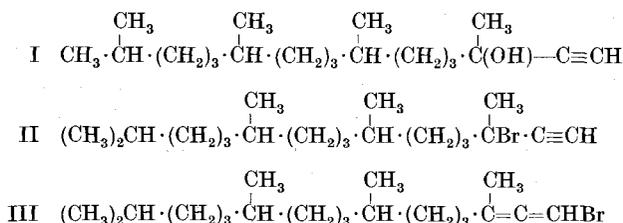


**130. Ein ungesättigtes Derivat der Tocopherolreihe
(*d, l*-3, 4-Dehydro- α -tocopherol?)**

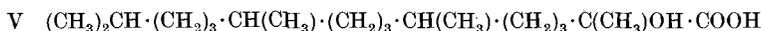
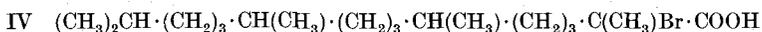
von P. Karrer, R. G. Legler und G. Schwab.

(2. IX. 40.)

Bei der Einwirkung von Phosphortribromid auf 3,7,11,15-Tetramethyl-hexadecin-(1)-ol-(3)¹⁾ (Formel I) erhält man ein Bromid, das wahrscheinlich eine Mischung der Verbindungen II (3-Brom-3,7,11,15-tetramethyl-hexadecin-(1)) und III (1-Brom-3,7,11,15-tetramethyl-hexadecadien-(1,2)) ist.



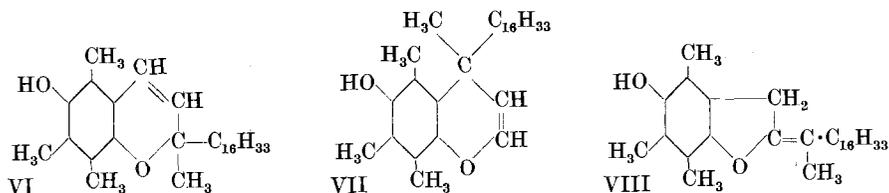
Nach den bisherigen Feststellungen scheint das Bromid II stark zu überwiegen, denn man gewinnt beim Abbau des Bromierungsproduktes durch Ozon hauptsächlich Säuren und nur sehr geringe Mengen Keton. Der saure Anteil ist ebenfalls nicht einheitlich, sondern besteht aus der bromhaltigen Säure IV und der Oxysäure V



Das rohe Bromid (Mischung von II und III) reagiert mit Trimethylhydrochinon in Petroläther oder Benzol bei Gegenwart von etwas Zinkchlorid heftig unter starker Entwicklung von Bromwasserstoff und Bräunung der Reaktionsmasse. Äusserlich sind die Erscheinungen ähnlich wie bei der bekannten *d, l*- α -Tocopherolsynthese aus Trimethylhydrochinon, Phytlylbromid und Zinkchlorid²⁾. Aus dem Reaktionsgemisch lässt sich als gut krystallisiertes Allophanat vom Smp. 163°, jedoch nur in geringer Menge, eine Verbindung isolieren, welche 2 H-Atome weniger als *d, l*- α -Tocopherol besitzt. Für dieses Reaktionsprodukt kommen zunächst 3 verschiedene Formulierungen in Frage, welche durch die Strukturbilder VI bis VIII dargestellt werden:

¹⁾ F. Gottwalt Fischer, A. **464**, 69 (1928); **475**, 195 (1929); P. Karrer und B. H. Ringier, Helv. **22**, 610 (1939).

²⁾ P. Karrer, H. Fritzsche, B. H. Ringier, H. Salomon, Helv. **21**, 520, 820 (1938).



Wie wir erwähnten, ist die Ausbeute an krystallisiertem Allophanat gering (aus 7 g Bromid und 1,7 g Trimethyl-hydrochinon höchstens 0,3 bis 0,5 g). Die Umsetzung verläuft also keineswegs einheitlich und ist von Nebenreaktionen begleitet. Die schwierige Zugänglichkeit des krystallisierten Reaktionsproduktes hat dessen oxydativen Abbau bisher nicht erlaubt und so sind wir für die Beurteilung seiner Konstitution vorläufig auf einige andere Versuchsergebnisse angewiesen, die nicht ganz so eindeutig wie der oxydative Abbau sind.

Das Absorptionsspektrum des krystallisierten Allophanats vom Smp. 163° zeigt ein Maximum, das nach Lage und Höhe mit dem Maximum des α -Tocopherol-allophanats zusammenfällt. (Bei diesem Anlass wurde übrigens festgestellt, dass die charakteristische Absorptionsbande des α -Tocopherol-allophanats und uneres Allophanats vom Smp. 163° eine Feinstruktur mit zwei Maxima (287 m μ und 278 m μ) aufweist. Lösungsmittel Äthylalkohol.) Dagegen ist das Absorptionsminimum des neuen Allophanats, obwohl in der Lage ähnlich demjenigen des *d,l*- α -Tocopherol-allophanats, erheblich weniger tief als bei letzterem.

Bei der katalytischen Reduktion mit Platin als Katalysator nahm das Allophanat unseres ungesättigten Kondensationsproduktes schnell 1 Mol Wasserstoff auf. Dabei entstand eine Verbindung, die im Schmelzpunkt (172°) und Mischschmelzpunkt mit dem Allophanat des *d,l*- α -Tocopherols übereinstimmte. Auch das Absorptionsspektrum ist demjenigen des *d,l*- α -Tocopherols sehr ähnlich: die Maxima fallen praktisch zusammen, dagegen ist das Absorptionsminimum des *d,l*- α -Tocopherol-allophanats wiederum etwas tiefer als dasjenige des Reduktionsproduktes. Dieser einzige bisher festgestellte Unterschied zwischen den beiden Verbindungen könnte entweder durch eine Verunreinigung der neuen Verbindung oder durch eine vom α -Tocopherol verschiedene Konstitution bedingt sein. Daher sollen noch die für das neue Kondensationsprodukt ebenfalls in Betracht gezogenen Formeln VII und VIII diskutiert werden.

Die Cumaranformel VIII ist deswegen wenig wahrscheinlich, weil nach früheren Erfahrungen¹⁾ die Spektren der Allophanate von Oxy-cumaranverbindungen durch höhere Extinktionskoeffizienten als diejenigen ähnlich konstituierter Oxy-chroman-allophanate aus-

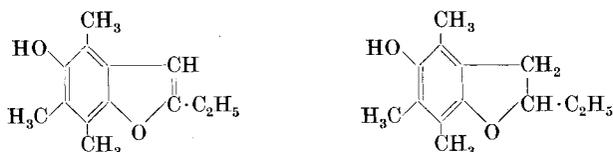
¹⁾ W. John, E. Dietzel, W. Emte, Z. physiol. Ch. **257**, 173 (1939); P. Karrer, B. Escher, H. Rentschler, Helv. **22**, 1287 (1939).

gezeichnet sind. Dass ein solcher Unterschied zwischen *d,l*- α -Tocopherol-allophanat und dem neuen Allophanat vom Smp. 163^o sowie seinem Reduktionsprodukt nicht besteht, ist schon erwähnt worden.

Formel VII können wir für das neue Kondensationsprodukt vorläufig nicht ganz ausschliessen; nur der oxydative Abbau der Verbindung würde zwischen den Strukturformeln VI und VII eine eindeutige Entscheidung erlauben. Zu Gunsten des Strukturbildes VI spricht noch besonders stark der Umstand, dass das ungesättigte „Tocol“ fast gleich hohe Vitamin-E-Wirkung wie α -Tocopherol besitzt. (Die Grenze der Wirksamkeit liegt bei 6 mg.) Eine solche starke biologische Wirkung ist von einer Verbindung der Struktur VII, die sich konstitutionell vom Tocopherol wesentlich unterscheidet, kaum zu erwarten.

So halten wir es für wahrscheinlich, dass in der neuen tocopherol-ähnlichen, ungesättigten Verbindung das *d,l*-3,4-Dehydro- α -tocopherol (Formel VI) vorliegt. Von Interesse ist die Feststellung, dass ein „Tocol“ mit Chromenring ebenso starke Vitamin-E-Wirkung wie das den Chromanring enthaltende α -Tocopherol besitzt.

d,l-3,4-Dehydro- α -tocopherol (Formel VI) weist im heterocyclischen Ring eine Doppelbindung auf, die mit denjenigen des Benzolkerns konjugiert ist. Man musste daher mit der Möglichkeit rechnen, dass eine Verbindung dieser Struktur langwelliger als *d,l*- α -Tocopherol absorbiert. Um den Einfluss einer solchen Doppelbindung auf das Absorptionsspektrum kennen zu lernen, haben wir von einem Paar ähnlich gebauter Substanzen, dem 2-Äthyl-4,6,7-trimethyl-5-oxycumaron¹⁾ und dem 2-Äthyl-4,6,7-trimethyl-5-oxycumaran¹⁾ Absorptionsspektren aufgenommen:



Wie die Figur 1 erkennen lässt, liegt das Absorptionsmaximum des Cumaronderivates kaum langwelliger als dasjenige der Cumaranverbindung, dagegen ist bei ersterem, d. h. bei der ungesättigten Verbindung, auch hier das Absorptionsminimum bedeutend weniger tief und zeigt Rotverschiebung. Die Unterschiede der beiden Spektren sind also ganz analog wie zwischen den Spektren von α -Tocopherol-allophanat und dem Allophanat der in dieser Mitteilung beschriebenen Chromenverbindung. Wir glauben daher, dass die übereinstimmende Lage der Absorptionsmaxima in den Spektren des α -Tocopherol-allophanats und des ungesättigten Allophanats vom Smp. 163^o mit

¹⁾ Darstellung: P. Karrer, R. Escher, H. Rentschler, Helv. 22, 1287 (1939).

der für letztere Verbindung diskutierten Formel des *d,l*-3,4-Dehydro- α -tocopherol's nicht unvereinbar ist.

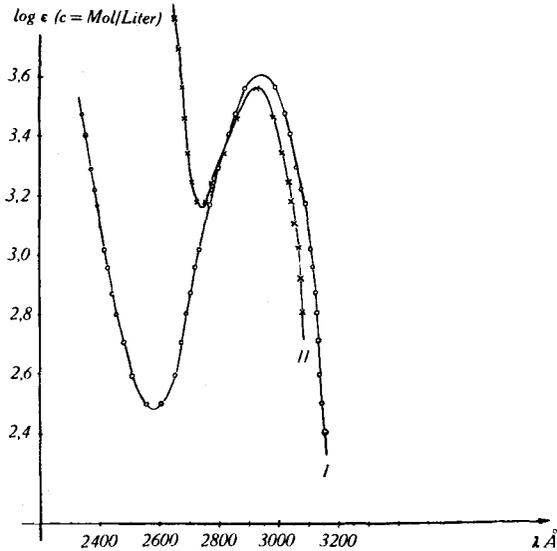


Fig. 1.

I = 2-Äthyl-4,6,7-trimethyl-5-oxycumaran
 II = 2-Äthyl-4,6,7-trimethyl-5-oxycumaron
 Lösungsmittel Äthylalkohol.

Experimenteller Teil.

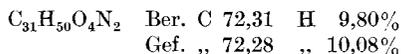
Darstellung des Bromids aus 3,7,11,15-Tetramethyl-hexadecin-(1)-ol-(3).

10 g 3,7,11,15-Tetramethyl-hexadecin-(1)-ol-(3) (Formel I) werden in 20 cm³ trockenem Petroläther gelöst. Zu der auf -15° gekühlten Flüssigkeit tropft man unter Rühren eine Lösung von 10 g Phosphortribromid in 10 cm³ absolutem Petroläther. Durch das Reaktionsgefäß wird ein trockener Strom von Kohlendioxyd geleitet; die Temperatur bleibt zunächst unter -5°. Das Reaktionsgemisch bleibt nun ca. 12 Stunden stehen, wobei es sich auf Zimmertemperatur erwärmt. Hierauf giesst man es auf Wasser, zieht mit Äther aus, wäscht den Ätherextrakt nacheinander mit n. Sodalösung, n. Salzsäure und Wasser, wobei allfällig auftretende Emulsionen durch Alkoholzusatz zerstört werden. Nach dem Trocknen des Ätherextraktes mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt das Bromid als fast farbloses Öl zurück. Für die Umsetzungen wird es ohne weitere Reinigung verwendet, da es sich selbst bei der Destillation im Vakuum teilweise zersetzt.

d, l-3, 4-Dehydro- α -tocopherol (?).

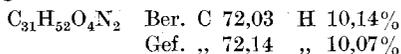
7,5 g des vorbeschriebenen Bromids werden mit 1,7 g Trimethylhydrochinon und 2 g wasserfreiem Zinkchlorid in 50 cm³ trockenem Petroläther vom Sdp. 60—80° eine Stunde auf dem Wasserbad am Rückflusskühler erwärmt. Unter starker Bromwasserstoffentwicklung setzt die Reaktion ein und das Trimethylhydrochinon geht in Lösung. Man gießt die Reaktionsmasse auf Eis, zieht mit Äther aus, trocknet die Ätherlösung und verdampft das Lösungsmittel.

Der Rückstand wird zur Vorreinigung aus Petrolätherlösung an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Eluate der Mittelschichten (Elutionsmittel Mischung von 1 Teil Äther mit 2 Teilen Methanol) ergeben bei der Verarbeitung auf Allophanat (Sättigung der Benzollösung mit Cyansäure, 10 Tage Aufbewahren, Abfiltrieren der ausgeschiedenen Cyanursäure und Verdampfen des Lösungsmittels) das *d, l*-3, 4-Dehydro- α -tocopherol-allophanat, das aus Alkohol leicht krystallisiert. Als Lösungsmittel zum Umkrystallisieren eignet sich auch Aceton, in dem die Verbindung aber etwas leichter löslich ist. Smp. 163°.



Die Ausbeute an krystallisiertem Allophanat betrug in verschiedenen Ansätzen gleicher Art nie über 0,5 g.

Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin und Wasserstoff in Alkohol nahm die Verbindung schnell 1 Mol H₂ auf. Die Aufarbeitung der Reduktionslösung führte zu einem Allophanat, das nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol den Smp. 172° besass und die Mischung mit *d, l*- α -Tocopherol-allophanat wies keine Schmelzpunktserniedrigung auf.



Durch Verseifung mit n. alkoholischer Kalilauge während 1 Stunde bei 80° gewinnt man aus *d, l*-3, 4-Dehydro- α -tocopherol-allophanat das *d, l*-3, 4-Dehydro- α -tocopherol als viscoses Öl, das ähnliche Eigenschaften wie α -Tocopherol besitzt. Es reduziert alkoholische Silbernitratlösung, besonders leicht in der Wärme.

In Versuchen, denen die Absicht der Verbesserung der Ausbeute an *d, l*-3, 4-Dehydro- α -tocopherol zugrunde lag, haben wir die Vorreinigung des rohen Kondensationsproduktes statt auf chromatographischem Weg über das Acetat ausgeführt. Das rohe Kondensationsprodukt wurde mit Essigsäure-anhydrid in Pyridin acetyliert und hierauf einer Destillation im Hochvakuum unterworfen. Die über 170° bei 0,01 mm Druck überdestillierenden Anteile haben wir hierauf wieder alkalisch verseift und aus dem Verseifungsprodukt das Allophanat dargestellt. Die Ausbeute fiel indessen nicht besser aus.

Auch Versuche, 3,4-Dehydro- α -tocopherol durch Erhitzen von 1,5 Teilen Trimethyl-hydrochinon, 2,9 Teilen 3,7,11,15-Tetramethylhexadecin-(1)-ol-(3) (Formel I) und 0,5 Teilen Zinkchlorid im Bombenrohr auf 175° herzustellen, befriedigten in der Ausbeute nicht, wenn auch das Allophanat des 3,4-Dehydro- α -tocopherols dabei in geringer Menge erhalten wurde.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

131. *d,l*- α -Tocopherol-phosphorsäure-ester

von P. Karrer und G. Bussmann.

(2. IX. 40.)

Von den zahlreichen, früher hergestellten Estern des *d,l*- α -Tocopherols¹⁾ hatten die meisten sehr gute Vitamin-E-Wirkung gezeigt. Aus verschiedenen Gründen schien uns auch der Phosphorsäure-ester des *d,l*- α -Tocopherols von Interesse zu sein. Er lässt sich ohne Schwierigkeiten durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf das in Pyridin gelöste *d,l*- α -Tocopherol herstellen. Sein in Wasser leicht lösliches Natriumsalz bildet schäumende, seifenähnliche Lösungen.

Bemerkenswert ist die schwere Verseifbarkeit des *d,l*- α -Tocopherol-phosphorsäure-esters, die wohl auf die Besetzung der beiden ortho-Stellungen der veresterten Hydroxylgruppe durch Methylseitenketten zurückzuführen ist. Durch Kochen mit n.alkoholisch-wässriger Natronlauge wurde der Ester in 1/2 Stunde nur zu 10%, in 1 Stunde zu 19%, in 2 Stunden zu ca. 40% verseift. Es war daher überraschend, dass der *d,l*- α -Tocopherol-phosphorsäure-ester bzw. sein Natriumsalz ungefähr gleich starke, bei parenteraler Verabreichung sogar bessere Vitamin-E-Wirkung wie *d,l*- α -Tocopherol selbst besitzt. Die biologische Prüfung geschah einerseits bei Hrn. Prof. H. v. Euler (Stockholm), andererseits im pharmakologischen Laboratorium von F. Hoffmann-La Roche & Co., A.G. (Basel). Wir danken auch an dieser Stelle für die Ausführung der Tierversuche bestens.

Für die nächstliegende Annahme, dass der *d,l*- α -Tocopherol-phosphorsäure-ester im tierischen Organismus durch Phosphatasen verseift wird, konnte bisher keine Stütze gefunden werden. Wir haben ihn, bzw. sein Natriumsalz, in vitro der Einwirkung von Nierenphosphatase²⁾, Serumphosphatase³⁾ und Hefephosphatase⁴⁾ ausge-

1) V. Demole, O. Isler, B. H. Ringier, H. Salomon, P. Karrer, Helv. **22**, 65 (1938).

2) Dargestellt nach E. Bamann und E. Riedel, Z. physiol. Ch. **229**, 125 (1940).

3) Aus Rinderblut.

4) Dargestellt nach H. und E. Albers, Z. physiol. Ch. **235**, 47 (1935).