha$ -Tocopherols haben wir die Verbindung XVII synthetisch aufgebaut<sup>2)</sup>, die an Stelle einer



Phytolseitenkette den um eine Isoprengruppe ärmeren Rest des Tetrahydro-farnesols enthält. Auch diese Substanz hat sich in Dosen von 20 mg in Bezug auf Vitamin-E-Wirkung als inaktiv erwiesen.

Das bis heute vorliegende Versuchsmaterial gestattet in Bezug auf die Konstitutionsspezifität der Vitamin-E-Wirkung folgende Feststellung:

Für eine gute biologische Wirksamkeit scheint die Struktur der langen aliphatischen Seitenkette im Tocopherol ausschlaggebend zu sein; es ist bisher nicht gelungen, den Phytolrest durch andere Gruppen zu ersetzen, ohne dass die Vitamin-E-Wirkung der Verbindung sehr stark zurückgeht. Was die Substitution des aromatischen Kernes der Tocopherole anbetrifft, so erweist sich die Besetzung durch drei Methylgruppen als die günstigste ( $\alpha$ -Tocopherol). Wird die eine oder die andere dieser drei Methylgruppen entfernt, so resultieren Verbindungen, die immer noch eine relativ gute Wirksamkeit aufweisen, die nur 2—3mal geringer ist als diejenige des  $\alpha$ -Tocopherols. Dagegen scheint eine einzige Methylgruppe im aromatischen Kern für eine gute Vitamin-E-Wirkung nicht zu genügen. Diese Verhältnisse erinnern sehr an die beim Lactoflavin beobachteten, wo gemeinsam mit *H. v. Euler* gezeigt worden ist, dass man von den zwei im aromatischen Kern vorhandenen Methylgruppen die eine oder die andere entfernen kann, ohne dass die B<sub>2</sub>-Wirkung vernichtet wird; sie geht

<sup>1)</sup> P. Karrer, H. Fritzsche, Helv. **22**, 260 (1939).

<sup>2)</sup> P. Karrer, K. A. Jensen, Helv. **21**, 1622 (1938).

allerdings etwas zurück. Werden dagegen beide Methylgruppen eliminiert, so entsteht ein Flavin ohne Vitamin-B<sub>2</sub>-Aktivität<sup>1)</sup>.

Es wäre heute noch verfrüht, sich über die Wirkungsweise des Tocopherols im Organismus bzw. über die Zellreaktionen, bei denen dieser Stoff eingreift, konkrete Vorstellungen zu schaffen. Die nächstliegende Annahme, dass die Wirkung der Tocopherole mit ihrem starken Reduktionsvermögen in Zusammenhang steht, ist vorläufig nicht zu beweisen. Man wird dabei vor allem nicht daran denken dürfen, dass die Tocopherole im Mittelpunkt eines Redoxsystemes stehen, da die Oxydationsprodukte dieser Verbindung, wie schon aus den Arbeiten von *Evans* und *Steenbock* hervorging und neuerdings an den isolierten Oxydationsprodukten bestätigt worden ist, keine Vitamin-E-Wirkung besitzen, in der Zelle also offenbar nicht wieder in Vitamin-E zurückverwandelt werden.

Vitamin-E-Präparate, insbesondere Weizenkeimlingsöle, sind in den verflorbenen Jahren sowohl in der Tier- als auch in der Humanmedizin verschiedentlich therapeutisch versucht worden. In der Tiermedizin haben z. B. *Vogt-Möller*<sup>2)</sup>, *Henke*<sup>3)</sup>, *Jones* und *Ewalt*<sup>4)</sup>, sowie *Sjollem*<sup>5)</sup> sterile Kühe, Schweine und Pferde mit solchen Keimlingsölen behandelt und dabei vielfach gute Erfolge gesehen. Besonders interessant sind die Versuche von *Moussu*<sup>6)</sup> zur Behandlung der *Bang*-Krankheit der Kühe durch Keimlingsölpräparate. Nach *Moussu* ist das seuchenhafte Verwerfen (*Abortus Bang*) der Tiere nicht nur an die Anwesenheit von *Bang*-Bazillen gebunden, sondern auch an eine Disposition der Tiere, die durch Vitamin-E-Mangel erzeugt wird. Die *Bang*-Krankheit wird im wesentlichen als eine Erkrankung der Föten aufgefasst, bedingt durch eine verminderte Widerstandsfähigkeit des fötalen Gewebes. Auf Grund dieser Auffassungen wurden — wie ich einer freundlichen Mitteilung von Herrn Prof. *Andres* (Zürich) entnehme — in den Jahren 1931—1935 in Frankreich etwa 7000 Stück Rindvieh mit Keimlingsöl behandelt und dadurch der *Abortus* auf etwa 2% herabgedrückt, während von den unbehandelten infizierten Tieren ca. 35% verwarfen. Bis 1937 waren bereits 25000 Stück Vieh der gleichen Behandlung unterzogen, angeblich mit gleich gutem Erfolg. In der Schweiz sind in den letzten zwei Jahren ca. 8000 Stück infizierte Tiere der Behandlung mit Keimlingsölen unterworfen worden, von denen nur ca. 5% nach der Behandlung abortierten. Eine weitere Verfolgung dieser Seuchebehandlung mit synthetischen Vitamin-E-Präparaten erscheint daher aussichtsreich.

<sup>1)</sup> Helv. **18**, 908, 1343 (1935); **19**, 1034 (1936).

<sup>2)</sup> Z. Vitaminforschg. **2**, 62 (1933).

<sup>3)</sup> J. Agr. Res. **51**, 51 (1935). — Ber. ges. Phys. exp. Pharm. **90**, 283 (1936).

<sup>4)</sup> Proc. 22nd Ann. Meeting West. Div. Am. Dairy Sci. Assoc. **1936**, 61.

<sup>5)</sup> Hippokrates **1937**, Heft 18, S. 6.

<sup>6)</sup> Rec. de Méd. Vét. CXI, No. 12 (1935).

*Adamstone*<sup>1)</sup>, *Ender*<sup>2)</sup>, *Barnum*<sup>3)</sup>, *Barbas*<sup>4)</sup> u. a. haben bei der Verabreichung von Vitamin-E-Präparaten an Hühner eine erhöhte Legetätigkeit und vergrösserte Ausbrütbarkeit festgestellt.

Die Verwendung von Vitamin-E-Präparaten in der Humanmedizin beschränkt sich bisher auf Versuche zur Beeinflussung von habituellem Abortus. *Juhász-Schäffer*<sup>5)</sup> hat fünf Fälle, *Vogt-Möller*<sup>6)</sup> 20 Fälle, *Macomber*<sup>7)</sup> sogar 206 derartige Fälle behandelt und alle drei Autoren berichten über zufriedenstellende Ergebnisse. Ähnlicher Auffassung sind *Gierhake*<sup>8)</sup> u.a. Auch hier werden Versuche mit reinen Vitamin-E-Präparaten abgewartet werden müssen.

Die bisherigen therapeutischen Versuchsergebnisse berechtigen immerhin zu der Hoffnung, dass auch das Vitamin E wie die meisten anderen Vitamine zur Bekämpfung gewisser Mangelerscheinungen Dienste leisten kann.

Für Unterstützung bzw. Mithilfe an den Arbeiten über Vitamin E spreche ich meinen ergebensten Dank aus: der *Jubiläumsspende für die Universität Zürich*; der *F. Hoffmann-La Roche & Co. A.-G.* in Basel; Herrn Prof. *V. Demole*, Basel; Herrn Prof. *A. Stoll*, Basel; Herrn Dr. *H. Wehrli*, Zürich; Herrn Dr. *O. Isler*, Basel; Herrn Dr. *H. Salomon*, Zürich; Herrn *B. H. Ringier*, Zürich; Herrn *H. Fritzsche*, Zürich; Herrn *H. Keller*, Zürich.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

---

#### 45. Zur Kenntnis der Triterpene.

(45. Mitteilung<sup>9)</sup>).

#### Über Umsetzungen mit Derivaten der Oleanol-lacton-dicarbonsäure und der Keto-dihydro-oleanolsäure

von **L. Ruzicka, F. Ch. van der Sluys-Veer und S. L. Cohen.**

(11. II. 39.)

#### A. *Pyrolyse des Monomethylesters der Iso-oleanon-lacton-dicarbonsäure.*

Die Dehydrierung der Acetyl-oleanol-lacton-dicarbonsäure (II) mit Selen lieferte das 2,7-Dimethyl-naphtalin<sup>10)</sup>. Dieses Ergebnis spielte eine entscheidende Rolle bei der Ableitung einer die damals

1) Ber. ges. Phys. exp. Pharm. **65**, 586 (1932).

2) Z. Vitaminforsch. **4**, 106 (1935).

3) J. Nutrit. **9**, 621 (1935).

4) Landbouwkund Tijdschr. **48**, 669 (1936).

5) Citiert nach „Hippokrates“ **1937**, Heft 18, S. 5.

6) Klin. Wschr. **1936**, 1883.

7) J. Am. med. Assoc. **93** (1929); citiert nach „Hippokrates“ **1937**, Heft 18, S. 5.

8) Klin. Wschr. **1936**, 220. — Münch. med. Wschr. **1936**, 1720.

9) 44. Mitteilung Helv. **22**, 195 (1939).

10) *Ruzicka und Hofmann*, Helv. **19**, 124 (1936).