

## 266. Zur Synthese und Vitamin-E-Wirksamkeit von Tocopheraminen und ihren N-Alkyl-Derivaten

von U. Schwieter, R. Tamm, H. Weiser und O. Wiss

(3. IX. 66)

Im Gegensatz zu anderen Vitaminen ist die biologische Wirkung des Vitamins E nicht streng strukturgebunden. Neben dem *d*- $\alpha$ -Tocopherol<sup>1)</sup> besitzen auch seine stereoisomeren Formen und einzelne Analoge, z. B. das  $\beta$ -Tocopherol, erhebliche Vitamin-E-Wirksamkeit. Auch gewisse Antioxydantien mit fehlender Strukturverwandtschaft zu den Tocopherolen sind, zumindest partiell, biologisch aktiv, wenn sie in hohen Dosierungen verabreicht werden. Es schien deshalb von Interesse, einige Stickstoffanaloge der Tocopherole, die sog. Tocopheramine und ihre N-Alkyl-Derivate, herzustellen und auf ihre biologische Wirksamkeit zu prüfen.

### Experimenteller Teil

**I. Herstellung von Tocopheraminen und ihren Derivaten** (Formel I, Tab. 1). – 1. *Tocopheramine* (I: R, R', R'' = H oder CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = H). Stickstoffanaloge der Tocopherole und ihre Acyl-Derivate wurden bereits früher als Zwischenprodukte bei der Synthese von  $\alpha$ -Tocopherol hergestellt [3].

Für die vorliegenden Untersuchungen wurden die als Ausgangsmaterial verwendeten primären Amine und Amide durch Kuppeln der entsprechend methyl-substituierten Phenole (1,85 Mol) in der *para*-Stellung mit dem Diazoniumsalz der Sulfanilsäure und anschließende Reduktion mit Natriumdithionit (5–6 Mol) bei 75° in 25-proz. Natronlauge hergestellt. Die entsprechenden Hydrochloride wurden dann durch dreistündiges Kochen unter Rückfluss mit Natriumformiat (1,1 Mol) in Ameisensäure acyliert.

Die Formylaminophenole wurden anschliessend durch 22-stdg. Erhitzen auf 135° unter Stickstoff und in Ameisensäure als Lösungsmittel mit Isophytol (6,7 Mol) zu den N-Formyl-6-amino-chromanen kondensiert. Die rohen 6-Aminochromane wurden nach vierstündiger Hydrolyse unter Rückfluss erhalten und mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Die physikalischen Daten sind in Tabelle 1 enthalten.

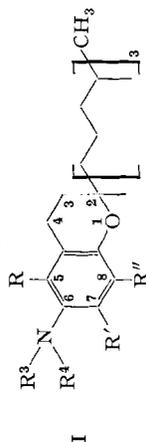
2. *N-Alkyltocopheramine* (I: R, R', R'' = H oder CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> = Alkyl, R<sup>4</sup> = Alkyl oder H). Diese neuen Monoalkyl-Derivate der Tocopheramine wurden durch Acylierung der primären 6-Aminochromane und nachfolgende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten.

a) *N-Methyltocopheramine* (I: R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = H) wurden durch Reduktion der N-Formyl-6-aminochromane (0,07 Mol) mit Lithiumaluminiumhydrid (6 g) in absolutem Tetrahydrofuran (100 ml) unter Rückfluss während 5 Std. hergestellt. Das gekühlte Gemisch wurde sorgfältig mit Methanol versetzt, auf 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> von 0° gegossen und mit Äther extrahiert. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert und im Hochvakuum destilliert.

b) *N-Äthyltocopheramine* (I: R<sup>3</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>4</sup> = H) wurden durch Acetylierung der primären 6-Aminochromane (0,04 Mol) in Essigsäureanhydrid (30 ml), Eisessig (30 ml) und Zinkpulver (0,3 g) unter einstuündigem Erhitzen auf 100° und nachfolgende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (2,5 g) hergestellt.

<sup>1)</sup> Unter *d*- $\alpha$ -Tocopherol verstehen wir das natürlich vorkommende, dem die (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- $\alpha$ -Tocopherol-Konfiguration zukommt [1].

*d*,*l*-Tocopherole wie alle hier beschriebenen Tocopheramine haben die (2*RS*, 4'*RS*, 8'*RS*)-Konfiguration [2].

Tabelle 1. *Physikochemische Eigenschaften der hergestellten Tocopheramine*

Verbindung	Struktur	Summen- formel	Sdp.	UV.-Absorption (in Äthanol) max.	Brechungs- index $\frac{1}{E \cdot 1 \text{ cm}}$
Tocopheramine					
$\alpha$ -Tocopheramin	$R = R' = R'' = \text{CH}_3; R^3 = R^4 = \text{H}$	$\text{C}_{28}\text{H}_{51}\text{ON}$	214–218°/0,015 Torr	280 nm	$n_D^{20} = 1,5110$
$\beta$ -Tocopheramin	$R = R'' = \text{CH}_3; R' = R^3 = R^4 = \text{H}$	$\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{ON}$	207–210°/0,03 Torr	234 nm 300 nm	$n_D^{21} = 1,5088$
$\gamma$ -Tocopheramin	$R' = R'' = \text{CH}_3; R = R^3 = R^4 = \text{H}$	$\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{ON}$	200–203°/0,01 Torr	301 nm	$n_D^{25,5} = 1,5107$
$\delta$ -Tocopheramin	$R'' = \text{CH}_3; R = R' = R^3 = R^4 = \text{H}$	$\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{ON}$	186–190°/0,007 Torr	236 nm 303 nm	$n_D^{22} = 1,5085$
$\zeta_2$ -Tocopheramin (5,7-Dimethyltocamin)	$R = R' = \text{CH}_3; R'' = R^3 = R^4 = \text{H}$	$\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{ON}$	209–211°/0,08 Torr	233 nm	$n_D^{26} = 1,5083$
«Tocamin» (6-Amino-2-methyl-2-(4,8,12-trimethyl-tridecyl)-chroman)	$R = R' = R'' = R^3 = R^4 = \text{H}$	$\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{ON}$	204–208°/0,04 Torr	300 nm 304 nm	$n_D^{24} = 1,5110$
N-Alkyl-tocopheramine					
N-Methyl- $\alpha$ -tocopheramin	$R = R' = R'' = R^3 = \text{CH}_3; R^4 = \text{H}$	$\text{C}_{30}\text{H}_{53}\text{ON}$	200–202°/0,06 Torr	290 nm	$n_D^{22} = 1,5090$
N-Methyl- $\beta$ -tocopheramin	$R = R'' = R^3 = \text{CH}_3; R' = R^4 = \text{H}$	$\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{ON}$	210–213°/0,03 Torr	239 nm 304 nm	$n_D^{23} = 1,5092$
N-Methyl- $\gamma$ -tocopheramin	$R' = R'' = R^3 = \text{CH}_3; R = R^4 = \text{H}$	$\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{ON}$	190–195°/0,01 Torr	238 nm 306 nm	$n_D^{22} = 1,5083$
N-Methyl- $\delta$ -tocopheramin	$R'' = R^3 = \text{CH}_3; R = R' = R^4 = \text{H}$	$\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{ON}$	189–190°/0,005 Torr	242 nm 309 nm	$n_D^{22,5} = 1,5106$
N-Methyl- $\zeta_2$ -tocopheramin (N,5,7-Trimethyltocamin)	$R = R' = R^3 = \text{CH}_3; R'' = R^4 = \text{H}$	$\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{ON}$	195–200°/0,08 Torr	236 nm 292 nm	$n_D^{23,5} = 1,5038$
N-Äthyl- $\alpha$ -tocopheramin	$R = R' = R'' = \text{CH}_3; R^3 = R^4 = \text{H}$	$\text{C}_{31}\text{H}_{55}\text{ON}$	211–214°/0,01 Torr	291 nm	$n_D^{24,5} = 1,5056$
N-Äthyl- $\gamma$ -tocopheramin	$R' = R'' = \text{CH}_3; R^3 = \text{C}_2\text{H}_5; R = R^4 = \text{H}$	$\text{C}_{30}\text{H}_{53}\text{ON}$	195–197°/0,005 Torr	238 nm 305 nm	$n_D^{22,5} = 1,5083$
N,N-Dimethyl- $\alpha$ -tocopheramin	$R = R' = R'' = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$	$\text{C}_{31}\text{H}_{55}\text{ON}$	200–205°/0,02 Torr	288 nm	$n_D^{23} = 1,5015$
N,N-Dimethyl- $\delta$ -tocopheramin	$R'' = R^3 = R^4 = \text{CH}_3; R = R' = \text{H}$	$\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{ON}$	193–195°/0,05 Torr	244 nm 290 nm	$n_D^{22} = 1,5060$
N,N-Dimethyl- $\gamma$ -tocopheramin	$R' = R'' = R^3 = R^4 = \text{CH}_3; R = \text{H}$	$\text{C}_{30}\text{H}_{53}\text{ON}$	183–186°/0,03 Torr	293 nm	$n_D^{23} = 1,5020$

c) *N,N*-Dimethyltocopheramine (I:  $R^3 = CH_3$ ,  $R^4 = CH_3$ ) wurden durch Methylierung der primären 6-Aminochromane (0,023 Mol) mit 40-proz. Formaldehyd (6 g) in absoluter Ameisensäure (9 g) durch 16stdg. Erhitzen unter Rückfluss erhalten. Das Gemisch wurde in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt im Hochvakuum destilliert.

**II. Bestimmung der Vitamin-E-Wirksamkeit.** – Zur Ermittlung der biologischen Wirksamkeit wurde einerseits der Hämolysetest nach FRIEDMAN *et al.* [4] und andererseits der Fertilitätstest an Ratten verwendet. Man weiss, dass im allgemeinen eine gute Korrelation zwischen diesen beiden Testen besteht.

In einer ersten orientierenden Versuchsreihe wurden die Substanzen im Hämolysetest eingesetzt, um diejenigen zu ermitteln, die eine Aktivität von mindestens 80% des *d,l*- $\alpha$ -Tocopherols aufweisen. Die so wirksamen und ein Teil der unwirksamen Substanzen wurden genauer geprüft.

Für den Hämolysetest wurden 150 g schwere weibliche Ratten in Drahtkäfigen gehalten und mit einer Vitamin-E-Mangeldiät folgender Zusammensetzung ernährt: 49% Rohrzucker, 25% Casein, 10% Trockenhefe, 5% Schmalz, 5% Cocosfett (PURA), 5% Mineralstoffmischung, 1% Vitaminmischung. Mineralstoffmischung: 5,00% Natriumchlorid, 35,00% Calciumlactat, 15,00% Tricalciumphosphat, 3,21% Eisen(III)-citrat, 0,09% Kaliumjodid, 0,03% Kupfersulfat, 5,50% Magnesiumsulfat, 26,527% sec. Kaliumphosphat, 9,60% sec. Natriumphosphat, 0,02% Zinkcarbonat, 0,02% Mangansulfat, 0,003% Natriumfluorid. Vitaminmischung: pro kg Diät 2 g Cholinchlorid, 0,1 mg Biotin, 0,1 mg Folsäure, 10,0 mg Thiamin, 10,0 mg Riboflavin, 10,0 mg Adermin, 10,0 mg Calciumpantothenat, 10,0 mg Nicotinsäureamid, 70,0 mg *p*-Aminobenzoessäure, 30,0 mg Inositol, 10,0 mg Ascorbinsäure, 2,0 mg Tetranatriumsalz des 2-Methyl-1, 4-naphtohydrochinon-diphosphorsäureesters, 3000 I.E. Vitamin A, 300 I.E. Vitamin D<sub>3</sub>, Saccharose *ad* 10 g.

Wasser und Futter wurden *ad libitum* verabreicht. Nach einer Depletierungsperiode von drei bis vier Wochen wurde der Hämolysegrad bestimmt; es wurden die Tiere für den Versuch verwendet, deren Hämolysegrad 98% erreicht hatte. Die zu untersuchenden Verbindungen wurden den Ratten in 0,2 ml peroxidfreiem Olivenöl oral durch Schlundsonde verabreicht.

Zur genauen Ermittlung der biologischen Aktivität im Hämolysetest muss man den Dosisbereich finden, der zu einer Reduzierung der Hämolyse auf 20–80% führt. Die Versuche wurden mit zwei oder drei Dosierungen pro Präparat so angelegt, dass die statistische Auswertung der Ergebnisse nach Arcus-Sinus-Transformation mit dem 4- bzw. 6-Punkt-«parallel line assay» erfolgen konnte. Nachdem am Vormittag die nötige Vitamin-E-Verarmung ermittelt worden war, erfolgte am Nachmittag die orale Verabreichung der einzelnen Dosen. 42 Std. später wurde die dosisabhängige Reduzierung des Hämolysegrades ermittelt.

## Ergebnisse

In einer ersten Versuchsreihe wurden 16 Tocopheramine orientierend im Hämolysetest geprüft; Ergebnisse s. Tabelle 2. Als aktiv sind nur diejenigen Verbindungen bezeichnet, die eine Wirksamkeit von mindestens 80% des *d,l*- $\alpha$ -Tocopherols erreichten.

Diese wirksamen Verbindungen wurden dann einer genaueren Prüfung wiederum im Hämolysetest unterzogen. Ausserdem wurden einige weitere Verbindungen in diese Untersuchungen einbezogen, um näheren Aufschluss über den Einfluss bestimmter Gruppierungen auf die biologische Aktivität zu erhalten.

Beim Vergleich von *d,l*- $\alpha$ -Tocopheryllacetat mit *d,l*- $\alpha$ -Tocopheramin auf molarer Basis in zwei Versuchsreihen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 3), wenn auch *d,l*- $\alpha$ -Tocopheramin etwas weniger wirksam war.

Im Vergleich von *d,l*- $\alpha$ -Tocopheramin mit *d,l*- $\beta$ -Tocopheramin und *d,l*- $\gamma$ -Tocopheramin (Tabelle 4) erwiesen sich letztere als erheblich weniger wirksam. Die Resultate entsprechen insofern den Erwartungen, als in der Tocopherolreihe zwischen dem

Tabelle 2. *Vitamin-E-Wirksamkeit im Hämolysetest*  
 verglichen auf molarer Basis mit *d,l-α-Tocopherol*,  
 + bedeutet eine Aktivität von mindestens 80% des *d,l-α-Tocopherols*

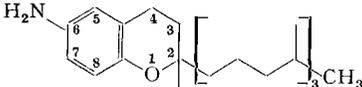
 <i>d,l</i> -Tocamin	Biologische Aktivität
<i>d,l</i> -Tocamin (6-Amino-2-methyl-2-(4,8,12-trimethyl-tridecyl)-chroman)	-
<i>d,l</i> -5,7,8-Trimethyltocamin ( <i>d,l-α</i> -Tocopheramin)	+
<i>d,l</i> -N,5,7,8-Tetramethyltocamin ( <i>d,l</i> -N-Methyl- <i>α</i> -tocopheramin)	-
<i>d,l</i> -N,N,5,7,8-Pentamethyltocamin ( <i>d,l</i> -N,N-Dimethyl- <i>α</i> -tocopheramin)	-
<i>d,l</i> -N-Äthyl-5,7,8-trimethyltocamin ( <i>d,l</i> -N-Äthyl- <i>α</i> -tocopheramin)	-
<i>d,l</i> -5,8-Dimethyltocamin ( <i>d,l-β</i> -Tocopheramin)	-
<i>d,l</i> -N,5,8-Trimethyltocamin ( <i>d,l</i> -N-Methyl- <i>β</i> -tocopheramin)	+
<i>d,l</i> -7,8-Dimethyltocamin ( <i>d,l-γ</i> -Tocopheramin)	-
<i>d,l</i> -N,7,8-Trimethyltocamin ( <i>d,l</i> -N-Methyl- <i>γ</i> -tocopheramin)	+
<i>d,l</i> -N,N,7,8-Tetramethyltocamin ( <i>d,l</i> -N,N-Dimethyl- <i>γ</i> -tocopheramin)	-
<i>d,l</i> -N-Äthyl-7,8-dimethyltocamin ( <i>d,l</i> -N-Äthyl- <i>γ</i> -tocopheramin)	-
<i>d,l</i> -8-Methyltocamin ( <i>d,l-δ</i> -Tocopheramin)	-
<i>d,l</i> -N,8-Dimethyltocamin ( <i>d,l</i> -N-Methyl- <i>δ</i> -tocopheramin)	-
<i>d,l</i> -N,N,8-Trimethyltocamin ( <i>d,l</i> -N,N-Dimethyl- <i>δ</i> -tocopheramin)	-
<i>d,l</i> -5,7-Dimethyltocamin	-
<i>d,l</i> -N,5,7-Trimethyltocamin	-

Tabelle 3. *Vitamin-E-Aktivität von d,l-α-Tocopheramin im Vergleich zu d,l-α-Tocopheryllacetat*

Versuch	Verbindung	Dosis mg	Mittlere Hämolyse %	Relative Wirksamkeit (molare Basis) und Vertrauensgrenzen <i>P</i> = 0,05
1 (je 20 Tiere pro Dosis)	<i>d,l-α</i> -Tocopheryllacetat	1,17	57,50	} 100
		1,52	30,15	
	<i>d,l-α</i> -Tocopheramin	1,2	62,05	88
1,56		25,15	(79-100)	
2 (je 10 Tiere pro Dosis)	<i>d,l-α</i> -Tocopheryllacetat	1,0	64,10	} 100
		1,5	21,08	
	<i>d,l-α</i> -Tocopheramin	1,1	63,30	85
1,65		19,90	(70-103)	

*Daten der statistischen Auswertung:*

	Versuch 1	Versuch 2
Standardabweichung	22,88	16,69
$\lambda = s/b$	0,1046	0,0968
Sign. komb. Steigung	4,8698	5,7514
Sign. Parallelität	0,6259	0,2187
$t_{0,05}$ -Tab	1,9917	2,0281

*d,l-α-Tocopherol* und dem *d,l-β-Tocopherol* bzw. *d,l-γ-Tocopherol* ungefähr die gleichen Wirkungsunterschiede bestehen.

Überraschend waren die Ergebnisse beim Vergleich von *d,l-α-Tocopheryllacetat* mit *d,l*-N-Methyl-*β*-tocopheramin bzw. *d,l*-N-Methyl-*γ*-tocopheramin (Tabelle

Tabelle 4. Vergleich der Vitamin-E-Wirksamkeit von d,l- $\alpha$ -, d,l- $\beta$ - und d,l- $\gamma$ -Tocopheramin (je 20 Tiere pro Dosis)

Versuch	Verbindung	Dosis mg	Mittlere Hämolyse %	Relative Wirksamkeit (molare Basis) und Vertrauensgrenzen $P = 0,05$
3	d,l- $\alpha$ -Tocopheramin	1,10	82,3	100
		1,43	51,1	
		1,86	41,6	
	d,l- $\beta$ -Tocopheramin	3,00	92,2	29,35 (24,87–33,38)
		3,90	81,9	
		5,07	46,4	
	d,l- $\gamma$ -Tocopheramin	5,0	74,0	22,93 (19,93–26,76)
		6,5	57,5	
		8,4	22,6	

Daten der statistischen Auswertung:

	$\alpha$ - : $\beta$ - Tocopheramin	$\alpha$ - : $\gamma$ - Tocopheramin
Standardabweichung	22,80	26,34
$\lambda = s/b$	0,1529	0,1656
Sign. komb. Steigung	6,6603	6,1534
Sign. Parallelität	0,3472	0,6871
$t_{0,05}$ -Tab	1,9810	1,9810

Tabelle 5. Vitamin-E-Aktivität von d,l-N-Methyl- $\beta$ - und d,l-N-Methyl- $\gamma$ -tocopheramin im Vergleich zu d,l- $\alpha$ -Tocopherylacetat (je 20 Tiere pro Dosis)

Versuch	Verbindung	Dosis mg	Mittlere Hämolyse %	Relative Wirksamkeit (molare Basis) und Vertrauensgrenzen $P = 0,05$
4	d,l- $\alpha$ -Tocopherylacetat	0,90	76,15	100
		1,17	53,70	
		1,52	22,70	
	d,l-N-Methyl- $\beta$ -tocopheramin	0,63	76,30	131,98 (120,39–144,73)
		0,819	52,05	
		1,06	16,95	
5	d,l- $\alpha$ -Tocopherylacetat	0,90	78,50	100
		1,17	57,50	
		1,52	30,15	
	d,l-N-Methyl- $\gamma$ -tocopheramin	0,60	89,60	125,29 (113,78–136,94)
		0,78	61,10	
		1,01	30,75	

Daten der statistischen Auswertung:

	Versuch 4	Versuch 5
Standardabweichung	18,91	19,26
$\lambda = s/b$	0,1084	0,1081
Sign. komb. Steigung	9,3970	9,4190
Sign. Parallelität	0,0319	0,7879
$t_{0,05}$ -Tab.	1,9810	1,9810

5). Die N-Methylierung hatte eine Aktivitätssteigerung auf das ca. Fünffache des *d,l*- $\beta$ - bzw. *d,l*- $\gamma$ -Tocopheramins zur Folge. Diese Resultate sind auch insofern bemerkenswert, als die Racemate des N-Methyl- $\beta$ -tocopheramins bzw. N-Methyl- $\gamma$ -tocopheramins die biologische Wirksamkeit der bisher aktivsten Verbindung, nämlich des *d*- $\alpha$ -Tocopherols, erreichten.

Der Einfluss der N-Methylierung des *d,l*- $\alpha$ -Tocopheramins ist in Tabelle 6 dargestellt. Überraschenderweise wurde festgestellt, dass *d,l*-N-Methyl- $\alpha$ -tocopheramin sich als praktisch unwirksam erwies.

Obwohl eine antioxydative Wirkung von N,N,N',N'-Tetraalkyl-*p*-phenylen-diaminen und N,N-Dialkylanilinen bekannt ist [5], scheint für die biologische Aktivität der Verbindungen der Tocopherolreihe das Vorhandensein eines an ein 6-ständiges Heteroatom gebundenen labilen Wasserstoffatoms notwendig zu sein. Unsere Versuche ergaben, dass N,N-dialkylierte Tocopheramine ihre Aktivität verlieren. Auch das N-Methylderivat des *d,l*- $\gamma$ -Tocopheramins wurde durch Einführung einer zweiten Methylgruppe inaktiviert (sicherlich < 5% des Monomethylderivates).

Tabelle 6. Einfluss der N- und N,N-Methylierung von  $\alpha$ -Tocopheramin auf die Vitamin-E-Wirksamkeit (10 Tiere pro Dosis)

Verbindung	Dosis mg	Mittlere Hämolyse %	Vitamin-E- Aktivität %
<i>d,l</i> - $\alpha$ -Tocopherylacetat	1,5	20,0	100
<i>d,l</i> -N-Methyl- $\alpha$ -tocopheramin	14,0	98,0	<10
<i>d,l</i> -N,N-Dimethyl- $\alpha$ -tocopheramin	14,4	97,6	<10

**Diskussion.**—*d,l*- $\alpha$ -Tocopheramin zeigte innerhalb der Fehlergrenzen der Methode die gleiche biologische Wirksamkeit wie *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol. Da eine metabolische Umwandlung des Aminderivats in  $\alpha$ -Tocopherol ausgeschlossen werden konnte, darf angenommen werden, dass dem  $\alpha$ -Tocopheramin als solchem die biologische Wirksamkeit zukommt [6]. Der Ersatz der Hydroxyl- durch eine Aminogruppe war auch im Falle des *d,l*- $\gamma$ - und des *d,l*- $\beta$ -Tocopheramins ohne wesentlichen Einfluss auf die biologische Aktivität.

Der Einfluss der N-Methylierung der Tocopheramine auf die biologische Wirksamkeit ist hingegen sehr ausgeprägt. Die Aktivität von *d,l*- $\beta$ - und *d,l*- $\gamma$ -Tocopheramin wird durch Monomethylierung etwa verfünffacht, während  $\alpha$ -Tocopheramin durch Monomethylierung weitgehend, d. h. auf weniger als ein Zehntel der ursprünglichen Wirksamkeit, inaktiviert wird.

Es fällt auf, dass beim  $\beta$ - und  $\gamma$ -Tocopheramin eine der Aminogruppe benachbarte Stellung nicht substituiert ist, während dies beim  $\alpha$ -Tocopheramin der Fall ist. Der unterschiedliche Einfluss der N-Methylierung auf die biologische Aktivität könnte somit mit der Raumbanspruchung der Molekeln zusammenhängen. Im gleichen Sinne können Ergebnisse gedeutet werden, die zeigen, dass der Ersatz der N-Methyl- durch eine N-Äthylgruppe auch beim *d,l*- $\gamma$ -Tocopheramin zur biologischen Inaktivierung führt. Alle geprüften N,N-Dimethyltocopheramine erwiesen sich als biologisch inaktiv. Dieser Befund ist vermutlich dadurch zu erklären, dass die antioxydative Wirkung verloren gegangen ist.

## SUMMARY

The synthesis of a number of tocopheramines and N-alkyl-tocopheramines is described. The biological activity of the tocopheramines in the hemolysis test is shown to be similar to that of the corresponding tocopherols. N-Methylation has a varying influence. In the case of *d,l*- $\alpha$ -tocopheramine, the biological activity is reduced to less than a tenth by monomethylation, with *d,l*- $\beta$ - and *d,l*- $\gamma$ -tocopheramine however it is increased about fivefold and even surpasses the biological activity of *d,l*- $\alpha$ -tocopherol. N-Dimethylation leads in all cases to inactivation. N-Monomethyl-*d,l*- $\gamma$ -tocopheramine was found to be inactive or at least much less active than the N-monomethyl derivative.

Forschungsabteilung der  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. MAYER, P. SCHUDEL, R. RÜEGG & O. ISLER, *Helv.* **46**, 963 (1963).
- [2] P. SCHUDEL, H. MAYER, J. METZGER, R. RÜEGG & O. ISLER, *Helv.* **46**, 333 (1963), Fussnote 6.
- [3] O. HROMATKA, DRP 703957 (1941); USA-Patent 2358286 (1944); L. I. SMITH, W. B. RENFROW JR. & J. W. OPIE, *J. Amer. chem. Soc.* **64**, 1082 (1942).
- [4] L. FRIEDMAN, W. WEISS, F. WHERRY & O. L. KLINE, *J. Nutr.* **65**, 143 (1958).
- [5] G. S. HAMMOND, C. E. BOOZER, C. E. HAMILTON & J. N. SEN, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 3238 (1955); G. SCOTT, *Chemistry & Ind.* **1963**, 271.
- [6] U. GLOOR, H. WEISER & O. WISS, *Federation European Biochemical Soc., 2nd Meeting, Abstracts*, Vienna 1965.

## 267. Resorption, Retention, Verteilung und Stoffwechsel des *d,l*- $\alpha$ -Tocopheramins, *d,l*-N-Methyl- $\gamma$ -tocopheramins und des $\gamma$ -Tocopherols im Vergleich zum *d,l*- $\alpha$ -Tocopherol bei der Ratte

von U. Gloor, J. Würsch, U. Schwieter und O. Wiss

(3. IX. 66)

Es konnte gezeigt werden, dass Stickstoffanaloge der Tocopherole Vitamin-E-Wirkung besitzen. Während der Ersatz der Hydroxylgruppe durch eine Aminogruppe die biologische Aktivität wenig beeinflusst, hat N-Methylierung im Falle des  $\alpha$ -Tocopheramins eine Inaktivierung, im Falle des  $\beta$ - und  $\gamma$ -Tocopheramins eine erhebliche Steigerung der Vitamin-E-Wirkung zur Folge [1]. Untersuchungen über Resorption, Retention und Verteilung dieser Verbindungen sollten ermöglichen, Aufschluss über mögliche Ursachen dieses Verhaltens zu bekommen.

### Experimenteller Teil

1. *Synthese der <sup>14</sup>C-markierten Tocopheramine.* – *d,l*- $\alpha$ -Tocopheramin-3,4-<sup>[14</sup>C]. Eine Mischung von 600 mg 2,3,5-Trimethyl-4-formylamino-phenol und 1,0 g Isophytol-1,2-<sup>[14</sup>C] [2] in 5 ml 100-proz. Ameisensäure wurde unter Rühren und Argonbelegung 22 Std. unter Rückfluss im Bad von 130° erhitzt. Es bildeten sich zwei Schichten. Nach Abkühlung im Eisbad setzte man 20 ml Eiswasser zu und extrahierte mit Äther. Der Ätherextrakt wurde von Ameisensäure durch Ausschüteln befreit und lieferte nach dem Eindampfen 1375 mg N-Formyl- $\alpha$ -tocopheramin-3,4-<sup>[14</sup>C].