Die Synthesen von Vitamin E und Vitamin E-ähnlichen Verbindungen

Autor(en): **Isler, Otto**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaft Schaffhausen**

Band (Jahr): **18 (1943)**

PDF erstellt am: **28.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-585461

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

11.

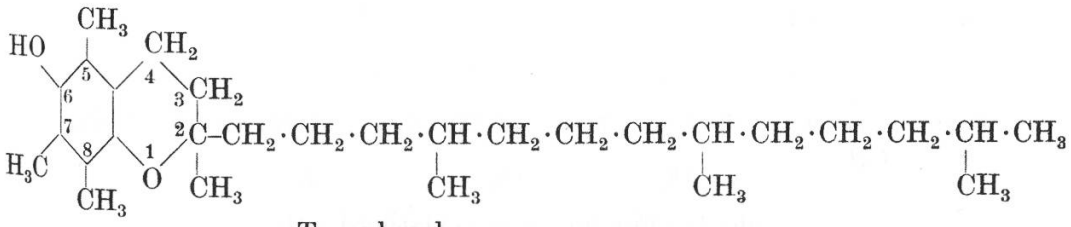
DIE SYNTHESEN VON VITAMIN E UND VITAMIN E-ÄHNLICHEN VERBINDUNGEN

von

OTTO ISLER

Die Synthese eines Naturstoffes, das heißt sein chemischer Aufbau, ist von zwiefacher Bedeutung. Sie vervollständigt und stützt die Vorstellungen von der chemischen Konstitution, das heißt der Molekularstruktur des Stoffes, die aus seinem Verhalten und aus physikochemischen Untersuchungen abgeleitet wurden. Sie führt aber nicht selten auch zu technischen Verfahren, durch die wichtige Produkte hergestellt werden können. Die Ausarbeitung von Synthesen ist deshalb von besonderer Wichtigkeit für Substanzen, die in der Natur sehr spärlich vorkommen und die wie die Vitamine für unsere Ernährung unentbehrlich sind.

H. M. EVANS entdeckte 1922, daß Öle aus Weizenkeimen einen Stoff enthalten, der für die Fortpflanzung von Ratten wesentlich ist[1]). Diesen Stoff nannte er Vitamin E oder Fruchtbarkeitsvitamin. Später erhielt er von ihm die Bezeichnung Tocopherol (Tokos = Geburt, phero = tragen). Eine biologische Testmethode konnte auf der Beobachtung aufgebaut werden, daß bei Vitamin E-Mangel befruchtete Ratten ihre Jungen nicht austragen können[2]). 1936 gelang dem Forscherehepaar EMERSON die Reindarstellung von α-Tocopherol, dem wirksamsten Faktor der Vitamin E-Gruppe.

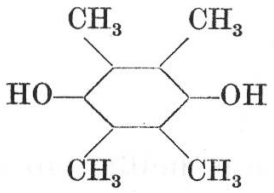


α-Tocopherol

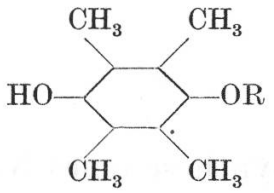
[1]) EVANS und BISHOP, Science, 1922, **56**, 650; Am. J. Physiology, 1922, **63**, 396; J. Am. Med. Ass., 1923, **81**, 889.

[2]) EVANS und BURR, Mem. Univ. California, 1927, **8**.

Es ist ein gelbes, viscoses Öl mit starkem Reduktionsvermögen. Die analytische Untersuchung zeigte, daß die Verbindung die Bruttoformel $C_{29}H_{50}O_2$ besitzt. Die beiden Sauerstoffatome konnten als Hydroxyl- und als Äthersauerstoff erkannt werden[1]. E. FERNHOLZ[2]) erhielt 1937 bei der thermischen Zersetzung von α-Tocopherol als Spaltprodukt ein Sublimat von Durohydrochinon



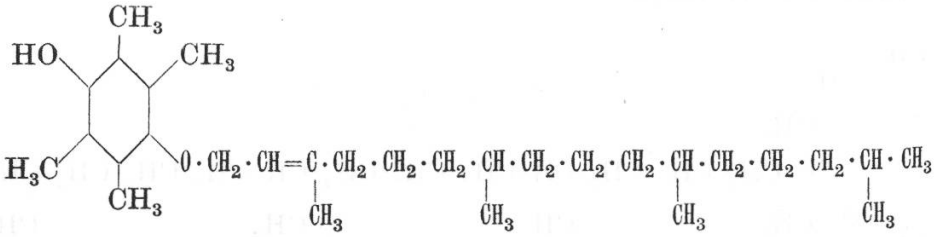
Durohydrochinon



Durohydrochinonmonoalkyläther

Mit dieser Beobachtung veröffentlichte er die Arbeitshypothese, α-Tocopherol sei ein Monoäther von Durohydrochinon. Mit der Darstellung von Durohydrochinonmonoalkyläthern begannen nun die Versuche zur Synthese des Vitamin E.

Aus der bekannten Bruttoformel $C_{29}H_{50}O_2$ von α-Tocopherol und der Bruttoformel $C_{10}H_{14}O_2$ von Durohydrochinon konnte nach der Hypothese von FERNHOLZ gefolgert werden, daß zur Verätherung ein Alkohol $C_{19}H_{38}O$ notwendig sei. Aus dem Verhältnis der Kohlenstoffatome zu den Wasserstoffatomen mußte weiter abgeleitet werden, daß der Alkylrest dieses Alkohols ungesättigt oder monocyclisch ist. Da unter den ätherischen Ölen häufig Stoffe vorkommen, welche die Verbindung C_5H_8, das Isopren, als Baustein enthalten, und da zudem der Diterpenalkohol Phytol $C_{20}H_{40}O$, der sich aus vier Isoprenresten zusammensetzt, in allen grünen Pflanzen vorhanden ist, war es naheliegend, den Durohydrochinonmonophytyläther darzustellen[3]).

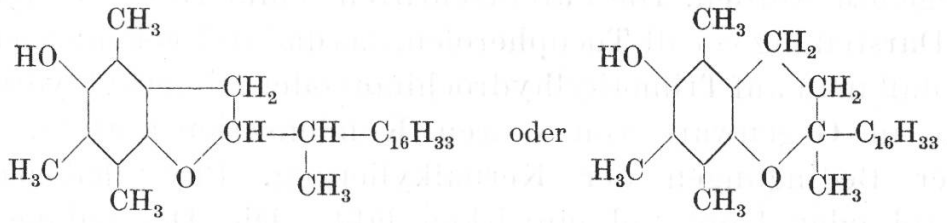


Durohydrochinonmonophytyläther $C_{30}H_{52}O_2$

---

[1]) EVANS, EMERSON und EMERSON, J. Biol. Chem. 1936, **113**, 319.
[2]) E. FERNHOLZ, J. Am. Chem. Soc., 1937, **59**, 1154.
[3]) O. ISLER, *U.S.A. Patent* 2 216 841.

Dieser Monoäther stimmt in seinen Eigenschaften weitgehend mit α-Tocopherol überein. Es fehlt ihm aber das charakteristische Reaktionsvermögen und die spezifische biologische Wirksamkeit. Der exakte Vergleich des Durohydrochinonphytyläthers mit α-Tocopherol, der von Prof. KARRER ausgeführt wurde[1]), bestätigte zwar die Annahme, daß das Phytol am Aufbau des Vitamin E mitbeteiligt ist. Spektrometrische Untersuchungen zeigten jedoch, daß das Phytol mit dem methylierten Hydrochinon nicht ätherartig, sondern in Form eines zweiten Ringes verknüpft sein muß. Ein solches bicyclisches System konnte entweder die Gestalt eines Cumaran- oder Chromanringes besitzen.



Cumaranformulierung Chromanformulierung

Entsprechend dieser Vorstellung verwirklichte 1938 PAUL KARRER in Verbindung mit der Chemischen Fabrik F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G. in Basel die erste und einfachste Synthese des α-Tocopherols[2]). Aus der genauen Untersuchung dieses synthetischen Produktes ergab sich dann, daß dem Vitamin E die Konstitution eines Chromanderivates zukommt[3]). Neben dieser theoretischen Erkenntnis schuf die Synthese auch die Möglichkeit zur Gewinnung größerer Mengen von reinem Tocopherol, das bisher auf umständlichem Wege aus pflanzlichen Ölen isoliert werden mußte.

Ausführliche Darlegungen der chemischen Erforschung des E-Vitamins erschienen von P. KARRER[4]), W. JOHN[5]) und L. J. SMITH[6]). An diese Übersichtsarbeiten möchte ich nachfolgend eine Zusammenstellung der bis heute bekanntgewor-

---

[1]) KARRER, SALOMON, FRITZSCHE, Helv. 1938, **21**, 309.
[2]) Helv., 1938, **21**, 520.
[3]) P. KARRER, Helv., 1939, **22**, 339; W. JOHN, Naturwiss. 1938, **26**, 457.
[4]) P. KARRER, Helv., 1939, **22**, 334.
[5]) W. JOHN, Erg. Physiol., 1939, **42**, 2.
[6]) L. J. SMITH, Chem. Reviews, 1940, **27**, 287.

denen und von mir in der Fa. F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G. bearbeiteten Synthesen anfügen. Die neuen Synthesen ergänzen die wenigen Chromandarstellungsmethoden, die vor der Erforschung des Vitamin E bekannt waren. Sie können bei der Bearbeitung verwandter Naturstoffe wertvoll werden.

I. *Verfahren aus Phytolabkömmlingen und Methylhydrochinonen bei gleichzeitiger Bildung des Heteroringes.*

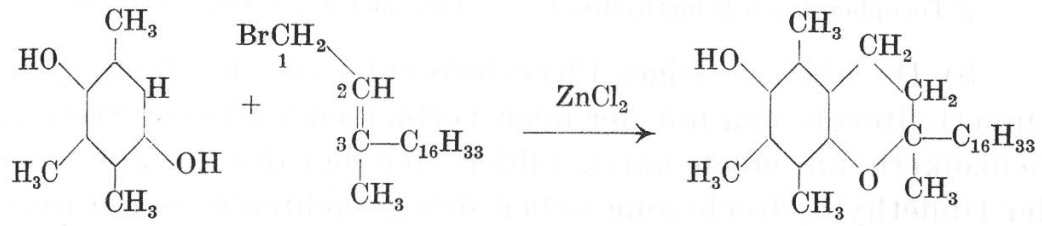
a) Die ersten Vitamin E-Synthesen sind in den deutschen Patenten *731 972* und *713 749* der Fa. F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G. in Basel, im folgenden kurz Roche genannt, zusammengefaßt worden. Die Patentschriften schildern ein Verfahren zur Darstellung von dl-Tocopherolen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man auf Trimethylhydrochinon oder Dimethylhydrochinone in Gegenwart von sauren Kondensationsmitteln, d. h. unter Bedingungen der Kernalkylierung, Phytylhalogenide, Phytol oder Isophytol einwirken läßt. Die Darstellung des ersten biologisch wirksamen Vitamin E-Präparates gelang in Anlehnung an eine Chromansynthese von RINDFUSZ[1]) durch Kondensation von Trimethylhydrochinon mit Phytyldibromid (dem Bromwasserstoffanlagerungsprodukt von Phytylbromid). Beim Kochen der beiden Komponenten mit Zinkchlorid in hochsiedendem Petroläther bildete sich ein braunes Öl, das durch chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd nicht völlig gereinigt werden konnte, biologisch aber deutlich Vitamin E-wirksam war. Beim Ersatz der Dibromverbindung durch Phytylbromid verlief die Kondensationsreaktion völlig einheitlich und gab in vorzüglicher Ausbeute das am Kohlenstoffatom 2 des Chromanringes racemische α-Tocopherol[2]). Die Reaktion geht wie folgt vor sich: Das endständige Kohlenstoffatom des Phytylbromids substituiert unter Bromwasserstoffabspaltung die freie Stelle im Trimethylhydrochinonkern. Gleichzeitig legt sich die Phytoldoppelbindung an das benachbarte phenolische Hydroxyl an. Dabei wandert der Hydroxyl-

---

[1]) J. Am. Chem. Soc. 1919, **41**, 665.

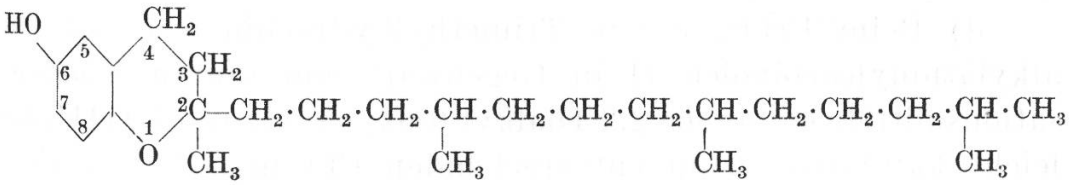
[2]) KARRER, FRITZSCHE, RINGIER und SALOMON, Helv. 1938, **21**, 520. Das synthetische α-Tocopherol ist am Kohlenstoffatom 2 des Chromanringes racemisch. Das α-Tocopherol aus Keimöl ist eine optisch aktive Form. Biologisch wirkt das synthetische genau gleich wie aus Keimölen isoliertes Vitamin E.

wasserstoff in Übereinstimmung mit der Regel von MARKOWNIKOW zum Kohlenstoffatom 2 des Phytylrestes, während der Hydroxylsauerstoff durch Verknüpfung mit dem Kohlenstoffatom 3 des Phytylrestes den Chromanring schließt.



Trimethylhydrochinon Phytylbromid α-Tocopherol

Die weiteren Forschungen zeigten, daß diese neue Chromansynthese sehr variationsfähig ist. Bald gelang es, Phytol[1]) und Isophytol, und zwar in Gegenwart und Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels, in gleicher Weise mit Trimethylhydrochinon umzusetzen. An Stelle von Trimethylhydrochinon konnten auch die drei Dimethylhydrochinone mit Phytol und seinen Abkömmlingen kondensiert werden[2]). Dabei bilden sich Chromanverbindungen, die noch eine unbesetzte Stelle im Benzolkern haben. Wenn man dem nachfolgenden Chromanderivat den Namen Tocol gibt, so können diese Kondensationsprodukte der Dimethylhydrochinone in einfacher Weise als Dimethyltocole bezeichnet werden[3]).



Tocol=2-Methyl-2-trimethyltridecyl-6-oxychroman

Aus p-Dimethylhydrochinon und o-Dimethylhydrochinon entstehen die optisch inaktiven Formen der aus Keimölen isolierten Vitamin E-Wirkstoffe β- und γ-Tocopherol[4]).

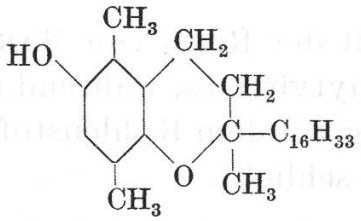
---

[1]) BERGEL, JAKOB, TODD und WORK, Nature 1938, **142**, 36; J. Chem. Soc. 1938, 1382.

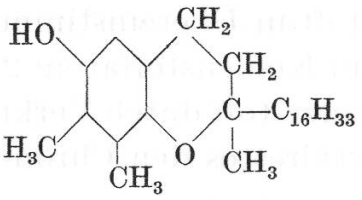
[2]) KARRER et al., Helv. 1938, **21**, 1234; 1622; 1939, **22**, 260; 661; 1139. BERGEL et al., J. Chem. Soc., 1938, 1382.

[3]) KARRER et al., Helv. 1938, **21**, 1235.

[4]) EMERSON, EMERSON und EVANS, Science, 1939, **89**, 183. KARRER et al., Helv. 1939, **22**, 661; 1941, **24**, 302. SMITH und UNGNADE, J. Org. Chem. 1939, **4**, 298.



β-Tocopherol (5,8-Dimethyltocol)



γ-Tocopherol (7,8-Dimethyltocol)

b) Da überschüssiges Phytylbromid nach der Bildung der Dimethyltocole sich mit der noch verbleibenden freien Stelle im Benzolkern umsetzen kann, bilden sich bei der Kondensation der Dimethylhydrochinone neben den gesuchten niederen Kernhomologen des α-Tocopherols auch Dichromanverbindungen bzw. Dimethylphytyltocole als unerwünschte Nebenprodukte. Diesem Übelstand kann dadurch abgeholfen werden, daß man an Stelle der Dimethylhydrochinone zur Kondensation solche Monoäther oder Monoester verwendet, die neben der freien Hydroxylgruppe eine unbesetzte Kernstelle aufweisen[1]) (*Roche, Ung. P. 125531 und 125532*).

c) Die Tocopherolsynthese gelingt in mäßiger Ausbeute auch ausgehend von Phytadien-(1,3)[2]) und zwar in Gegenwart von sauren Kondensationsmitteln wie Halogenwasserstoffsäuren. Die genaue Untersuchung des Reaktionsverlaufes ergab, daß das Kondensationsmittel zuerst in 1,4-Stellung an Phytadien angelagert wird und daß die Kondensation darauf in der schon beschriebenen Weise zwischen Trimethylhydrochinon und Phytylhalogenid erfolgt[3]).

d) Beim Erhitzen von Trimethylhydrochinon I und Dialkyläthinylcarbinolen II in Gegenwart von sauren Kondensationsmitteln entstehen 2,2-Dialkyl-6-oxychromene (3,4) III, die leicht katalytisch zum entsprechenden Chroman IV hydriert werden können. In gleicher Weise reagieren die Halogenverbindungen der Acetylencarbinole[4]). Wenn man zur Kondensation, wie in den nachfolgenden Formeln I—IV angegeben ist, das terpenoid-gebaute Acetylencarbinol C_{20} verwendet, entsteht ein Dehydro-α-tocopherol, das gleiche Wirksamkeit wie α-Tocopherol besitzt. (*Roche, D.R.P. 719438.*)

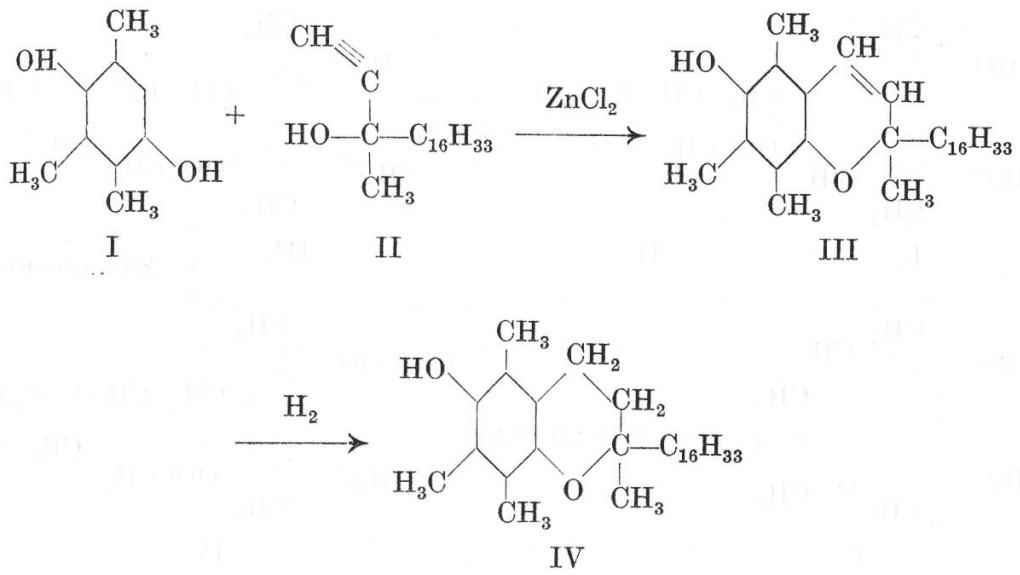
---

[1]) Jakob, Berger, Todd und Work, J. Chem. Soc., 1939, 542. Jakob, Sutcliffe und Todd, J. Chem. Soc., 1940, 327.

[2]) Smith et al., Science 1938, **88**, 37; J. org. Chem., 1939, **4**, 311.

[3]) Smith, Ungnade, Stevens und Christman, J. Am. Chem. Soc., 1939, **61**, 2615.

[4]) Karrer, Legler und Schwab, Helv. 1940, **23**, 1132.



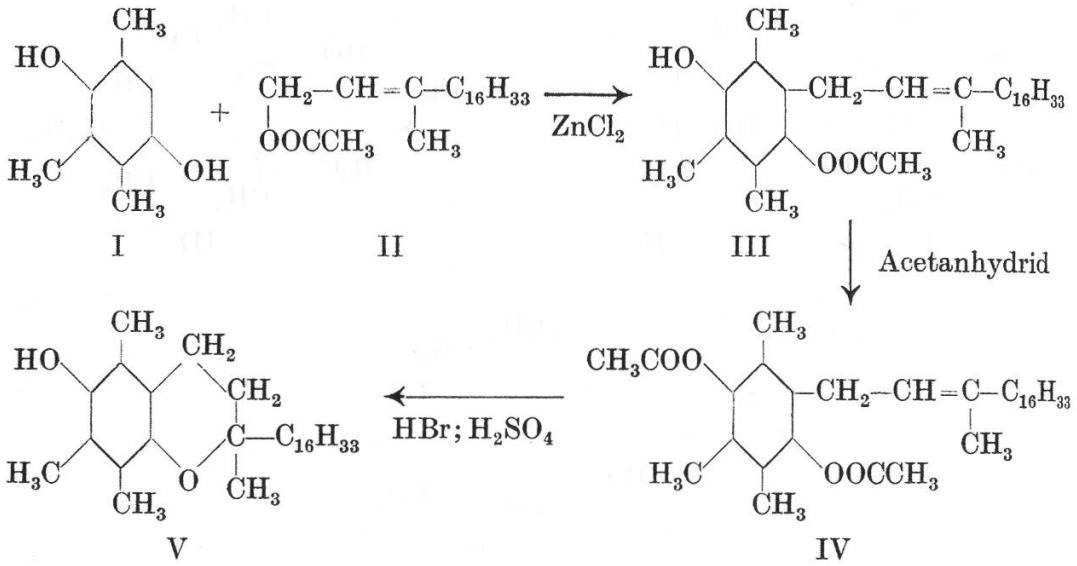
Die Kondensation verläuft nicht einheitlich, und die Produkte müssen durch chromatographische Adsorption gereinigt werden.

e) Schließlich gelingt es nach dem *U.S.A.P. 2208585* von *Roche*, methylierte Hydrochinone und Phytyldibromid auch in Gegenwart von säurebindenden Mitteln, also unter alkalischen Bedingungen, in wenig durchsichtiger Weise zu Tocopherolen zu kondensieren.

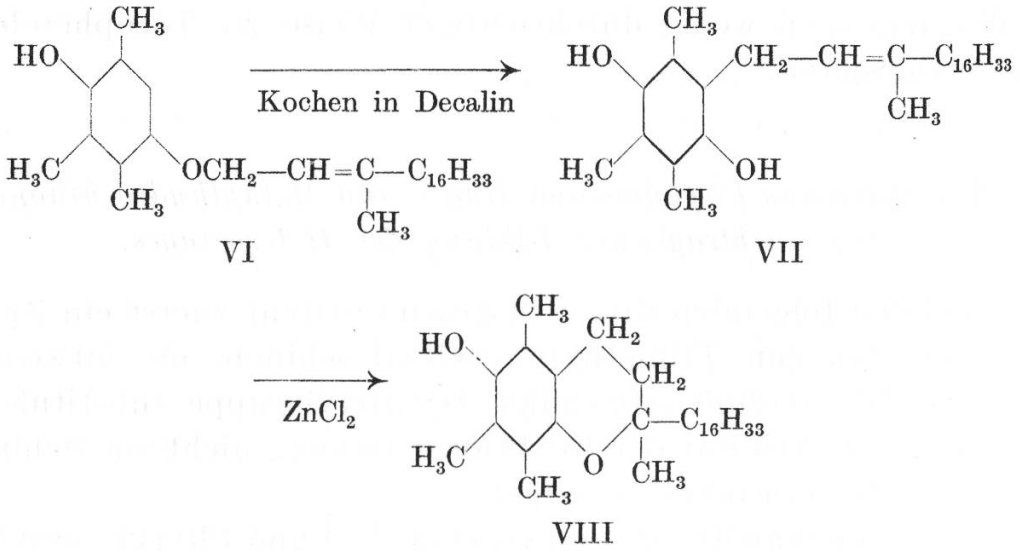
II. *Verfahren aus Phytolabkömmlingen und Methylhydrochinonen unter nachträglicher Bildung des Heteroringes.*

Bei den folgenden drei Synthesen entsteht zuerst ein Zwischenprodukt von Trimethylphytylhydrochinon, da entweder die zum Ringschluß notwendige Hydroxylgruppe substituiert wird oder die Acidität der Reaktionsmischung nicht zur Schließung des Heteroringes ausreicht.

a) Wenn man Trimethylhydrochinon I und Phytylacetat II mittels Zinkchlorid kondensiert, substituiert der Phytylrest die unbesetzte Stelle im Benzolkern, und die Acetylgruppe verestert die benachbarte Hydroxylgruppe. Durch Behandeln des Kondensationsproduktes III mit Acetanhydrid entsteht das Diacetyl-trimethyl-phytylhydrochinon IV vom Smp. 60° (*Roche D.R.P. 710539*). Durch Hydrolyse mit methylalkoholischer Schwefelsäure oder Bromwasserstoffsäure bildet sich daraus α-Tocopherol V.



b) Aus überschüssigem Trimethylhydrochinon und Phytylbromid entsteht in alkalischem Milieu der Trimethylhydrochinonmonophytyläther VI. Dieser Äther lagert sich in kochendem Decalin zum Trimethylphytyl-hydrochinon VII um, und beim Behandeln mit sauren Kondensationsmitteln schließt der Heteroring (*Roche U.S.A.P. 2270634*).

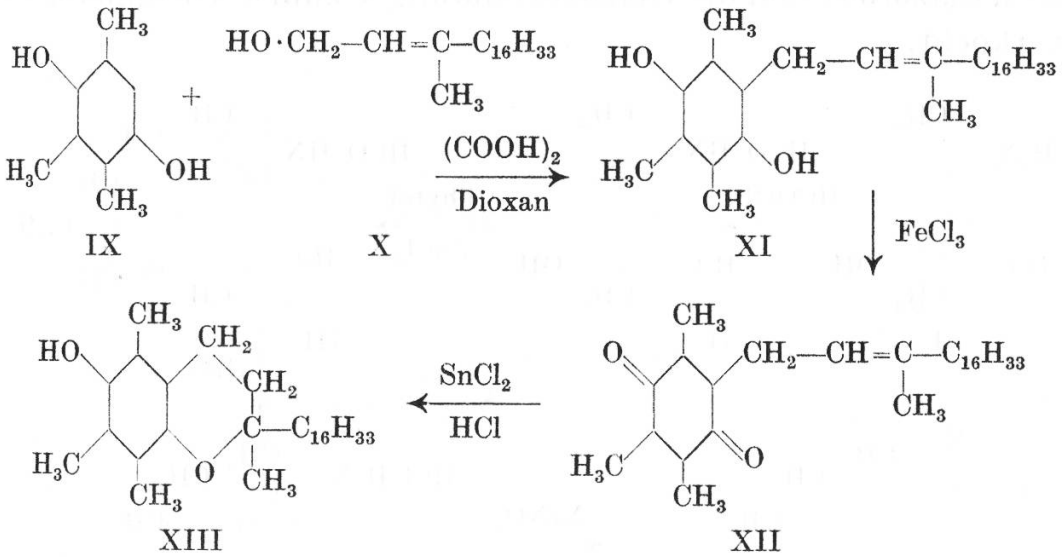


Diese Bildung von α-Tocopherol war überraschend, weil CLAISEN[1]) bei der Untersuchung ähnlicher thermischer Umlagerungen von Allyl-phenyläthern festgestellt hat, daß die neue Kohlenstoffbindung zwischen dem γ-Kohlenstoffatom des Allylradikals und dem aromatischen Kern entsteht unter gleichzeitiger Wanderung der Doppelbindung.

---

[1]) B. 1926, **59**, 2344.

c) In Analogie zu ihrer Vitamin K-Synthese haben FIESER, TISHLER und WENDLER[1]) α-Tocopherol wie folgt synthetisiert: Trimethylhydrochinon IX und Phytol X werden beim Erhitzen mit Dioxan und wasserfreier Oxalsäure zum Trimethylphytylhydrochinon XI vom Smp. 92° kondensiert. Beim Behandeln mit milden Oxydationsmitteln entsteht daraus Trimethylphytylchinon XII, und durch Kochen mit Zinkchlorid und konz. Säuren bildet sich α-Tocopherol XIII.



Die Ausbeute beträgt, auf Trimethylhydrochinon bezogen, ca. 3%, auf Phytol bezogen, ca. 20%. Die erste Stufe dieser Reaktionsfolge, die auf dem halben Wege der Tocopherolbildung stehen bleibt, gibt einen Einblick in den Reaktionsmechanismus der gewöhnlichen Vitamin E-Synthese.

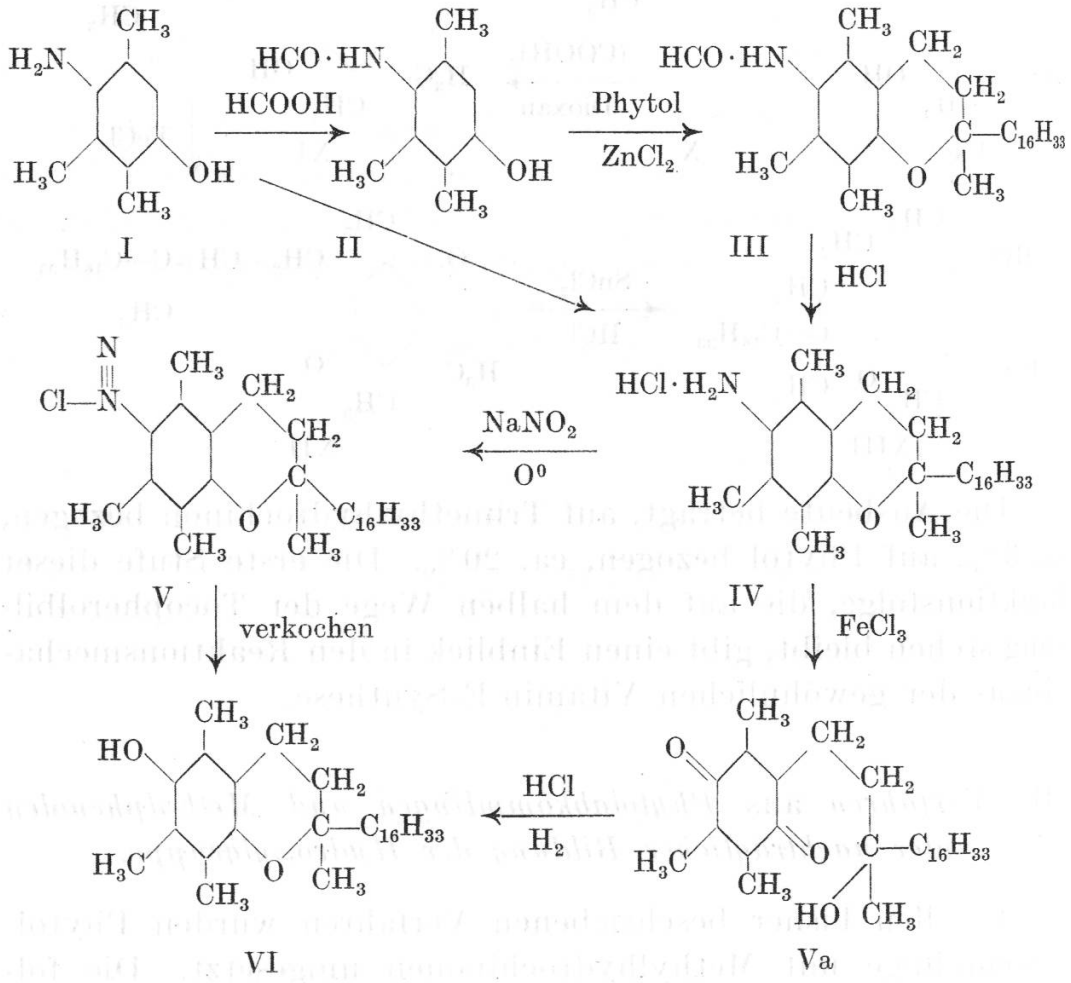
III. *Verfahren* aus *Phytolabkömmlingen und Methylphenolen unter nachträglicher Bildung der Hydroxylgruppe.*

In allen bisher beschriebenen Verfahren wurden Phytolabkömmlinge mit Methylhydrochinonen umgesetzt. Die folgenden Umgehungsverfahren sind in der wesentlichen Kondensationsstufe der zuerst beschriebenen Synthese nachgebildet. Sie verwenden aber als Ausgangsmaterial statt Trimethylhydrochinon 2,3,5-Trimethylphenole, die in p-Stellung zur Phenolgruppe eine Amino- oder Nitrogruppe oder eine unbesetzte Kernstelle haben. Bei allen drei Verfahren wird als

[1]) J. Am. Chem. Soc. 1940, **62**, 2861.

Zwischenprodukt das 6-Aminochroman mit dem Kohlenstoffgerüst von α-Tocopherol gebildet und zuletzt die Aminogruppe ins Hydroxyl verwandelt.

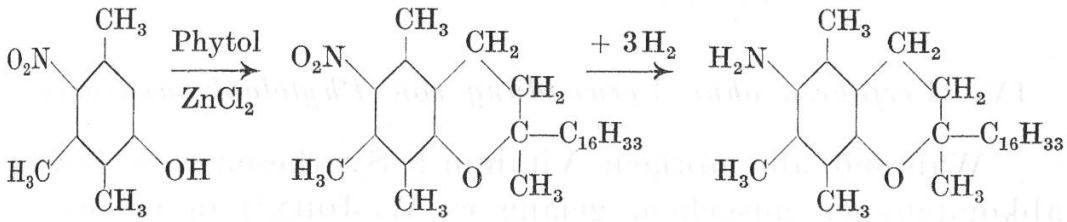
a) Das *D.R.P. 703957* von MERCK kondensiert 3-Amino-6-oxy-1,2,4-trimethylbenzol I mit Phytol oder Phytylhalogeniden zum 6-Amino-chroman IV, wobei es vorteilhaft ist, die Aminogruppe während der Kondensation durch Verestern mit Ameisensäure zu schützen, II/III. Das Aminochroman IV wird diazotiert und die Diazoverbindung V zum α-Tocopherol VI verkocht.



Das Aminochroman IV kann auch mit milden Oxydationsmitteln unter Sprengung des Chromanringes zum α-Tocopherylchinon Va oxydiert werden. Dieses Chinon läßt sich in Gegenwart von Säuren zum α-Tocopherol reduzieren.

b) In der Zusatzanmeldung *M 148833 IVc/12q* wird 3-Nitro-6-oxy-1,2,4-trimethylbenzol VII mit Phytolabkömmlingen zum 6-Nitrochroman VIII kondensiert und dann durch

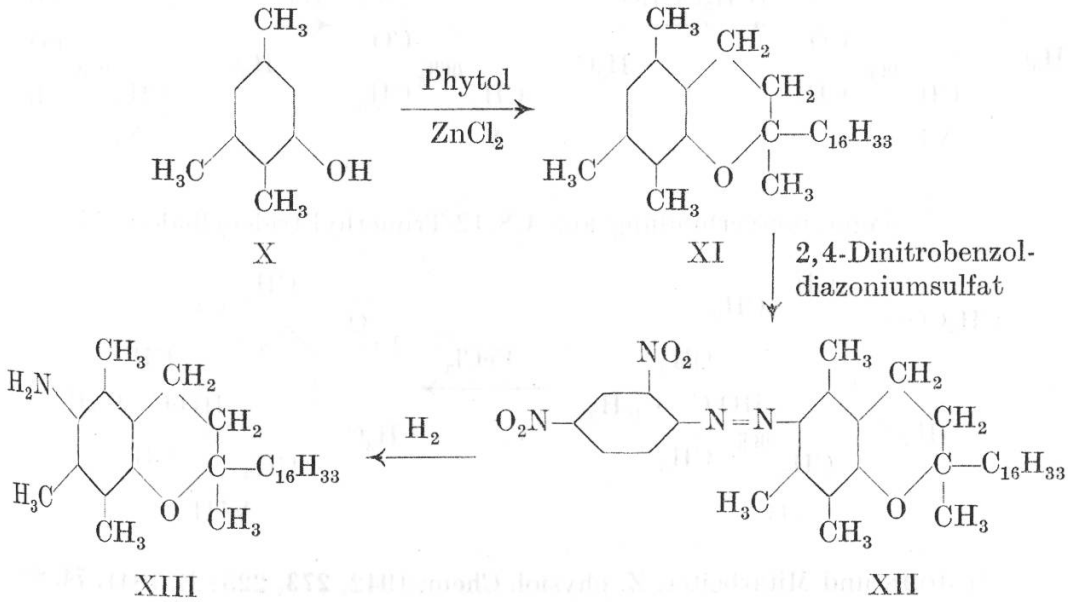
katalytische Reduktion in das Aminochroman IV/IX übergeführt. Die Ausbeute beträgt 50 %.



Die Umwandlung zum α-Tocopherol erfolgt nach den Methoden des Hauptpatentes. Die Bildung des Aminochromans verläuft nach der Zusatzanmeldung leichter als nach dem Hauptpatent; dagegen ist das als Ausgangsmaterial verwendete Nitrophenol VII weniger leicht darstellbar als das Aminophenol I.

c) Die entsprechende Darstellung der Dimethyltocole wird von MERCK in zwei weiteren Zusatzpatenten beschrieben. Im *D.R.P. 706995* werden Dimethylaminophenole und im *D.R.P. 707956* Dimethylnitrophenole mit Phytolabkömmlingen kondensiert.

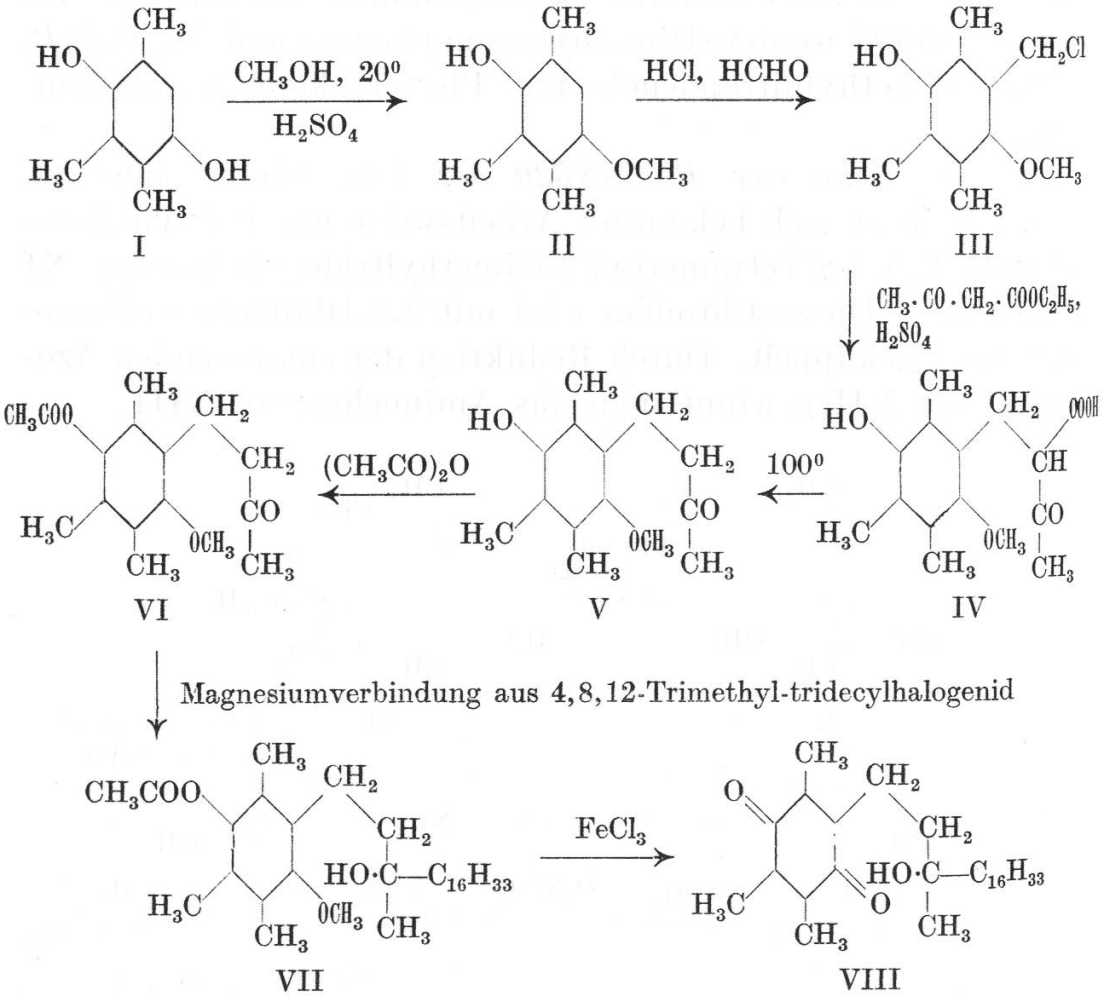
d) Im *Schweizer P. 218520 der I.G.* wird Trimethylphenol X in an sich bekannter Arbeitsweise mit Phytylhalogenid zum 2,5,7,8-Tetramethyl-2-trimethyltridecyl-chroman XI kondensiert. Dieses Chroman wird mit 2,4-Dinitrobenzoldiazoniumsulfat gekuppelt. Durch Reduktion der entstehenden Azoverbindung XII gewinnt man das Aminochroman XIII.



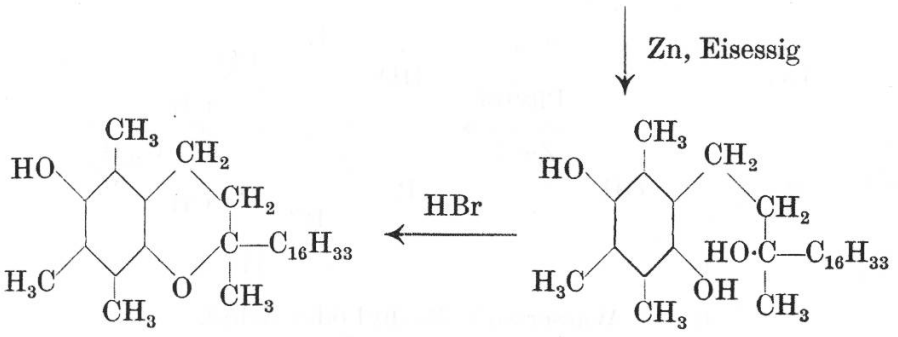
Die Aminogruppe kann schließlich wie im prioritätsälteren MERCK'schen Verfahren durch Diazotieren und Verkochen in die Oxygruppe übergeführt werden.

IV. *Verfahren ohne Verwendung von Phytolabkömmlingen.*

Während alle übrigen Vitamin E-Synthesen von Phytolabkömmlingen ausgehen, gelang es W. JOHN[1]) in einem viel umständlicheren Verfahren, die Phytolkette erst im Verlaufe der Synthese aufzubauen. Er fügt zu diesem Zwecke vorerst die Atome des Heteroringes an Trimethylhydrochinon an, verbindet damit die Tocopherolseitenkette durch eine Grignard-Kondensation und schließt zuletzt den Sauerstoffring. Dieses Verfahren war der Abschluß vieler Arbeiten zur Darstellung tocopherolähnlicher Verbindungen. Es wird durch die folgenden Formeln erläutert:



[1]) JOHN und Mitarbeiter, Z. physiol. Chem. 1942, **273**, 225; B. 1941, **74**, 890.



Das so gewonnene α-Tocopherol X wurde ins Allophanat verwandelt und durch chromatographische Adsorption gereinigt. Nach den Angaben von JOHN beträgt die Ausbeute von α-Tocopherol, auf Trimethylhydrochinon und Trimethyltridecyl-bromid bezogen, ca. 15%. Die Grignard-Kondensation gelingt auch direkt mit dem Oxyketon V. Die Ausbeute sinkt aber im so abgekürzten Verfahren, auf das Trimethyltridecyl-halogenid bezogen, auf weniger als 5%.

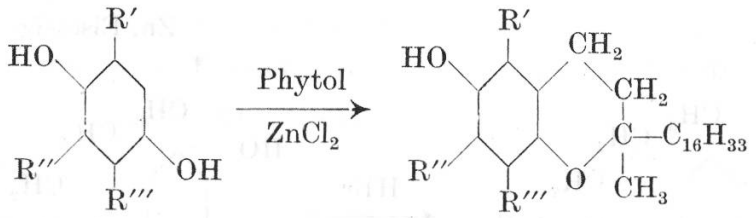
V. *Die Darstellung von Tocopherol-ähnlichen Verbindungen.*

Bei der Untersuchung der Spezifität der Vitamin E-Wirkung haben P. KARRER und W. JOHN eine große Zahl von Tocopherol-ähnlichen Verbindungen hergestellt, die im aromatischen Kern andersartig substituiert sind oder in der 2-Stellung des Chromanringes eine veränderte Seitenkette tragen. Die präparative Darstellung dieser Verbindungen erfolgte zur Hauptsache in Analogie zu den beschriebenen Tocopherolsynthesen.

Die Variationen im Benzolkern erhält man durch Kondensation von Phytol und seinen Derivaten mit alkylierten Hydrochinonen und alkylierten Phenolen, die neben einer Hydroxylgruppe eine unbesetzte Stelle im Benzolkern haben. Auf diese Weise werden nach dem *U.S.A. Patent 2287106 von Roche* Aethylhydrochinone der allgemeinen Formel I zu den Aethyl-tocolen der Formel II kondensiert. Diese Verbindungen besitzen eine ähnliche Vitamin E-Wirksamkeit wie β-Tocopherol[1]).

---

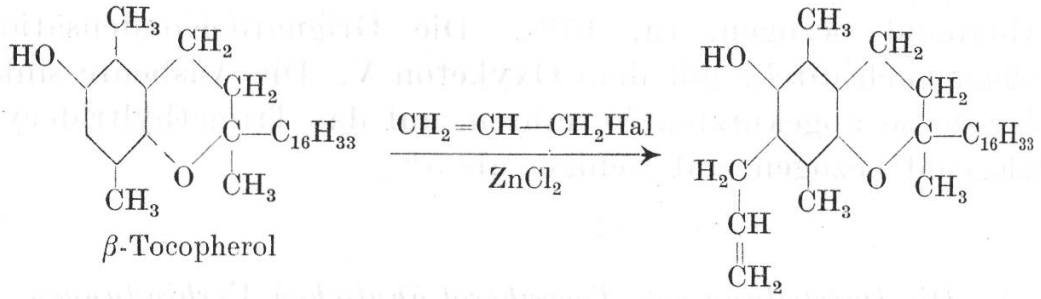
[1]) KARRER und HOFFMANN, Helv., 1939, **22**, 654; 1940, **23**, 1126. KARRER und SCHLÄPFER, Helv., 1941, **24**, 298.



I II

R‴ = Wasserstoff, Methyl oder Äthyl.
R′ und R″ = Methyl oder Äthyl.

Auf einem anderen Wege werden nach dem *D.R.P. 702491 von Roche* ungesättigte Tocopherolhomologe gebildet, indem β-Tocopherol in Gegenwart von sauren Kondensationsmitteln durch Allylhalogenide im Kern substituiert wird[1]).

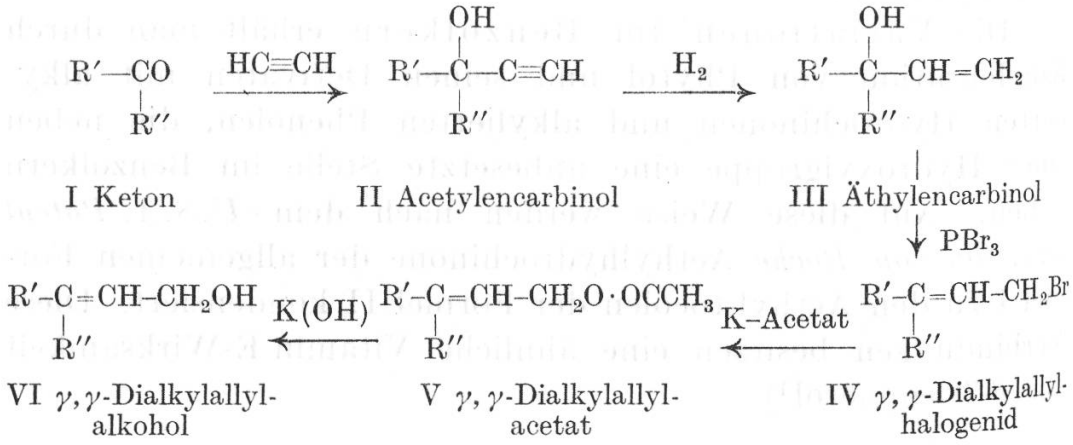


β-Tocopherol

5,8-Dimethyl-7-allyltocol

In der gleichen Art wie Phytol lassen sich alle γ,γ-Dialkylallylalkohole mit alkylierten Hydrochinonen und Phenolen zu Chromanverbindungen umsetzen. Dabei ergeben die γ-ständigen Alkylgruppen des Allylalkohols die Substituenten in 2-Stellung der Chromanverbindungen.

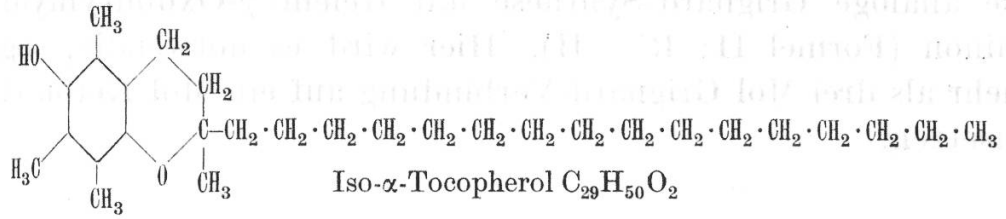
Die zur Variierung der Seitenkette benötigten Dialkylallylalkohole werden wie folgt aus Ketonen aufgebaut:



[1]) Karrer und Mitarbeiter, Helv., 1938, **21**, 952.

Alle Zwischenprodukte II—V können an Stelle des Allylalkohols VI als Reaktionskomponente benützt werden. Die Variationsmöglichkeit der Tocopherolseitenkette ist genau so groß, als Möglichkeiten zur Darstellung verschiedener Ketone bestehen.

Das *Schweizer Patent 220348 der I.G.* stellt zum Beispiel, von Methyl-hexadecylketon ausgehend, das Iso-α-tocopherol der Formel

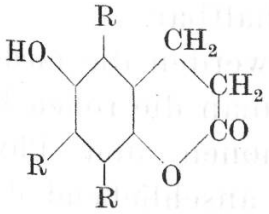


Iso-α-Tocopherol $C_{29}H_{50}O_2$

dar, das in der Bruttoformel mit α-Tocopherol übereinstimmt, aber im Gegensatz zum Naturstoff eine unverzweigte Seitenkette trägt. Dieses I. G.-Patent kollidiert mit prioritätsälteren Roche-Patenten, nämlich dem *D.R.P. 713749* und dem *Engl. P. 527396*, die dieUmsetzung von Dialkylallylhalogeniden resp. von Dialkyläthylencarbinolen mit Trimethylhydrochinonen schützen.

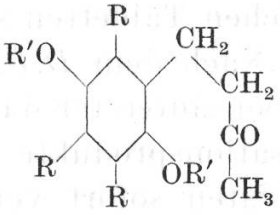
Für die Darstellung weiterer Seitenkettenhomologen hat W. John in Zusammenarbeit mit Merck eine Reihe von Grignard-Synthesen ausgearbeitet. Die Darstellung von α-Tocopherol auf einem dieser Wege ist schon auf Seite 332 beschrieben worden.

Nach dem *D.R.P. 711332* von Merck läßt man auf ein Dihydrocumarin der Formel I ein Gemisch von Methylmagnesiumhalogenid und der Grignard-Verbindung aus einem beliebigen höheren Halogenkohlenwasserstoff einwirken, oder man setzt das Keton der Formel II mit einem Organomagnesiumhalogenid um und cyclisiert den entstehenden tertiären Alkohol mit wasserentziehenden Mitteln.



I

alle R = Methyl oder
zwei R = Methyl und
ein R = Wasserstoff;
R′ = Alkyl



II

Bei der Kondensation von Dihydrocumarin I mit zwei verschiedenen Grignard-Verbindungen entstehen drei verschiedene

Reaktionsprodukte nebeneinander, nämlich das 2,2-Dimethyl-, das 2,2-Dialkyl- und das gesuchte 2,2-Alkylmethyl-chroman. Auf die Kondensation muß deshalb eine umständliche und verlustreiche Reinigung folgen. Die Synthese aus dem γ-Oxobutylhydrochinondimethyläther II verbraucht auf 1 Mol Keton mehr als 2 Mol Alkylmagnesiumhalogenid. Der Verlauf des Verfahrens wurde im Abschnitt IV mit Formeln dargestellt.

Das *D.R.P. 712745* von MERCK schützt als Zusatzpatent die analoge Grignard-Synthese mit freiem γ-Oxobutylhydrochinon (Formel II: R′ = H). Hier wird es notwendig, sogar mehr als drei Mol Grignard-Verbindung auf ein Mol Keton einzusetzen.

VI. *Darstellung pharmazeutischer Gebrauchsformen.*

Beim Versuch, das synthetische α-Tocopherol zu tablettieren, zeigte sich, daß das Vitamin E sehr unbeständig ist[1]). Die Tabletten wurden beim Lagern gelb und unansehnlich und verloren bald ihre Wirksamkeit. Tocopherolpräparate, die nur Spuren von Verunreinigungen enthielten, verfärbten sich beim Lagern. Schon bei der Reinigung der rohen Kondensationsprodukte aus Phytol und Trimethylhydrochinon entstanden sowohl beim Chromatographieren als beim Destillieren Aktivitätsverluste. Durch diese Feststellungen erwies sich das α-Tocopherol für pharmazeutische Gebrauchsformen als ungeeignet. Das Vitamin mußte vor der Einführung in die Therapie auf irgend eine Weise stabilisiert werden.

Bei der Darstellung und biologischen Prüfung der Derivate des α-Tocopherols zeigte sich sodann, daß die Vitamin E-Ester sowohl hochwirksam als auch lagerbeständig sind[1]).

Die niederen Carbonsäureester werden sogar beim Kochen in alkoholischer Ferrichloridlösung nicht verändert. In den üblichen Tabletten sind sie unbeschränkt haltbar.

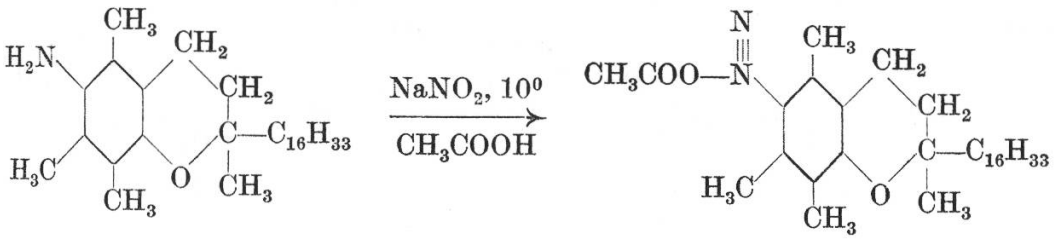
Nach dem *D.R.P. 712743 von Roche* werden die niederen Carbonsäureester dadurch gewonnen, daß man die rohen Kondensationsprodukte aus Methylhydrochinonen und Phytolderivaten sofort verestert und die Ester anschließend durch Hochvakuumdestillation reinigt.

---

[1]) O. ISLER, Die Stabilisierung von α-Tocopherol, Helv., 1938, **21**, 1756. DEMOLE, ISLER, RINGIER, SALOMON und KARRER, Helv., 1939, **22**, 65.

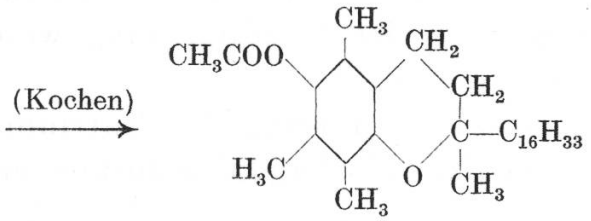
Das Acetyl-α-Tocopherol, das besonders günstige Eigenschaften besitzt und das bei oraler Verabreichung sogar wirksamer ist als unverestertes Vitamin (*D.R.P. 712744*), wurde von der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G. unter dem Namen Ephynal in die Therapie eingeführt.

Das gleiche Acetyl-α-tocopherol kann auch nach dem *D.R.P. 730790* von MERCK aus dem Diazoniumsalz des Aminochroman I durch Verkochen mit Essigsäure und Essigsäureanhydrid dargestellt werden.



I 6-Aminochroman

II Diazoniumacetat



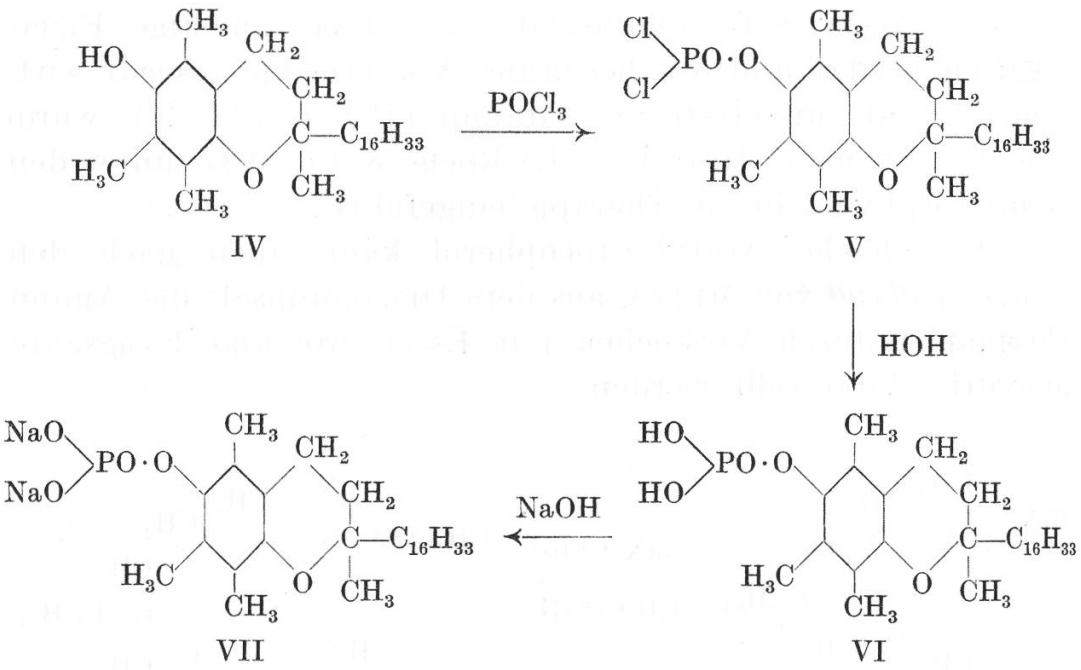
III Acetyl-α-tocopherol

In der *Zusatzanmeldung M 148979* wird schon die Aminogruppe von 4-Amino-2,3,5-trimethylphenol zum Acetylester umgeformt und das entstehende Monoacetylhydrochinon darauf in üblicher Weise mit Phytolabkömmlingen zum Acetyltocopherol kondensiert.

Die höheren Fettsäureester sind leichter spaltbar als Acetyltocopherol. Sie eignen sich deshalb besser für intramuskuläre Injektion (*Roche, D.R.P. 711243*). Zuletzt ist es gelungen, im Natriumsalz der Tocopherolphosphorestersäure VII eine leicht wasserlösliche Form des Vitamin E zu finden[1]). Das Salz entsteht durch Verestern von α-Tocopherol IV mit Phosphoroxychlorid, Hydrolyse des Säurechlorids V zur Phosphorestersäure VI und Neutralisieren der Säure mit methylalkoholischer Natronlauge (*Roche, D.R.P. 732239*).

---

[1]) KARRER und BUSSMANN, Helv., 1940, **23**, 1137.



Die Tocopherolphosphorestersäure ist in vitro außerordentlich schwer spaltbar. Bei oraler Verabreichung ist sie etwa gleich und bei parenteraler Verabreichung wesentlich stärker wirksam als α-Tocopherol.

Die 3-proz. wässerige Lösung des Natriumsalzes hat sich in der Veterinärmedizin als Injektionslösung eingebürgert.

Der Direktion der Fa. F. Hoffmann-LaRoche & Co. A.G. danke ich für die Erlaubnis, diesen Aufsatz über mein mehrjähriges Arbeitsgebiet zu veröffentlichen.