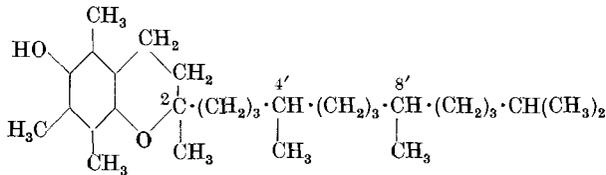


**133. Die sterischen Verhältnisse des  $\alpha$ -Tocopherols und weitere Untersuchung der niedrigeren Homologen des  $\alpha$ -Tocopherols**

von P. Karrer, H. Koenig, B. H. Ringier, und H. Salomon.

(24. VIII. 39.)

$\alpha$ -Tocopherol (und ebenso die Dimethyl-tocole) enthalten 3 asymmetrische Kohlenstoffatome, die in der nachstehenden Formel mit den Zahlen 2, 4' und 8' bezeichnet werden.



Während darüber Klarheit besteht, dass natürliches  $\alpha$ -Tocopherol und die mittels natürlichem Phytol synthetisierte Verbindung in bezug auf die Konfiguration am C-Atom 2 verschieden sind — letztere Verbindung ist, was C-Atom 2 anbetrifft, racemisch, während im Naturprodukt das eine der beiden möglichen Stereoisomeren vorliegt — bestehen über die räumlichen Verhältnisse, die durch die C-Atome 4' und 8' veranlasst werden, noch keine genügenden Erfahrungen.

Das letztgenannte Problem hängt eng mit der Frage zusammen, ob natürliches Phytol, das keine optische Aktivität erkennen lässt, ein Racemat bzw. ein Gemisch zweier Racemate ist, oder ob in ihm eine sterisch einheitliche, latent optisch aktive Form vorliegt.

Schon in einer kürzlich<sup>1)</sup> veröffentlichten Abhandlung über die Synthese eines  $\alpha$ -Tocopherols aus synthetischem Phytol haben wir diese Frage zu untersuchen begonnen. Jenes Präparat, das in bezug auf die C-Atome 4' und 8' racemisch sein musste, da es aus künstlich hergestelltem Phytol aufgebaut worden war, besass dieselbe biologische Aktivität wie natürliches und aus natürlichem Phytol synthetisch dargestelltes  $\alpha$ -Tocopherol, jedoch schmolz sein Allophanat noch um 3—4° niedriger als *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol-allophanat (aus natürlichem Phytol). Da uns aber damals nur wenig Substanz zur Verfügung stand, wurde vermutet, dass der geringe Schmelzpunktunterschied auf eine dem Präparat noch anhaftende Verunreinigung zurückgehen könnte. Inzwischen sind wir in die Lage gekommen, genügende Quantitäten von *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol, das aus synthetischem Phytol dargestellt worden war, in Untersuchung zu nehmen. Von

<sup>1)</sup> P. Karrer und B. H. Ringier, Helv. **22**, 610 (1939).

diesem Präparat wurden als krystallisierte Derivate das Allophanat, 3,5-Dinitrobenzoat und das p-Nitrophenyl-urethan dargestellt und mit den entsprechenden Verbindungen verglichen, die man aus *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol erhält, zu dessen Herstellung natürliches Phytol Verwendung fand.

Die 3 krystallisierten Derivate wurden in solchen Mengen bereitet, dass oft wiederholte fraktionierte Krystallisationen möglich waren. Dadurch gelang es, auch für das Allophanat und 3,5-Dinitrobenzoat des synthetischen *d,l*- $\alpha$ -Tocopherols aus natürlichem Phytol, die Schmelzpunkte um 2 bis 3° über die früher veröffentlichten zu erhöhen. Die nachfolgende Zusammenstellung der Schmelzpunkte und Mischschmelzpunkte der krystallisierten Derivate von *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol aus natürlichem Phytol und von *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol aus synthetischem Phytol zeigt, dass sich irgendwelche Verschiedenheiten nicht erkennen lassen.

	Smp. der Derivate von <i>d,l</i> - $\alpha$ -Tocopherol aus natürl. Phytol	Smp. der Derivate von <i>d,l</i> - $\alpha$ -Tocopherol aus synthet. Phytol	Mischschmelzpunkte
3,5-Dinitrobenzoate . .	66—67°	66—67°	66°
Allophanate . . . . .	174—175°	174—175°	174—175°
p-Nitrophenyl-urethane .	130—131°	130—131°	130—131°

Es ist daher nicht zu bezweifeln, dass diese Präparate identisch sind und *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol aus natürlichem Phytol auch in bezug auf die Asymmetriezentren 4' und 8' eine racemische Verbindung bzw. ein Gemisch racemischer Verbindungen ist.

Daraus eine Schlussfolgerung über die räumlichen Verhältnisse der aliphatischen Seitenkette im natürlichen  $\alpha$ -Tocopherol zu ziehen, ist aber nur unter Vorbehalten möglich. Wenn „natürliches“ Phytol, so wie es durch Verseifung von Chlorophyll erhalten wird, mit dem Phytol der Pflanze in sterischer Hinsicht noch übereinstimmt, kann natürliches  $\alpha$ -Tocopherol in bezug auf die C-Atome 4' und 8' ebenfalls racemischen Charakter besitzen und wäre dann in Wirklichkeit eine Mischung von Diastereomeren. Nicht von der Hand zu weisen ist aber die Möglichkeit, dass bei der Isolierung des Phytols aus Chlorophyll Racemisierung eines vorher optisch aktiven Phytols eintritt, oder dass bei der enzymatischen Tocopherolsynthese in der Pflanze nur eine ganz bestimmte sterische Form des Phytols Verwendung findet; in beiden Fällen könnte dann über den räumlichen Bau der Seitenkette des natürlichen  $\alpha$ -Tocopherols zur Zeit nichts ausgesagt werden. Es sind aber bei uns Versuche im Gang, welche die alleinige Entfernung des Asymmetriezentrums 2 unter Schonung der Asymmetriezentren 4' und 8' zum Ziel haben und die eine eindeutige Lösung der aufgeworfenen Frage bringen sollten.

Da das durch Synthese dargestellte *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol nicht nur in bezug auf C-Atom 2, sondern auch in bezug auf die Asymmetriezentren 4' und 8' racemischen Charakter besitzt, wird die Vereinigung der Verbindung mit einer optisch aktiven Komponente zu einer grösseren Zahl von Isomeren führen müssen, die diastereomer sind (maximal 8 Isomeren). Ein solches Umsetzungsprodukt mit einem optisch aktiven Stoff ist das früher beschriebene<sup>1)</sup> Bromcampher-sulfonat des *d,l*- $\alpha$ -Tocopherols. Das s. Z. isolierte Bromcampher-sulfonat stimmte im Schmelzpunkt und in der optischen Drehung mit dem Bromcampher-sulfonat des natürlichen  $\alpha$ -Tocopherols überein und wurde daher als mit diesem wahrscheinlich identisch bezeichnet. Diese Auffassung ist durch eine erneute Untersuchung der Substanz unsicher geworden. Durch fraktionierte Krystallisation grösserer Mengen des *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol-bromcampher-sulfonats ist es gelungen, die Verbindung in Fraktionen aufzuspalten, die in ihrem Schmelzpunkt beträchtlich auseinander liegen. Derjenige der bisher höchstschmelzenden Fraktion liegt bei ca. 73°, während die tief-schmelzende etwa bei 52° flüssig wird (wie das Bromcampher-sulfonat des natürlichen  $\alpha$ -Tocopherols). Es besteht kaum ein Zweifel, dass es sich hier um Komponenten des Diastereomerengemisches handelt, welches die Theorie voraussieht. Ob das bei 52° schmelzende Bromcampher-sulfonat mit dem Derivat des natürlichen  $\alpha$ -Tocopherols identisch ist, diese Frage möchten wir unter den obwaltenden komplizierten Verhältnissen offen lassen. Leider eignen sich zu dieser Beurteilung auch die optischen Drehungen nicht, da sie für die verschiedenen Fraktionen des Bromcampher-sulfonats des synthetischen *d,l*- $\alpha$ -Tocopherols innerhalb der Beobachtungsfehler identisch befunden wurden und da sie sich auch nicht merklich von der Drehung des natürlichen  $\alpha$ -Tocopherol-bromcampher-sulfonats unterscheiden. Diese optischen Drehungen wurden an konzentrierteren Lösungen der Verbindungen etwas höher als früher<sup>1)</sup> gefunden. — Schliesslich bewirkt die Mischung von natürlichem  $\alpha$ -Tocopherol-bromcampher-sulfonat mit Fraktionen der Bromcampher-sulfonate aus synthetischem  $\alpha$ -Tocopherol keine Schmelzpunktserniedrigungen, so dass auch dieses Kriterium zur Beurteilung der Gleichheit oder Verschiedenheit der beiden Bromcampher-sulfonate vom Smp. 50—52° versagt.

Da im Bromcampher-sulfonat aus synthetischem *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol ein schwer trennbares Gemisch mehrerer Diastereomerer vorliegt, erscheint die Wahrscheinlichkeit gross, dass auch die Fraktion vom Smp. 52° noch nicht ganz einheitlich ist. Die Reindarstellung des natürlichen  $\alpha$ -Tocopherols aus der synthetischen Verbindung ist mit all' jenen Schwierigkeiten verbunden, die der Auf-

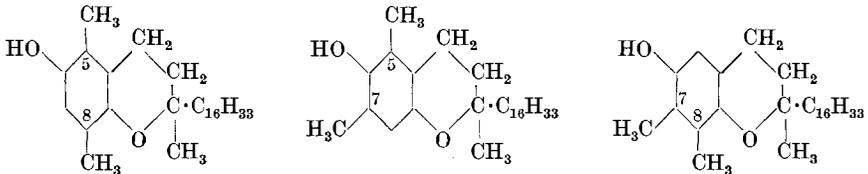
<sup>1)</sup> Helv. 21, 820 (1938).

teilung eines Gemisches mehrerer diastereomerer Formen entgegenstehen.

In biologischer Hinsicht scheinen indessen zwischen natürlichem  $\alpha$ -Tocopherol und den diastereomeren Formen des synthetischen Tocopherols keine messbaren Unterschiede zu bestehen. Die zu 100% wirksame Dosis des natürlichen  $\alpha$ -Tocopherols, des *d,l*- $\alpha$ -Tocopherols aus natürlichem Phytol und des *d,l*- $\alpha$ -Tocopherols aus synthetischem Phytol liegt im Rattenversuch etwa bei 2—3 mg; in einigen Versuchsreihen gab auch die Dosis von 3 mg nur in 70—80% der behandelten Tiere ein positives Resultat.

In letzter Zeit wurden auch die 3 isomeren Dimethyl-tocole im Tierversuch genauer ausgewertet. Diese drei niedrigeren Homologen des  $\alpha$ -Tocopherols können leicht und mit befriedigender Ausbeute durch direkte Kondensation von Phytol mit den isomeren Dimethyl-hydrochinonen dargestellt werden (vgl. Helv. **22**, 260 (1939) und den experimentellen Teil dieser Abhandlung). Der Umweg über die Dimethyl-hydrochinon-monobenzoate, den *A. Jacob*, *M. Steiger*, *A. R. Todd* und *T. S. Work*<sup>1)</sup> empfehlen, ist, im Gegensatz zu der Auffassung dieser Autoren, nicht notwendig und im Hinblick auf die Ausbeuten der direkten Kondensation der Dimethyl-hydrochinone mit Phytol auch nicht vorzuziehen.

Wir haben früher mitgeteilt<sup>2)</sup>, dass die drei *d,l*-Dimethyl-tocole



in 10 mg Dosen volle Vitamin-E-Wirkung besitzen; weiterhin, dass 5,7-Dimethyl-8-äthyl-tocol in 16 mg volle Wirksamkeit ausübt<sup>3)</sup>. Die Prüfung der Präparate in kleineren Dosen zeitigte folgende Ergebnisse.

	Dosis	Zahl der Tiere	Wirksamkeit in
<i>d,l</i> -5,8-Dimethyl-tocol . . . .	6 mg	4	100%
	5 mg	4	0%
	2,5 mg	4	0%
<i>d,l</i> -7,8-Dimethyl-tocol . . . .	10 mg	4	100%
	5 mg	4	50%
	2,5 mg	4	0%
<i>d,l</i> -5,7-Dimethyl-tocol . . . .	10 mg	3	100%
	5 mg	3	66%
<i>d,l</i> -5,7-Dimethyl-8-äthyl-tocol .	10 mg		100%
	5 mg		0%

<sup>1)</sup> Soc. **1939**, 542.

<sup>2)</sup> Helv. **21**, 1234 (1938); **22**, 260 (1939).

<sup>3)</sup> Helv. **22**, 654 (1939).

Die zur biologischen Prüfung verwendeten Tocole wurden alle durch Verseifen der krystallisierten, reinen Allophanate im Stickstoffstrom dargestellt und bis zur Prüfung im Hochvakuum aufbewahrt. Die von *A. R. Todd* und Mitarbeitern<sup>1)</sup> für 5,7-Dimethyl-tocol angegebene wirksame Dosis von 3 mg liegt etwas unter der mit unserem Präparat ermittelten; wie weit Streuungen des Tierversuches die Ursache dieser Differenz sind, könnte nur durch biologische Auswertung an zahlreichen Tieren festgestellt werden. Ein verschiedener Reinheitsgrad der Präparate darf wohl ausgeschlossen werden, da *Todd* und Mitarbeiter für das *p*-Nitrophenyl-urethan des 5,7-Dimethyl-tocols denselben Schmelzpunkt wie wir fanden; auch könnten geringe Reinheitsunterschiede im Tierversuch nicht zur Geltung kommen, da dessen Fehlerbreite viel grösser ist. — Bei dieser Gelegenheit müssen wir auch die Angabe der englischen Autoren, unser Präparat von 5,8-Dimethyl-tocol sei unrein gewesen, zurückweisen, da es aus dem reinen Allophanat vom Smp. 154—155<sup>02)</sup> dargestellt worden ist. Für das *p*-Nitrophenyl-urethan des *d,l*-5,8-Dimethyl-tocols finden wir in Übereinstimmung mit *Todd* und Mitarbeitern den Smp. 112<sup>0</sup>.

Wir können durch die ergänzenden biologischen Prüfungen unsere früheren Vermutungen bestätigen, dass  $\alpha$ -Tocopherol (= 5,7,8-Trimethyl-tocol) von allen Tocolen die stärkste Wirkung besitzt, dass diese Wirkung bei Eliminierung einer Methylgruppe im aromatischen Kern etwas, aber nicht stark zurückgeht (beim 5,7-Dimethyl-tocol anscheinend am wenigsten) und dass sich auch der Ersatz einer Methylgruppe durch Äthyl in einer geringen Verschlechterung der Wirksamkeit ausdrückt.

Die vorliegende Arbeit ist von der Chemischen Fabrik *F. Hoffmann-La Roche & Co. A. G.* in Basel unterstützt worden, wofür wir unseren verbindlichsten Dank aussprechen.

### Experimenteller Teil.

#### Bromcampher-sulfonate des *d,l*- $\alpha$ -Tocopherols.

Über die Darstellung vgl. Helv. **21**, 820 (1938). Das Rohprodukt wurde 6- bis 8mal aus Alkohol fraktioniert krystallisiert, wobei als schwerst lösliche Fraktion ein Präparat vom Smp. 73<sup>0</sup>, als leichtest lösliche ein solches vom Smp. 52<sup>0</sup> gewonnen wurde. Krystallisiert aus Alkohol in Nadeln.

Bestimmung der optischen Drehungen in Alkohol:

Bromcampher-sulfonat aus *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol, Fraktion Smp. 73<sup>0</sup>:

$$[\alpha]_D = \frac{+ 0,25 \times 8,3110}{1 \times 0,79 \times 0,06750} = + 39,6^{\circ} (\pm 3^{\circ})$$

Bromcampher-sulfonat des natürlichen  $\alpha$ -Tocopherols:

$$[\alpha]_D = \frac{+ 0,25 \times 8,32865}{1 \times 0,79 \times 0,06605} = + 39,9^{\circ} (\pm 3^{\circ})$$

<sup>1)</sup> Soc. **1939**, 542.

<sup>2)</sup> Helv. **22**, 263 (1939).

Darstellung von *d,l*-5,8-Dimethyl-tocol<sup>1)</sup>.

5 g 2,5-Dimethyl-hydrochinon wurden mit 11 g Phytol und 50 cm<sup>3</sup> wasserfreier Ameisensäure im Stickstoffstrom während fünf Stunden am Rückfluss zum schwachen Sieden erhitzt. Der Stickstoffstrom war so stark, dass er die zwei Schichten gut durchmischte. Nach dem Erkalten wurde die Mischung in Wasser gegossen und das ausgeschiedene Öl dreimal mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung haben wir zunächst mit Wasser, dann dreimal mit 2-n. Natronlauge und anschließend mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne verdampft. Es blieben 11 g bräunliches Öl zurück, das alkoholische Silbernitratlösung in der Hitze rasch und stark reduzierte.

11 g dieses Öles wurden mit 1,5 g Natrium in 40 cm<sup>3</sup> Methanol im Stickstoffstrom 1 Stunde gekocht und die Lösung erkalten gelassen. Nach dem Zufügen der vierfachen Menge Wasser extrahierte man mit Äther, wusch die Ätherlösung alkalifrei und verdampfte das Lösungsmittel. Es blieben 10 g Öl zurück.

Nun wurde in einer Schliffrohre (80 cm lang, 3 cm Durchmesser) das in absolutem Petroläther aufgenommene Öl an Aluminiumoxyd (*Brockmann*) adsorbiert und mit ca. 800 cm<sup>3</sup> Petroläther das Chromatogramm entwickelt.

- I. Zone dunkler Ring, nicht cluiert.
- II. „ 65 cm hellbraun, homogen, ergab 6,12 g gelbes Öl.
- III. „ 5 cm dunkle Schicht ergab 2,50 g dunkles Öl.
- IV. „ Durchlauf nicht aufgearbeitet.

Aus den Eluaten der Zonen II und III haben wir das Allophanat hergestellt, indem das Öl in 200 cm<sup>3</sup> (resp. 100 cm<sup>3</sup>) reinem, thiophenfreiem Benzol gelöst und mit Cyansäure gesättigt wurde. Nach acht-tägigem Stehen bei + 5° und zweitägigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde abgenutscht, der Rückstand mit heissem Benzol zweimal gewaschen und die vereinigten Benzollösungen im Vakuum zur Trockene verdampft. Den öligen Rückstand nahm man in wenig Alkohol auf und liess das Allophanat zuerst bei Zimmertemperatur, später im Eisschrank auskristallisieren. Wir erhielten im ganzen 1,3 g Allophanat, das nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 154° schmolz.

Ein zweiter Ansatz von 5 g 2,5-Dimethyl-hydrochinon mit 10 g Phytol ergab 4,76 g kristallisiertes Allophanat vom Smp. 154°.

Das *p*-Nitrophenyl-urethan des *d,l*-5,8-Dimethyl-tocols schmilzt bei 112°.

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu die frühere Darstellungsvorschrift: Helv. **22**, 661 (1939).

Darstellung von *d,l*-7,8-Dimethyl-tocol<sup>1)</sup>.

2 g 2,3-Dimethyl-hydrochinon wurden mit 4 g frisch destilliertem Phytol und 50 cm<sup>3</sup> wasserfreier Ameisensäure im Stickstoffstrom während 6 Stunden am Rückfluss zum schwachen Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Mischung in Wasser gegossen und das ausgeschiedene Öl dreimal mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung haben wir 10mal mit 2-n. Natronlauge gewaschen, bis die Lauge farblos blieb, mit Wasser bis zur neutralen Reaktion ausgeschüttelt, getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Es blieben 5 g Öl zurück. Diese wurden mit einer Auflösung von 1 g Natrium in 30 cm<sup>3</sup> Methanol im Stickstoffstrom eine Stunde gekocht, das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und ausgeäthert. Der Ätherextrakt, mit Wasser alkalifrei gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet, hinterliess nach dem Verdampfen des Lösungsmittels 3,2 g gelbes Öl.

Diese 3,2 g Öl wurden in absolutem Petroläther aufgenommen und in einer Schliffröhre (80 cm lang, 3 cm  $\varnothing$ ) an Aluminiumoxyd (*Brockmann*) adsorbiert und mit 1,5 Liter Petroläther das Chromatogramm entwickelt.

- I. Zone dunkler Ring nicht eluiert.
- II. „ 30 cm hellgelbe Zone.
- III. „ dunkler Ring nicht eluiert.
- IV. „ Durchlauf nicht aufgearbeitet.

Aus Zone II wurden nach dem Eluieren mit Methanol-Äther (1:1) 2,3 g gelbes Öl erhalten.

2,3 g des vorbeschriebenen Öls wurden in 150 cm<sup>3</sup> thiophenfreiem, absolutem Benzol gelöst und mit Cyansäure gesättigt. Nach 10-tägigem Stehen zuerst bei +5°, dann bei Zimmertemperatur wurde der Niederschlag abgenutscht, der Rückstand mit heissem Benzol zweimal gewaschen, die Benzollösungen vereinigt und eingedampft. Den öligen Rückstand haben wir in wenig Alkohol aufgenommen und das Allophanat bei Zimmertemperatur auskrystallisieren lassen. Ausbeute 0,5 g. Nach viermaligem Umkrystallisieren aus Alkohol und Aceton Schmelzpunkt bei 146°.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

---

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu die frühere Darstellungsvorschrift: *Helv.* **22**, 661 (1939)