

## 56. Über $\alpha$ -Tocopherol-chinon

von P. Karrer und A. Geiger.

(I. III. 40.)

In einer unserer ersten Abhandlungen<sup>1)</sup> über die Tocopherole schrieben wir: „Bei der erschöpfenden Oxydation des  $\alpha$ -Tocopherols mit Silbernitrat bildet sich kein Durochinon, sondern es bilden sich eine oder mehrere Substanzen, welche noch alle oder nahezu alle C-Atome des  $\alpha$ -Tocopherols enthalten; aktive Wasserstoffatome lassen sich nach *Zerewitinoff* darin nicht nachweisen. Vitamin-E-Wirkung besitzen die oxydierten Präparate in Dosen bis zu 20 mg nicht.“

Jenes Präparat hat zum überwiegenden Teil aus rotem Chroman-ortho-chinon bestanden, da derartige Chinone nach den Erkenntnissen der letzten Zeit<sup>2)</sup> aus Tocopherol und Tocopherol-ähnlichen Verbindungen bei der durchgreifenden Oxydation mit Silbernitrat entstehen.

Das erste reine  $\alpha$ -Tocopherol-chinon haben wir später durch Oxydation von *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol mit Gold(III)-chlorid hergestellt<sup>3)</sup>. Dieses wurde damals im biologischen Laboratorium von *F. Hoffmann-La Roche & Co.* in Basel auf Vitamin-E-Wirkung untersucht. Am 5. August 1938 erhielten wir die Mitteilung, dass 4 Ratten, die je 20 mg des Präparates bekommen hatten, abortierten. Die Verbindung erwies sich somit in diesen Dosen unwirksam.

Auch *W. John*<sup>4)</sup> hatte ein durch Oxydation von *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol mit Eisen(III)-chlorid gewonnenes  $\alpha$ -Tocopherol-chinon in Dosen von 20 mg unwirksam befunden. Ebenso stellten *F. v. Werder*, *Th. Moll* und *F. Jung*<sup>5)</sup> fest, dass die Verbindung in 20 mg Dosen (bei 5 Tieren) unwirksam ist.

Im Gegensatz zu diesen Feststellungen kommen *Emerson*, *Emerson* und *H. M. Evans*<sup>6)</sup> in einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung zur Schlussfolgerung,  $\alpha$ -Tocopherol-chinon besitze ungefähr dieselbe Vitamin-E-Wirkung wie  $\alpha$ -Tocopherol selbst (wirksame Dosis bei Ratten 3 mg).

Die Frage der Wirksamkeit oder Unwirksamkeit des  $\alpha$ -Tocopherol-chinons ist von erheblichem Interesse, da sie in enger Be-

<sup>1)</sup> Helv. **21**, 311 (1938).

<sup>2)</sup> *P. Karrer, Fritzsche, Escher*, Helv. **22**, 661 (1939) — *Smith, Irwin, Ungnade*, Am. Soc. **61**, 2424 (1939).

<sup>3)</sup> *Karrer, Escher, Fritzsche, Keller, Ringier, Salomon*, Helv. **21**, 951 (1938).

<sup>4)</sup> Z. physiol. Ch. **257**, 180 (1939).

<sup>5)</sup> Z. physiol. Ch. **257**, 129 (1939).

<sup>6)</sup> J. Biol. Chem. **131**, 410 (1939).

ziehung zu den Vorstellungen steht, die man sich über die Wirkungsweise des Tocopherols im Organismus machen kann; wenn  $\alpha$ -Tocopherol-chinon ebenso wirksam wie  $\alpha$ -Tocopherol befunden wird, liegt die Annahme nahe, dass beide Substanzen in der Zelle ineinander übergehen können und ein Redoxsystem bilden.

Wir haben uns daher erneut mit dem  $\alpha$ -Tocopherol-chinon beschäftigt und dieses auf 3 verschiedene Arten herzustellen versucht: durch Oxydation 1) mit Gold(III)-chlorid, 2) Eisen(III)-chlorid und 3) mit Silbernitrat. Alle drei Oxydationsmittel sind früher schon für diesen Oxydationsvorgang in Vorschlag gebracht worden.

a) Oxydation von *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol mit Eisen(III)-chlorid. Hier hielten wir uns zuerst genau an die von *Emerson*, *Emerson* und *Evans* gegebene Vorschrift<sup>1)</sup>. 0,49 g *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol wurden bei Zimmertemperatur während 90 Minuten mit einer Lösung von 2,5 g Eisen(III)-chlorid in 25 cm<sup>3</sup> absolutem Methanol stehen gelassen. Darnach haben wir die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde dreimal mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel verdampft.

Eine potentiometrische Titration dieses Präparates mit Gold(III)-chlorid sowie die kolorimetrische Bestimmung seines Tocopherolgehaltes nach *Emmerie* und *Engel*<sup>2)</sup> mit Eisen(III)-chlorid und Dipyridyl zeigte, dass das so gewonnene Präparat noch beträchtliche Mengen *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol oder einer anderen, reduzierenden Tocopherolverbindung enthielt; unmittelbar nach dem Verdampfen der Ätherlösung wurde der Tocopherolgehalt höher gefunden als nach längerer Aufbewahrung, eine Erscheinung, die wir wiederholt feststellen konnten und die vielleicht darauf hinweist, dass die reduzierende Verbindung nicht Tocopherol selbst, sondern eine leichter oxydable Zwischenstufe zwischen Chinon und Hydrochinonverbindung ist. Analytisch ermittelter „Tocopherolgehalt“ nach 6 Stunden 11,6%, nach 36 Stunden 7%. Bei andern Versuchen wurden noch höhere Werte für unangegriffenes Tocopherol gefunden.

Bei einem neuen Oxydationsversuch, in dem die Einwirkung des Eisen(III)-chlorids auf  $\alpha$ -Tocopherol 180 Minuten dauerte, fielen die Resultate ähnlich aus. Das frisch hergestellte Präparat enthielt 23% durch Gold(III)-chlorid oder nach *Emmerie* oxydierbare Substanz, nach 15 Stunden entsprach sein Reduktionsvermögen noch 14% Tocopherolgehalt.

Nach diesen Erfahrungen gingen wir dazu über, das mit Eisen(III)-chlorid einmal oxydierte Tocopherolpräparat nach der Isolierung

---

<sup>1)</sup> J. Biol. Chem. **131**, 410 (1939).

<sup>2)</sup> R. **57**, 1351 (1938).

mit der gleichen Menge Eisen(III)-chlorid ein zweites Mal anzusetzen. Jetzt erhielten wir ein  $\alpha$ -Tocopherol-chinonpräparat, das für Gold-(III)-chloridlösung kein Reduktionsvermögen mehr besass und auch mit Eisen(III)-chlorid-Dipyridyl keine Rotfärbung gab. Diese Verbindung diente zur Prüfung auf Vitamin-E-Wirkung. Ihr Absorptionsspektrum ist in Fig. 1 dargestellt.

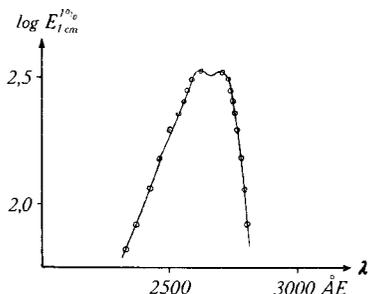


Fig. 1.

Oxydationsprodukt mit  $\text{FeCl}_3$  (in Alkohol).

b) Oxydation von *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol mit Silbernitrat. Die Oxydation von *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol mit Silbernitrat zu  $\alpha$ -Tocopherol-chinon ist von *W. John*<sup>1)</sup> genauer untersucht worden. Wir hielten uns daher an die von ihm empfohlene Vorschrift.

Eine Lösung von 0,57 g  $\alpha$ -Tocopherol in 12 cm<sup>3</sup> reinem Alkohol wurde auf dem Wasserbad auf 50<sup>0</sup> erwärmt. Als die Temperatur erreicht war, trug man unter kräftigem Rühren 1,9 g fein gepulvertes Silbernitrat ein. Die Oxydation begann sofort unter Abscheidung von Silber. Schon nach 10 Minuten nahm die zuerst gelbe Lösung rote Farbe an, ein Zeichen, dass sich rotes Chroman-o-chinon bildete. Nach 40 Minuten unterbrach man die Oxydation, verdünnte mit Wasser und extrahierte die Lösung mehrmals mit Äther. Der rote Ätherextrakt wurde 3mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Da der Rückstand offensichtlich uneinheitlich war, haben wir ihn in Petroläther aufgenommen und in einer Röhre von 60 cm Länge und 1,8 cm Durchmesser an Zinkcarbonat chromatographiert. Waschflüssigkeit: 250 cm<sup>3</sup> Petroläther. Das Chromatogramm zeigte folgendes Bild:

Oberste Schicht	2 cm hoch	graubraune Farbe
2. „	8 „ „	rötliche „
3. „	18 „ „	gelbe „
4. „	10 „ „	farblos

Die einzelnen Schichten wurden mit Chloroform eluiert und ergaben:

<sup>1)</sup> Z. physiol. Ch. **257**, 180 (1939).

Oberste Schicht: wenige Tropfen schwarzbraunes Öl.

2. „ 0,1 g dunkel-rotbraunes Öl; gab bei qualitativer Prüfung mit  $\text{FeCl}_3$  und Dipyridyl nur sehr schwache Rotfärbung.
3. „ 0,4 g rötliches Öl. Dies färbt eine Eisen(III)-chlorid-Dipyridyl-lösung tief rot, enthält somit noch bedeutende Mengen  $\alpha$ -Tocopherol. Absorptionsspektrum Fig. 2.
4. „ enthielt keine Substanz.

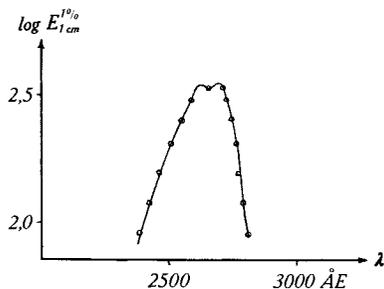


Fig. 2.

Oxydationsprodukt mit  $\text{AgNO}_3$  (in Alkohol).

Die hier geschilderten Verhältnisse zeigen, dass die Oxydation des *d,l*- $\alpha$ -Tocopherols mit Silbernitrat unter den gewählten Bedingungen ein uneinheitliches Oxydationsprodukt ergibt: neben  $\alpha$ -Tocopherol-chinon enthält es merkliche Mengen des roten Chinons und bedeutende Quantitäten unangegriffenes  $\alpha$ -Tocopherol. Da es schwer halten dürfte, die Oxydation des  $\alpha$ -Tocopherols mit Silbernitrat so zu leiten, dass nur  $\alpha$ -Tocopherol-chinon gebildet wird, haben wir auf die Weiterführung dieser Versuche verzichtet und das erhaltene uneinheitliche Oxydationsprodukt auch nicht zur biologischen Prüfung gegeben.

c) Oxydation des *d,l*- $\alpha$ -Tocopherols mit Gold(III)-chlorid. An der früher gegebenen Oxydationsvorschrift<sup>1)</sup> haben wir nichts geändert; nur die Aufarbeitung der Oxydationsflüssigkeit geschieht zweckmässiger in der Weise, dass man sie mit Wasser verdünnt und ausäthert (statt eindampft). Man erhält das  $\alpha$ -Tocopherol-chinon als goldgelbes Öl, vollständig frei von „rotem Chinon“ und von  $\alpha$ -Tocopherol (Prüfung mit Eisen(III)-chlorid-Dipyridyl negativ). Absorptionsspektrum Fig. 3. Das Präparat wurde zur biologischen Prüfung benützt.

Das s. Z. mittels Gold(III)-chlorid dargestellte  $\alpha$ -Tocopherol-chinon ist unseres Erachtens vielleicht das einzige in der Literatur beschriebene Tocopherol-chinon, das einheitlich war. Die Extinktionskoeffizienten der beiden Absorptionsmaxima, die im Spektrum der Verbindung auftreten, liegen etwas höher als diejenigen der auf andere Weise gewonnenen Präparate.

<sup>1)</sup> Helv. 21, 951 (1938).

Die erneute Prüfung der mittels Gold(III)-chlorid und Eisen(III)-chlorid hergestellten Tocopherol-chinonpräparate auf Vitamin-E-Wirkung, die im pharmakologischen Laboratorium der *F. Hoffmann-La Roche & Cie.* ausgeführt worden ist, hat erneut bestätigt, dass

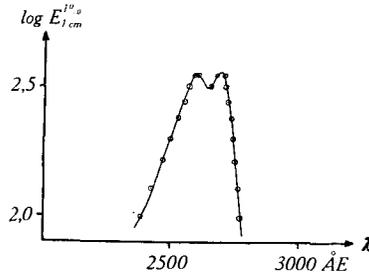


Fig. 3.

Oxydationsprodukt mit  $\text{AuCl}_3$  (in Hexan).

$\alpha$ -Tocopherol-chinon in 25 mg Dosen völlig wirkungslos ist. Über die betreffenden Versuche orientiert das folgende Protokoll:

Präparat	Dosis mg	Anzahl der Tiere	Aborte	Wurf	Wirksamkeit
1) mit $\text{AuCl}_3$ hergestellt .	25	4	4	0	0%
	10	5	5	0	0%
2) mit $\text{FeCl}_3$ hergestellt .	25	5	5	0	0%
	10	4	4	0	0%

Damit erachten wir die Frage nach der Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit des  $\alpha$ -Tocopherol-chinons erledigt. Es scheint nach dem Ergebnis der Versuche auch sehr unwahrscheinlich, dass Tocopherol im tierischen Organismus mit seinem chinoiden Oxydationsprodukt ein Redoxsystem bildet.

Herr *Herbert Rentschler* hat in unserem Laboratorium eine Reihe von Versuchen durchgeführt, um  $\alpha$ -Tocopherol-chinon und das aus 2,5,7,8-Tetramethyl-6-oxychroman dargestellte gelbe Chinon durch gärende Hefe zu reduzieren. Diesen Bemühungen war indessen kein Erfolg beschieden; die eingesetzten Chinone wurden zum grössten Teil unverändert zurückerhalten.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.