

Die nunmehr geklärte Struktur des „Isocarotins“ = Dehydro- β -carotins erlaubt, sich auch gewisse Vorstellungen über die vermutliche Konstitution des β -Carotin-tetraiodids und die Reaktion, die von diesem zum Dehydro- β -carotin führt, zu machen. Man darf vielleicht annehmen, dass die Jodanlagerung an β -Carotin an den Enden des konjugierten Systems der Doppelbindungen erfolgt und im Sinn der *Pfeiffer-Wizinger*'schen Theorie zunächst zu einem Halogenosalz führt, das 4 Jodatome enthält und obenstehender Formel entspricht. Hierauf tritt unter der Einwirkung des Acetons Abspaltung von Jodwasserstoff (und Jod) ein, wodurch das Dehydrierungsprodukt „Isocarotin“ bzw. Dehydro- β -carotin gebildet wird.

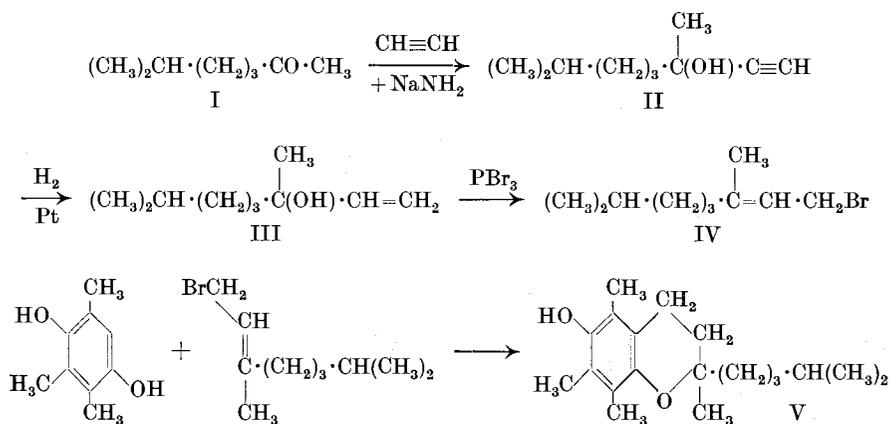
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

73. Über ein weiteres niederes Homologe des α -Tocopherols

von P. Karrer und K. S. Yap.

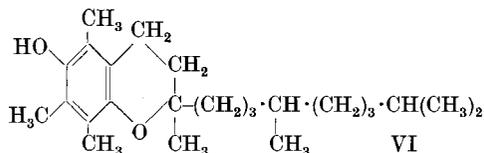
(3. V. 40.)

Zwecks weiterer Abklärung der Frage, welche Bedingungen in bezug auf die Konstitution Tocopherol-ähnlicher Verbindungen erfüllt sein müssen, damit sichere Vitamin-E-Wirkung auftritt, haben wir das 2,5,7,8-Tetramethyl-2-[2⁴-metho-pentyl]-6-oxy-chroman (Formel V) auf folgendem Weg synthetisiert:



Das neue Oxychromanderivat bildet ein sehr gut krystallisiertes Allophanat vom Smp. 201°. Vom *d,l*- α -Tocopherol unterscheidet es

sich konstitutionell darin, dass die lange aliphatische Seitenkette um zwei Isoprenreste verkürzt ist. Das Zwischenglied, das 2,5,7,8-



Tetramethyl-2-[4',8'-dimethyl-nonyl]-6-oxy-chroman (VI) (Seitenkette um einen Isoprenrest verkürzt) war früher schon von dem einen von uns mit *K. A. Jensen*¹⁾ dargestellt worden. Jene Verbindung zeigte in 20 mg-Dosen keine Vitamin-E-Wirkung. Auch das jetzt synthetisierte 2,5,7,8-Tetramethyl-2-[2⁴-metho-pentyl]-6-oxy-chroman (V) war in 40 mg-Dosen völlig wirkungslos. Dies bestätigt erneut die Bedeutung des Phytolrestes im Tocopherol für die Vitamin-E-Wirkung.

H. M. Evans, O. H. Emerson, G. A. Emerson, L. I. Smith, H. E. Ungnade, W. W. Prichard, F. L. Austin, H. H. Hoehn, I. W. Opie und *W. Wawzonek*²⁾, die eine grosse Zahl von Chroman-, Cumaran-, Cumarin-, Cumaron-Derivaten, von o-Allyl-phenolen, Chinonen, Hydrochinonen, Alkoholen und Phenolestern auf Vitamin-E-Wirkung prüften, fanden vereinzelte dieser Verbindungen aktiv, meistens allerdings erst in Dosen von 100 mg; diese sind somit ca. 50 mal grösser als die von α -Tocopherol benötigten, und es scheint, dass sich die Wirkung auch nur bei einzelnen der Versuchstiere äusserte. Unter diesen, in 100 mg Dosen wirksamen Stoffen wird das 2,2-Diäthyl-chroman aufgeführt und daran die Schlussfolgerung geknüpft, dass die Struktur der aliphatischen Seitenkette des Tocopherols nicht von so grossem Einfluss auf die Vitamin-E-Wirkung sein könne, wie dies von dem Einen von uns mit *Jensen*¹⁾ angenommen worden war. In dieser letzteren Arbeit hatten wir gezeigt, dass das 2,5,7,8-Tetramethyl-2-[4',8'-dimethyl-nonyl]-6-oxy-chroman, das sich vom α -Tocopherol nur durch den Mindergehalt eines Isoprenrestes in der Seitenkette unterscheidet, in 20 mg-Dosen inaktiv ist; grössere Dosen waren nicht geprüft worden. Wir können daher in der Feststellung von *Evans* und Mitarbeitern, die ihre Verbindung erst in 100 mg-Dosen aktiv fanden, keinen Gegensatz zu unseren eigenen Angaben sehen. Unsere damalige Schlussfolgerung,

„dass die Vitamin E-Wirkung der Tocopherole wesentlich von der Struktur der Seitenkette abhängt und dass die bisher durchgeführten Modifikationen der Seitenkette zu Präparaten führten, die in 10mal grösseren Dosen als α -Tocopherol noch keinerlei Wirkung zeigten“,

¹⁾ *P. Karrer* und *K. A. Jensen*, *Helv.* **21**, 1622 (1938).

²⁾ *J. Org. Chem.* **4**, 376 (1939).

besteht auch heute noch zu Recht und ist weder durch die Arbeiten von *Evans* und Mitarbeitern noch durch andere Veröffentlichungen überholt worden.

Eine andere Frage ist es, ob man Präparate, die erst in 100 mg-Dosen bei Ratten bisweilen die Resorption der Jungtiere verhindern, noch als vollwertige Vitamin-E-Präparate ansehen darf. Darüber könnte wohl nur ein sehr genauer pharmakologischer Vergleich dieser Verbindungen und des Tocopherols entscheiden. Oft liegen 100 mg-Dosen schon recht nahe den toxischen Mengen.

Der chemischen Fabrik *F. Hoffmann-La Roche & Co.* in Basel danken wir bestens für die biologische Prüfung des Präparates.

Experimenteller Teil.

3,7-Dimethyl-3-oxy-octin-1 (Formel II).

Das als Ausgangsmaterial dienende Methyl-heptanon (I) wurde durch katalytische Reduktion von Methyl-heptanon mit Platin und Wasserstoff dargestellt. Sdp._{12 mm} 51—53°.

Zwecks Anlagerung von Acetylen überschichtet man 15 g pulverisiertes Natriumamid mit 200 cm³ trockenem Äther, leitet durch die gekühlte Flüssigkeit Acetylen und tropft dazu innerhalb 4 Stunden unter Rührung 20 g Methyl-heptanon. Man fährt nachher mit der Zuleitung des Acetylens und Rührens während einer Stunde fort, giesst hierauf die Lösung vorsichtig unter starker Kühlung in verdünnte Essigsäure, trennt die Ätherschicht ab und wäscht sie mehrmals mit Sodalösung und hierauf mit Wasser aus. Der Rückstand des getrockneten Ätherextraktes liefert bei der Destillation das unter 12 mm Druck bei 74—80° destillierende 3,7-Dimethyl-3-oxy-octin-1. Ausbeute 14 g.

3,7-Dimethyl-3-oxy-octen-1 (Formel III).

Die Darstellung erfolgt aus der vorbeschriebenen Acetylenverbindung durch partielle Reduktion mit Platin und Wasserstoff in absolutem Alkohol. Sdp._{12 mm} 71—75°.

1-Brom-3,7-dimethyl-octen-(2) (Formel IV).

8 g 3,7-Dimethyl-3-oxy-octen-1 wurden mit 100 cm³ trockenem Petroläther verdünnt, die Lösung in einem Dreihalskolben auf -10 bis -15° abgekühlt und dazu eine Lösung von 16 g Phosphortribromid in 50 cm³ Petroläther innerhalb einer Stunde unter Rühren langsam zugetropft (Temperatur stets unter -5°, den einen Tubus des Kolbens mit Rückflusskühler versehen). Während der ganzen Operation und beim Stehen des Reaktionsgemisches über Nacht leitete man einen trockenen Kohlendioxidstrom durch das Gefäss. Am nächsten Morgen war die Temperatur der Mischung auf +15° gestiegen. Die Lösung wurde noch eine Stunde gerührt, dann auf Eis

gegossen und die Flüssigkeit mehrmals mit Äther ausgezogen. Den Ätherauszug wusch man mit kalter n. Sodalösung, dann mit Wasser, n. Salzsäure und wieder mit Wasser, wobei die Waschlösungen fortlaufend mit Äther ausgeschüttelt wurden. Hierauf trocknete man den Ätherextrakt über Natriumsulfat und destillierte das Lösungsmittel im Vakuum ab.

Das 1-Brom-3,7-dimethyl-octen-2 blieb als bräunliche Flüssigkeit zurück und wurde ohne weitere Reinigung zu der folgenden Kondensation angewandt.

2,5,7,8-Tetramethyl-2-[2⁴-metho-pentyl]-6-oxy-chroman
(Formel V).

9,5 g des vorbeschriebenen Bromids, 6,0 g Trimethyl-hydrochinon, gelöst in 125 cm³ trockenem Benzol und 3 g wasserfreies Zinkchlorid wurden während 3 Stunden im Stickstoffstrom am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Nach dem Abflauen der Bromwasserstoffentwicklung zersetzte man das Reaktionsgemisch mit Wasser, schüttelte mit Benzol aus und trennte die Benzolschicht ab. Beim Einengen der mit Natriumsulfat getrockneten Lösung schied sich nicht umgesetztes Trimethyl-hydrochinon ab, das man abfiltrierte. Es ist zweckmässig, den Rest des vorhandenen Trimethyl-hydrochinons durch Ausschütteln der Benzollösung mit Natronlauge zu entfernen. Aus dem Benzolextrakt wird hierauf das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand an Aluminiumoxyd chromatographiert (Petroläther als Lösungs- und Waschflüssigkeit). Die Mittelschicht (Hauptschicht) des Chromatogramms enthält das entstandene Oxychroman. Wir haben diese Fraktion, ein bräunliches Öl, in Benzollösung mit Cyanursäure behandelt und so das gut krystallisierende Allophanat des 2,5,7,8-Tetramethyl-2-[2⁴-metho-pentyl]-6-oxy-chromans gewonnen. Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol schmolz das Allophanat bei 201⁰.

C ₂₁ H ₃₂ O ₃ N ₂	Ber. C 67,02	H 8,51%
	Gef. „ 66,88	„ 8,55%

Das aus dem Allophanat durch Verseifung unter Stickstoff mit 5-proz. alkoholischer Kalilauge gewonnene 2,5,7,8-Tetramethyl-2-[2⁴-metho-pentyl]-6-oxy-chroman blieb bei Zimmertemperatur zunächst ölig, krystallisierte aber nach einigem Stehen vollkommen durch. Es reduziert alkoholische Silbernitratlösung beim Erhitzen stark.

C ₁₉ H ₃₀ O ₂	Ber. C 78,5	H 10,20%
	Gef. „ 78,1	„ 10,24%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.