

Die Chemie des Vitamin A¹

Von O. ISLER

Meine Damen und Herren,

Vor achtzehn Jahren begeisterte ich mich als Student an den Arbeiten von Herrn Prof. KARRER über die Struktur des Vitamin A. Darauf erwarb ich bei meinem verehrten Hochschullehrer, Herrn Prof. RUZICKA, das Rüstzeug für Synthesen von terpenoid gebauten Naturstoffen. In der Firma F. Hoffmann-La Roche wurde das Vitamin A für mich während Jahren zum reizvollen Spezialgebiet. Es ist mir eine große Freude, daß ich Ihnen als Abschluß dieser Arbeit zusammenfassend über die Chemie des Vitamin A berichten darf. Die große Ehre, die dieses Referat für mich bedeutet, teile ich mit dem ganzen Vitamin-A-Team von F. Hoffmann-La Roche. Besonders nennen möchte ich W. HUBER, A. RONCO und M. KOFLER, mit denen mir die Synthese der ersten Vitamin-A-Kristalle gelungen ist, und H. LINDLAR, N. C. HINDLEY und P. TREADWELL, die vor allem bei der Ausarbeitung der Synthese zum modernen Industrieverfahren mitwirkten.

Abb. 1. Historische Übersicht

- | | |
|---------|---|
| 1913 | Entdeckung: MCCOLLUM und DAVIS in Wisconsin
OSBORNE und MENDEL in New Haven |
| 1920/30 | Entwicklung der Bestimmungsmethoden und Anreicherung aus Leberölen (Schulen von DRUMMOND und HEILBRON) |
| 1931 | Strukturformel: KARRER, MORF und SCHÖPP in Zürich |
| 1930/40 | Technische Ausarbeitung der Konzentrierung von Leberölen
Zahlreiche Syntheseveruche
Technische Entwicklung der Molekulardestillation |
| 1942 | Kristallisation: BAXTER und ROBESON in Rochester |
| 1946 | Synthese des Vitamin-A-Methyläthers:
ISLER, HUBER, RONCO und KOFLER in Basel
N. A. MILAS in Boston

Synthese der kristallisierten Vitamin-A-Säure:
ARENS und VAN DORP mit INHOFFEN in Oss
KARRER, JUCKER und SCHICK in Zürich |
| 1947 | Synthese des kristallisierten Vitamin A:
ISLER, HUBER, RONCO und KOFLER in Basel
CAWLEY, ROBESON, WEISLER, SHANTZ, EMBREE und BAXTER in Rochester
ARENS und VAN DORP in Oss |
| 1948 | Technische Ausarbeitung der Roche-Synthese in Basel |
| 1949 | Vitamin A aus Vitamin-A-Säure:
SCHWARZKOPF, CAHNMANN, LEWIS, SWIDINSKY und WUEST in New York
WENDLER, SLATES und TISHLER in New York |

Mit der ersten Abbildung gebe ich Ihnen eine historische Übersicht über die Vitamin-A-Chemie. Die genauere Darlegung der gewonnenen Erkenntnisse erfolgt nachher anhand von 26 weiteren Abbildungen. Die Entdeckung des Wirkstoffes wird meist den amerikanischen Forschern MCCOLLUM und DAVIS oder OSBORNE und MENDEL zugeschrieben². Die Schulen von DRUMMOND und HEILBRON entwickelten darauf die Methoden zur Bestimmung und Anreicherung. Die Strukturaufklärung gelang 1931 KARRER, MORF und SCHÖPP. Es folgten zahlreiche Syntheseveruche und die rasche technische Entwicklung der Konzentrierung aus Leberölen. 1942 meldeten BAXTER und ROBESON die Kristallisation des Vitamin A. 1946 wurde die Synthese von zwei wirksamen Vitamin-A-Derivaten von je zwei Arbeitsteams veröffentlicht: die Synthese des Vitamin-A-Methyläthers von uns in Basel und von NICHOLAS A. MILAS in Boston; die Vitamin-A-Säure von ARENS und VAN DORP in Oss und von KARRER, JUCKER und SCHICK in Zürich. 1947 brachte gleich drei voneinander unabhängige Vitamin-A-Synthesen. Während im Juni am Internationalen Kongreß in London³ nur von Hochkonzentraten berichtet wurde, konnten bald darauf vor der Schweizerischen, später vor der Amerikanischen Chemischen Gesellschaft synthetische Kristallisate vorgezeigt werden⁴. Unser synthetisches Produkt erschien 1948 auf dem Markt. 1949 veröffentlichten zwei neue Forschergruppen von New York die Synthese über die Vitamin-A-Säure.

Ich beginne meinen Flug durch die Chemie des Vitamin A mit der Strukturaufklärung, die Herrn Prof. KARRER gelungen ist. In Abb. 2 sind die 1931 greifbaren Erkenntnisse zusammengestellt, die damals mit genialem Blick zu der heute jedermann geläufigen Formel zusammengefaßt wurden. Das Molekulargewicht war ca. 300. Die Analyse stimmte für $C_{30}H_{30}O$ oder $C_{22}H_{32}O$. Ein Hydroxyl wurde durch Veresterung nachgewiesen. Der Ozonabbau

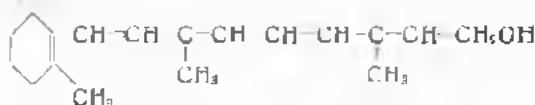
¹ Vortrag gehalten vor den Chemischen Gesellschaften von Basel (20. Oktober 1949), Zürich (16. November 1949) und Bern (16. Februar 1950).

² Ältere Übersichtsreferate vgl. HEILBRON, JONES und BACHARACH, *Vitamins & Hormones* 2, 155 (1944), und I. M. HEILBRON, *J. Chem. Soc.* 1948, 386.

³ *Nature* 160, 247 (1947).

⁴ Vortrag in Genf vom 31. August 1947, ISLER und HUBER (*Chimia* 1, 203, 1947); Vortrag in New York vom 15. September 1947, CAWLEY et al. (*Science* 107, 346, 1947).

Abb. 2. Strukturformel des Vitamin A

KARRER, MORF und SCHÖPP, *Helv. Chim. Acta* **14**, 1036, 1431 (1931)

1. Molekulargewicht: ca. 300
2. Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$ oder $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}$
3. Funktionelle Gruppe: Hydroxyl (Acetat, Nitrobenzolat)
4. Ozonabbau: Geronsäure (bestimmt die Ringhälfte)
5. Abzählung von β -C-Methylgruppen:
Permanganatabbau: bei 10,5 gel. 9,72 % Essigsäure
Chromsäureabbau: bei 15,6 gel. 16,32 % Essigsäure
6. Durchhydrierung: 4,9 Mol Wasserstoff
7. Optische Aktivität: keine
8. Anwendung der Isoprenregel (bestimmt die Seitenkette)

Abb. 3. Konzentrierung aus Fischleberölen

KARRER, MORF und SCHÖPP (*Helv. Chim. Acta* **14**, 1036, 1431, 1931):

1. Verseifung mit Kalilauge bei 60° unter Luftausschluß und Isolieren des Unverseifbaren
2. Abscheidung der Sterine durch mehrmaliges Köhlen in Methylalkohol
3. Dreimalige Chromatographie an Aluminiumoxyd

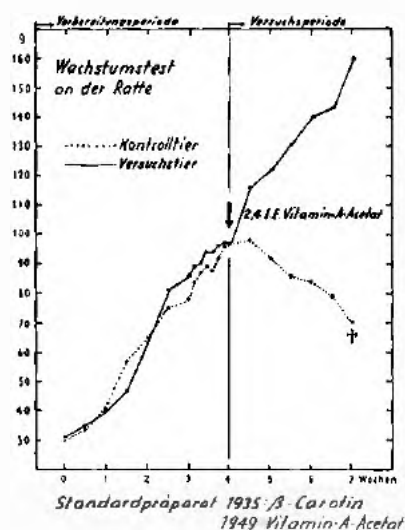
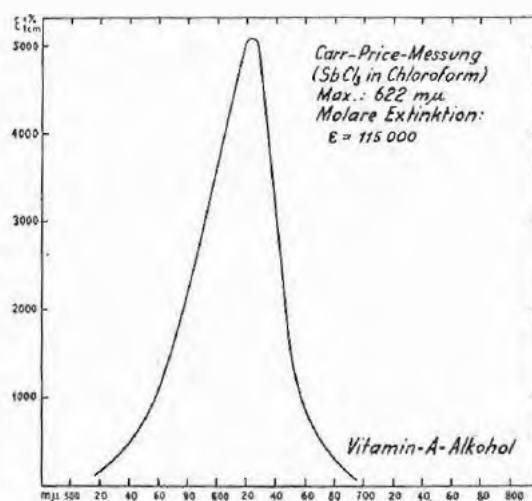
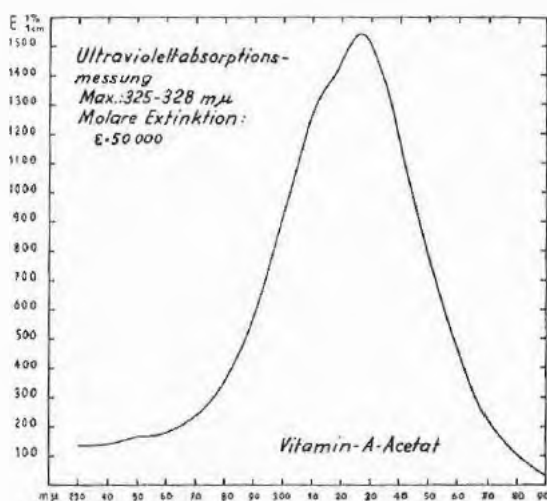
MEAD (*Biochem. J.* **33**, 589, 1939):

1. Verseifung
2. Abscheidung der Sterine
3. Wiederholte Molekulardestillation
4. Kristallisation (Kristalle von HOLMES und CORNET, Smp. 7° , Anthrachinon- β -carbonsäureester, β -Naphthoesäureester)

BAXTER und ROBESON (*J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 2411, 1942):

1. Molekulardestillation der Leberöle
2. Verseifung und Abtrennung der Sterine aus dem Unverseifbaren
3. Molekulardestillation
4. Kristallisation aus Äthylformiat (Smp. $63-64^\circ$)

Abb. 4. Vitamin-A-Auswertung



gab Geronsäure und bestimmte dadurch die Ringhälfte. Die Abzählung der C-Methylgruppen durch oxydativen Abbau ließ auf fünf Methylverzweigungen schließen. Die Durchhydrierung zeigte fünf Doppelbindungen an. Das Molekül besaß keine optische Aktivität, und unter Anwendung der Isoprenregel konnte mit diesen Befunden die ganze Seitenkette erkannt werden. KARRER und MORF⁵ erbrachten bald darauf den schlüssigen Beweis für den Aufbau des Kohlenstoffgerüsts durch Synthese und Identifizierung des Perhydrovitamin A.

Abb. 3 gibt ein Resümee über die Anreicherung. Unter Luftausschluß werden ausgewählte Fischleberöle mit Kalilauge verseift und das Unverseifbare isoliert. Die Sterine werden aus methyl-

⁵ *Helv. Chim. Acta* **16**, 575, 625 (1933).

Abb. 5. Reinpräparate der Handelsformen des Vitamin A



	Alkohol	Acetat	Palmitat
Schmelzpunkt	62—64°	57,8—59°	28—29°
Molekulargewicht	286	328	524,5
Biologische Aktivität: 1 g enthält	$3,33 \cdot 10^4$ I. E.	$2,006 \cdot 10^6$ I. E.	$1,816 \cdot 10^4$ I. E.
1 I. E. entspricht	0,300 g	0,344 g	0,550 g
Ultraviolettaborption (Extinktion bei 325 m μ):			
1%	50 000	50 000	50 000
1 mm	1250	1525	555

alkoholischer Lösung abgeschieden. KARRER, MORF und SCHÖRR führten 1931 die Chromatographie an Aluminiumoxyd als besonders zweckmäßige Reinigungsoperation ein. MEAD kam 1939 durch wiederholte Molekulardestillation zu kristallisierten Estern und zu einem alkoholhaltigen Kristallisat des Vitamin A, das bei 7° schmilzt. BAXTER und ROBESON veröffentlichten nach der Vervollkommenung der Molekulardestillation folgende Arbeitsvorschrift: Die Rohöle wurden destilliert und die vitamin-A-haltigen Fraktionen verseift und von den Sterinen befreit. Nach erneuter Destillation kristallisierte der Alkohol aus Äthylformiat in Prismen vom Schmelzpunkt 63—64°.

Die Konzentrierung und alle Synthesen wurden mit den folgenden Bestimmungsmethoden⁴ kontrolliert (Abb. 4):

1. Das Ultraviolettaborptionsspektrum zeigt ein charakteristisches Maximum bei 325—328 m μ . Reinpräparate besitzen eine molare Extinktion von $\epsilon = 50\,000$.

⁴ Eine kritische Besprechung der Bestimmungsmethoden befindet sich in GRINGEMAN, The Estimation of Vitamin A, London 1944, und Chem. Ind. 1947, 574.

2. Mit Antimontrichlorid in Chloroform entsteht eine charakteristische Blaufärbung mit Maximum bei 623 m μ ; diese Reaktion wird allgemein CARR-PRICE-Reaktion genannt.
3. Der Wachstumstest an der Ratte ist spezifischer als die physikalischen Methoden: Drei Wochen alte Ratten werden auf vitamin-A-freie Diät gesetzt. Nach Eintritt der Gewichtskonstanz beginnt die Versuchsperiode. Ohne Vitamin-A-Gaben sterben die Tiere. Viel Vitamin A erzeugt wieder normales Wachstum. Aus dem Wachstumseffekt geringer Dosen von Vitamin A kann der Gehalt durch Vergleich mit dem Wachstumseffekt von Standardsubstanzen gemessen werden. Die Genauigkeit der Methodik beträgt nur 30 %.

Das Internationale Komitee für Standardisierung des Völkerbundes bzw. der Weltgesundheitsorganisation bestimmte 1934 β -Carotin als internationalen Standard und ersetzte es 1949 durch das schön kristallisierende Vitamin A-Acetat.

Abb. 5 zeigt die Reinpräparate der Handelsformen zusammen mit ihren physikalischen und biologischen Konstanten. Links sind unsere ersten synthetischen Vitamin-A-Kristalle abgebildet, in der

Abb. 6. Reine Vitamin-A-Verbindungen

	Temp. t ₂₀	U.V. Abs. λ max. (mμ)	Case Prism λ max. (mμ)	Biologische Aktivität (pro Mol)	Anmer.
Ester:					
β-Naphtolat	74—75 ^a			1	HAMANO, Chem. Zbl. 36, 1, 2383
Anthrachinon- <i>o</i> -carboxylat	122—123 ¹²	325—328	620	1	do. [156 (1942)]
p-Phenylazobenzoat	79—80 ^a			1	ROBESON und BAXTER, J. Amer. Chem. Soc. 69.
Acetat	57—58 ¹³			1	ROBESON und BAXTER, J. Amer. Chem. Soc. 64.
Succinat	77—78 ^c			1	do. [2407 (1942)]
Butyrat	1,5986			1	ISLER et al., Helv. Chim. Acta 32, 489 (1949)
Laurat	1,5668			1	do. [2407 (1942)]
Palmitat	28—29 ^c	325—328	620	1	ROBESON und BAXTER, J. Amer. Chem. Soc. 64.
Stearat	1,5548			1	ISLER et al., Helv. Chim. Acta 32, 489 (1949)
Oleat	1,5559			1	do.
Benzoat	1,6308			1	do.
Äther:					
Methyläther	34—35 ^a	325—328	620	ca. 1 1/10	HANZE, J. Amer. Chem. Soc. 68, 1389 (1946)
Phenyläther	90—92 ^a				ISLER et al., Helv. Chim. Acta 32, 489 (1949)
Acetale:					
Tetrahydropyranyläther	1,6056	325—328	620	1	P. Hoffmann-La Roche, Schweiz. Anz. 44 866 (11. Mai 1949)
Alkohole:					
Vitamin A	62—64 ^a	325—328	620	1	ROBESON und BAXTER, Science 92, 203 (1940)
Neovitamin A	59—60 ^a			1	ROBESON und BAXTER, J. Amer. Chem. Soc. 69, 156 (1947) [1755 (1943)]
Vitamin A ₁		351	693	1/10	KARRER und BRETSCHER, Helv. Chim. Acta 26.
Aldehyde:					
Retinen 1	62—64 ^a	383	664	1	MORTON, Biochem. J. 42, 516 (1948)
Retinen 2	77 ^a	385	735		MORTON, Biochem. J. 43, 161 (1948)
Säuren:					
Vitamin-A-Säure	180—182 ^a	348		1/10	ARENS und VAN DORP, Recu. Trav. Chim. Pays-Bas 65, 335 (1946)

Mitte die regelmäßigen Prismen des Acetates und rechts die Nadeln des Palmitates, das soeben aus der Schmelze auskristallisiert. Das International Committee bestimmte 0,344 γ Vitamin-A-Acetat vom Schmelzpunkt 57,8—59° als eine internationale Einheit (I.E.). Dies entspricht 0,3 γ Vitamin-A-Alkohol. Das Hauptgewicht der Bestimmung wird auf die Ultravioletabsorptionsmessung gelegt, wobei die molare Extinktion bei 325 mμ in Isopropylalkohol vor ε = 50 000 einer spezifischen Extinktion $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1525$ im Falle des Acetates und 1750 im Falle des Alkohols entspricht. Die Umrechnung dieser spezifischen Extinktion erfolgt, sofern die Absorptionskurve mit der Absorptionskurve des Standards übereinstimmt, mit dem Umrechnungsfaktor 1900⁷.

Abb. 6 gibt eine tabellarische Zusammenstellung der mit bekannten Reinpräparate. Rechts neben den Verbindungen ist entweder der Schmelzpunkt oder die Brechung verzeichnet. Es folgen die

Wellenlängen der Maxima der physikalischen Messungen, die biologische Wirksamkeit mit Autor und Literaturangabe⁸. Vor der Besprechung der einzelnen Gruppen erwähne ich einige allgemeine Befunde: Die Messung der Sauerstoffempfindlichkeit im Warburg-Apparat zeigte uns, daß die Ester beständiger sind als der Methyläther und der Vitamin-A-Alkohol. Die Exaltation des Systems der konjugierten Doppelbindungen bestimmten wir mit etwa 16,5. Die alkoholische Hydrolyse der Ester verläuft erwartungsgemäß als Reaktion zweiter Ordnung.

Alle Ester sind innerhalb der Meßgenauigkeit der biologischen Methode gleich wirksam. Die Äther zeigen Unterschiede: Der leicht spaltbare Methyläther ist heinabe voll wirksam. Der schwer spaltbare Phenyläther besitzt nur geringe Wirksamkeit. Unsere Versuche machen es wahrscheinlich, daß der Methyläther im Körper umgeformt wird, und daß nach seiner Verfütterung in der Leber Vitamin-

⁷ Chronicle of the World Health Organization, Juli 1949, S. 147, und Technical Report, Series 1950, No. 3.

⁸ Herrn Dr. OTTO STRAUB danke ich für die Mithilfe beim Einfügen der Literaturangaben.

Abb. 7. Vitamin-A-ähnliche Verbindungen

	Summ. 20 500	U. V. Abs. λ max. mμ	Calc. Preis λ max. mμ	Biologische Aktivität (pro Mol)	Autor
1. Alkohole mit gleichem Kohlenstoffgerüst (ohne 5 Konjugationen):					
Perhydrovitamin A	—	—	—	—	KARRER und MORF, Helv. Chim. Acta 16, 557, 625 (1933)
Tetrahydrovitamin A	1,503	—	—	0	RUTICKA und FISCHER, Helv. Chim. Acta 17, 633 (1934)
Dihydrovitamin A	—	281	—	0	GOULD und THOMPSON, J. Amer. Chem. Soc. 57, 340 (1935); J. Biol. Chem. 114, xij (1936)
(mit 5 Konjugationen):					
Dimethylaminovitamin A	—	323—324	—	«appreciable»	MILAS, Vitamins & Hormones 5, 25 (1947)
5-Dehydro-vitamin-A-methyläther	—	322	—	wirksam 0.3	[(1948)] MILAS et al., J. Amer. Chem. Soc. 70, 1597
Vitamin A ₂	—	—	—	—	SCHWARZKOPF et al., Helv. Chim. Acta 32, 443 (1949)
2. Alkohole mit verändertem Kohlenstoffgerüst (5 Konjugationen):					
Homovitamin-A-äthyläther	—	328	—	0,015	MILAS et al., J. Amer. Chem. Soc. 70, 1591 (1948)
5-Dehydro-homovitamin-A-äthyläther	—	321	622	0,01	do.
Norvitamin A	—	—	—	—	HILLERON, J. Chem. Soc. 1948, 368
Norvitamin-A-acetat	—	—	—	—	HILLERON et al., J. Chem. Soc. 1949, 1516
Norvitamin-A-methyläther	—	—	—	0,03	do.
Isosovitamin-A-acetat	—	—	—	0	do.
Isosovitamin-A-methyläther	—	—	—	0	do.
(4 Konjugationen):					
C ₁₇ -Alkohol	—	—	—	—	INHOFFEN et al., Liebigs Ann. Chem. 565, do. 35 (1949)
C ₁₈ -Alkohol	—	291	540	—	
3. Ketone aus Vitamin A:					
C ₂₁ -Keton aus Säure	—	—	—	0,1	ARENS u. VAN DORP, Nature 157, 190 (1946)
C ₂₁ -Keton aus Aldehyd	—	401	646	—	HILLERON et al., J. Chem. Soc. 1938, 175
4. Kohlenwasserstoffe:					
Axerophen — Desoxyvitamin A:					
Axerophen	—	331, 346, 364	577	ca. 0,1	KARRER und BENZ, Helv. Chim. Acta 31, 1048 (1948) 461 (1949)
12-Methyl-axerophen	—	331, 346, 364	577	0	do.
15-Äthyl-axerophen	—	330, 348, 367	577	0	KARRER et al., Helv. Chim. Acta 32, 1938 (1949) 461 (1949)
Anhydrovitamin-A	76—77 °	351, 371, 392	620	0,004	HILLERON und KARRER, Helv. Chim. Acta 32, SHANTZ et al., J. Amer. Chem. Soc. 65, do. 901 (1943)
Iso-Anhydrovitamin-A	—	330, 347, 367	623	—	SHANTZ, Science 108, 412 (1948)
Anhydrovitamin-A ₂	89,5 °	352, 370, 391	693	—	SHANTZ, J. Amer. Chem. Soc. 66, 2552 (1946)
Desmethylaxerophen	—	332, 348, 367	580	0	KARRER und BENZ, Helv. Chim. Acta 31, 1607 (1948)
—	—	332, 346, 364	577	—	
β-Dehydro-desmethylaxerophen	—	300—325	570	—	INHOFFEN et al., Liebigs Ann. Chem. 565, 41 (1949)
5. Verbindungen aus Cyclohexanon bzw. methyliertem Cyclohexanon:					
Methyläther von Triisobutyldehydro-vitamin-A:					
C ₁₇ -Alkohol	75—76 °	315	—	—	See 70, 3914 (1948)
C ₁₆ -Säure	171 °	269, 278	—	0,001	SNOOKA und CHANLEY, J. Amer. Chem. Soc. 70, 3120
C ₁₆ -Säure	167 °	258, 341	—	0,001	HILLERON et al., J. Chem. Soc. 1949, 2023
C ₁₆ -Säure	167 °	338	—	0	do. 1949, 3123
C ₁₆ -Säure	205—206 °	339	—	0	TODD und WEDDON, J. Chem. Soc. 1949, 3123
C ₁₇ -Säure	179 °	325, 339	—	0,001	HILLERON et al., J. Chem. Soc. 1949, 287
C ₁₇ -Säure	169 °	338	—	0,001	HILLERON et al., J. Chem. Soc. 1949, 742

A-Ester gespeichert wird. Meinem Mitarbeiter W. GUERX gelang die Reindarstellung des Tetrahydro-pyranyläthers, der als maskiertes Acetal aufgefaßt werden kann. Wir haben darüber hinaus festgestellt, daß die leicht zersetzlichen Acetale, die wir allerdings nicht rein darstellen konnten, volle Wirksamkeit besitzen.

Auf Grund theoretischer Überlegungen von PAULING und ZECHMEISTER⁶ wird allgemein angenommen, daß der Vitamin-A-Alkohol vom Schmelzpunkt 62–64° die all-trans-Konfiguration besitzt. BAXTER und ROBESON haben 1947 aus Mutterlaugen ein Kristallinat vom Schmelzpunkt 58–59° isoliert, das sie Neovitamin A nannten und als eine weitere Raumform auffassen. Diese Verbindung ist voll wirksam. Sie wurde durch das kristallisierte Anthrachinon- β -carboxylat und das p-Phenyl-azo-benzoat charakterisiert. Das Acetat und das Palmitat konnten vorläufig nur als Öle erhalten werden. Die Überführung von Neovitamin A in Vitamin A gelang sowohl durch Verfüttern als auch durch Erhitzen eines kristallisierten Esters mit Jod.

1937 wurde in den Leberölen von Süßwasserfischen eine Beimengung festgestellt, welche bei höheren Wellenlängen absorbiert. Das Schrifttum über dieses Chromogen mit Maximum bei 351 m μ , das von der Schule HEILBRON mit Vitamin A₂ bezeichnet wurde, ist rasch angewachsen. Die Schule von MORTON formuliert Vitamin A₂ mit einer zusätzlichen Doppelbindung im Kohlenstoffring. Der endgültige Strukturbeweis durch die Totalsynthese steht noch aus.

Aus Vitamin A und Vitamin A₂ entstehen durch Oxydation mit Braunstein die entsprechenden Aldehyde, die von MORTON und SALAH mit Retinen 1 und Retinen 2 aus dem Sehpurpur identifiziert wurden. Der Vitamin-A-Aldehyd ist nach eigenen Befunden im Wachstumstest voll wirksam, während die kristallisierte Vitamin-A-Säure bei oraler Verabreichung nur zwei Drittel der Wirksamkeit des Vitamin A besitzt. Wir haben beide Verbindungen in großen Dosen an Ratten verfüttert und darauf das Unverseifbare der Lebern analysiert. Bei den Ratten, welche den Aldehyd erhielten, fanden wir nur Alkohol und keinen Aldehyd. Bei den Ratten, welche mit der Säure gemästet wurden, war kein Alkohol nachweisbar. Die Reaktionsweise der Verbindungen ist sicher verschieden.

Die Tabelle Abb. 7 (S. 107) resümiert die vitamin-A-ähnlichen Verbindungen. Bis heute wurden nur wenige Vertreter rein erhalten und gut charakterisiert:

Die hydrierten Verbindungen Dihydro-, Tetrahydro- und Perhydrovitamin A sind unwirksam.

⁶ Chem. organ. Naturstoffe 3, 203 (1939); Chem. Rev. 34, 267 (1944).

Einige Verbindungen mit dem Kohlenstoffgerüst des Vitamin A, endständiger funktioneller Gruppe und fünf konjugierten Mehrfachbindungen sollen beachtliche Wachstumswirkung besitzen. Es sind dies Dimethylamino-vitamin-A, Dehydro-vitamin-A und eine mit Vitamin A₃ bezeichnete Verbindung, die alle als Zwischen- oder Nebenprodukte von Vitamin-A-Synthesen gefaßt wurden. Homo-vitamin-A, das zwischen dem System der fünf konjugierten Doppelbindungen und der Hydroxylgruppe eine zusätzliche Methylengruppe besitzt und Nor-vitamin A ohne Methylgruppe in 3-Stellung sollen eine mäßige Wachstumswirkung besitzen. Das C₂₁-Keton und das C₂₃-Keton, welche aus Vitamin-A-Säure und Vitamin-A-Aldehyd gewonnen werden, sind weniger wirksam als die Ausgangsprodukte. Von den Kohlenwasserstoffen ist das Desoxy-vitamin-A oder Axerophthen deutlich wirksam. Trisnor-vitamin-A-Verbindungen und deren Abkömmlinge aus Cyclohexanon, die keine Methylgruppen im Cyclohexenring tragen, erzeugen nur bescheidenes Wachstum. Auch die entsprechenden Säuren mit einer und zwei Methylgruppen im Cyclohexenring sind wenig wirksam. Ich werde später auf diese Verbindungen zurückkommen.

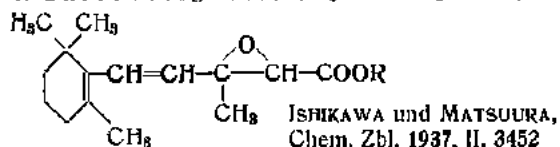
Aus der biologischen Wirksamkeit der besprochenen Verbindungen können vorläufig folgende Schlüsse über die Konstitutionspezifität der Vitamin-A-Wirkung gezogen werden: Zur Erzielung einer Wachstumswirkung an Vitamin-A-Mangelratten ist die Überführbarkeit in Vitamin A keine notwendige Voraussetzung. Weder das Kohlenstoffgerüst noch die endständige funktionelle Gruppe des Vitamin A sind dafür unerläßlich. Das System von fünf konjugierten Mehrfachbindungen ist wesentlich. Der Ersatz einer Doppelbindung durch eine Dreifachbindung ergibt eine deutliche Verminderung der Wirkung; beim Wegfall einer Doppelbindung scheint die Wachstumswirkung überhaupt zu verschwinden.

Die zuletzt erwähnten Vertreter der vitamin-A-ähnlichen Substanzen wurden aus Cyclohexanon oder aus o-Kresol aufgebaut. Bei allen übrigen verwirklichten Synthesen von Vitamin A und vitamin-A-ähnlichen Verbindungen wurde β -Jonon als Ausgangsmaterial verwendet.

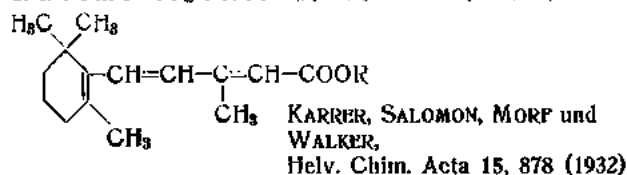
β -Jonon ist ein mono-zyklisches, zwiefach ungesättigtes Keton mit 13 Kohlenstoffatomen. Es wird aus Lemongrasöl gewonnen. Dies ist ein bekanntes Ausgangsmaterial der Riechstoffindustrie aus tropischen Gräsern, das etwa 75 % Citral enthält. Durch Kondensation von Citral mit Aceton und nachfolgender Zyklisierung entsteht das β -Jonon in vorzüglicher Ausbeute. Die reine Verbindung ist heute im Handel erhältlich. Früher war seine Darstellung für den Laboratoriumsschemiker eine schlimme Knacknuß. Sehr viele Literaturmeldungen, die sich widersprechen,

Abb. 8. Die wichtigsten Kondensationsreaktionen von β -Jonon

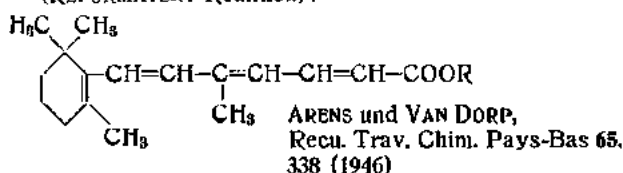
1. Chloressigester (Glycidestersynthese):



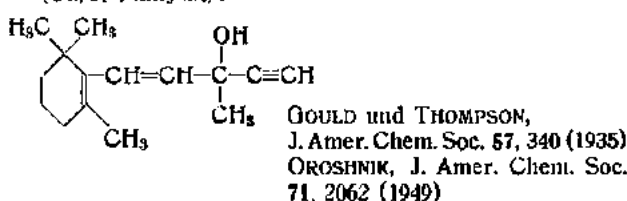
2. Bromessigester (REFORMATSKY-Reaktion):



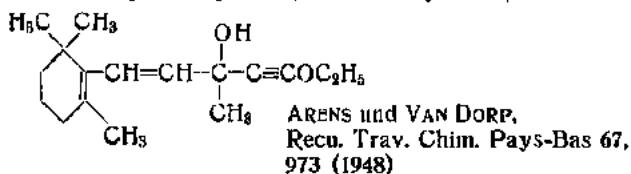
3. Bromcrotonsäureester (REFORMATSKY-Reaktion):



4. Acetylenanlagerung mit Lithium (Ca, K-t-amylat):



5. Äthoxyacetylen (GRIGNARD-Synthese):



6. Propargylbromid (Zinkkondensation):

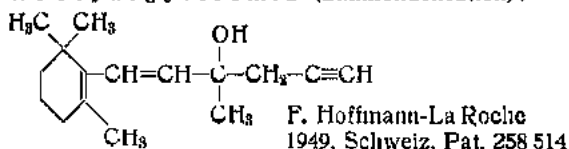
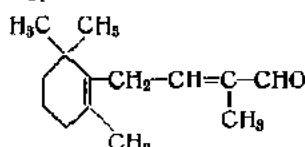
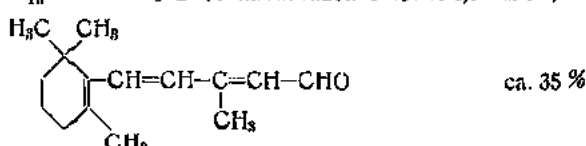


Abb. 9. Die wichtigsten Zwischenprodukte aus β -Jonon

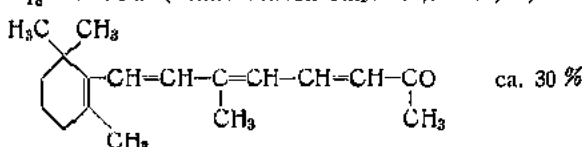
C_{14} -Aldehyd (Smp. 2°)
Ausbeute bezogen auf β -Jonon



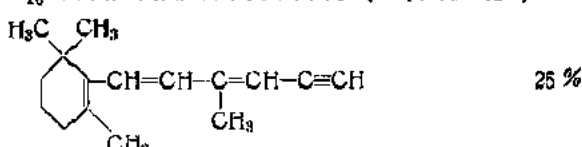
C_{16} -Aldehyd (Semicarbazon Smp. $194,5-196^\circ$)



C_{18} -Keton (Semicarbazon Smp. $188,6-189,6^\circ$)



C_{16} -Kohlenwasserstoff (Smp. $51-52^\circ$)



γ -Bromcrotonsäuremethylester führt unter den gleichen Reaktionsbedingungen in 30prozentiger Ausbeute zum Ester einer C_{17} -Säure. Acetylen wird in flüssigem Ammoniak mittels Lithium in 70–80prozentiger Ausbeute angelagert. Substituierte Acetylenverbindungen können in ähnlicher Weise mit β -Jonon verknüpft werden. Besonders hervorheben möchte ich die GRIGNARD-Synthese mit Äthoxy-acetylen, die von ARENS und VAN DORP eingeführt wurde. Eine REFORMATSKY-ähnliche Zinkkondensation mit Propargylbromid zum Acetylenaldehyd C_{16} , die in glatter Reaktion eine Ausbeute von 85 % ergibt, entdeckten wir 1946.

Aus diesen Kondensationsprodukten wurden die in Abb. 9 aufgeführten Schlüsselsubstanzen der Vitamin-A-Synthesen aufgebaut, nach denen wir die weitere Besprechung gliedern. Der C_{14} -Aldehyd, der bei 1° schmilzt, entsteht über den Glycidester in 80 % Ausbeute. Der C_{15} -Aldehyd wird aus dem Jonylidenessigester oder aus dem Äthoxyacetylenkondensationsprodukt gewonnen. Das C_{18} -Keton entsteht aus dem C_{16} -Aldehyd oder aus der C_{17} -Säure. Der C_{16} -Kohlenwasserstoff vom Schmelzpunkt $51-52^\circ$ wird als Vertreter einer ganzen Reihe von Verbindungen mit 16 Kohlenstoffatomen aufgeführt, welche zusammen mit einem C_4 -Keton, wie Methylvinylketon oder Methoxyäthylmethylketon, die C_{20} -Kohlenstoffkette des Vitamin A bilden.

finden im uneinheitlichen Ausgangsmaterial ihre zwangslose Erklärung.

Ich resümiere in Abb. 8 zuerst die wichtigsten Kondensationsreaktionen des β -Jonons, die sich in allen folgenden Synthesen wiederholen werden. Mit Chloressigester und Natrium-methylat entsteht der hitzeempfindliche Glycidester in vorzüglicher Ausbeute. Bromessigester gibt unter den Bedingungen der REFORMATSKY-Reaktion und nachfolgender Wasserabspaltung den β -Jonylidenessigester in etwa 70prozentiger Ausbeute.

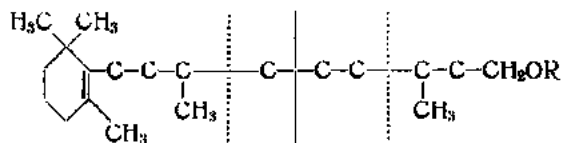
Die Einteilung der Synthesen auf Grund dieser Schlüsselsubstanzen soll noch durch eine schematische Darstellung des verschiedenen Aufbaus des Kohlenstoffgerüsts verdeutlicht werden (Abb. 10): Der C_{14} -Aldehyd wird mit einer Verbindung mit 6 Kohlenstoffatomen kondensiert. Der C_{15} -Aldehyd benötigt eine Kette mit 5 Kohlenstoffatomen. An das C_{18} -Keton sind noch 2 Kohlenstoffatome anzufügen. Zum Schluß folgen unsere Synthesen aus β -Jonon, Propargylbromid und einem C_4 -Keton, wobei das Propargylbromid zuerst mit β -Jonon oder zuerst mit dem C_4 -Keton verknüpft werden kann. Bei der Besprechung dieser letzten Gruppe ergibt sich die Möglichkeit, eine Reihe älterer, unbestätigter Synthesen zu erwähnen.

Nach erfolgter Einteilung beginne ich mit der Beschreibung der «Roche-Synthese», bei welcher zunächst aus β -Jonon der C_{14} -Aldehyd gewonnen wird (Abb. 11). Mein Mitarbeiter H. LINDLAR stellte fest, daß der Glycidester sehr hitzeempfindlich ist und von allen früheren Bearbeitern durch Anwendung unzuweckmäßiger Reaktionsbedingungen und Destillation zerstört wurde. Wir arbeiten deshalb bei etwa 0° und vermeiden jedes Erwärmen. Unser Glycidester zeigt im Gegensatz zu früheren Produkten von MILAS und HEILBRON im Ultraviolett-Spektrum kein Maximum bei $283\text{ m}\mu$ und ergibt bei der Verseifung mit Natriumhydroxyd in Methanol ein unbeständiges Natriumsalz der Glycid-säure, das spontan unter Decarboxylierung zum C_{14} -Aldehyd zerfällt. Die Gesamtausbeute wurde von bisher 15 % auf 80 % verbessert. Anhand der reinen Verbindung vom Schmelzpunkt 2° wurde festgestellt, daß die Doppelbindung in α,β -Stellung zur Aldehydgruppe steht. Unser Aldehyd gibt nämlich bei der Ozonisation keine Geronensäure. Er zeigt im RAMAN-Spektrum Linien bei 1527 und 1681 cm^{-1} und ergibt bei der Kondensation mit Acetylen ein Kondensationsprodukt ohne Absorption bei $226\text{ m}\mu$. Damit bestätigen wir die Formulierung von HEILBRON, die bis 1948 von MILAS bestritten wurde.

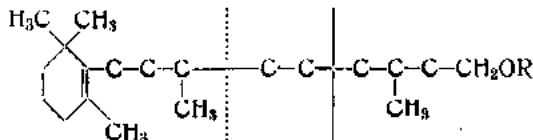
In Abb. 12 ist die Synthese von Vitamin A aus dem C_{14} -Aldehyd dargestellt. Auf diesem Wege haben wir 1947 die ersten Kristalle von synthetischem Vitamin-A-Alkohol erhalten und ihre Identität mit natürlichem Vitamin-A-Alkohol bewiesen. Dies erfolgte zuerst durch die Mischprobe und den Vergleich aller Absorptionsspektren des Anthrachinon- β -carbonsäureesters und des β -Naphthoesäureesters, sowie durch Überführung ins kristallisierte Anhydro-Vitamin-A. Später haben wir über das kristallisierte Acetat alle bekannten Vitamin-A-Kristallisate hergestellt, wobei die Schmelzpunkte der synthetischen Kristallisate mit den bekannten Schmelzpunkten der entsprechenden Vitamin-A-Präparate aus Leberölen übereinstimmten.

Abb. 10. Aufbauschema für das Kohlenstoffgerüst des Vitamin A

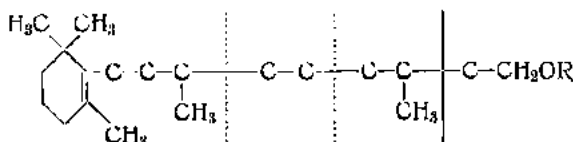
1. Aus C_{14} -Aldehyd (Kohlenstoffaddition $14 + 6 = 20$):



2. Aus C_{15} -Aldehyd (Kohlenstoffaddition $15 + 5 = 20$):



3. Aus C_{18} -Keton (Kohlenstoffaddition $18 + 2 = 20$):



4. Aus β -Jonon bzw. C_{13} -Kohlenwasserstoff ($13 + 7 = 20$ bzw. $16 + 4 = 20$):

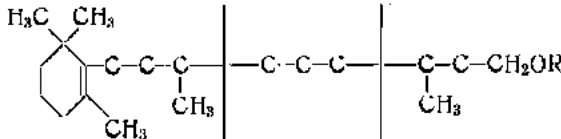
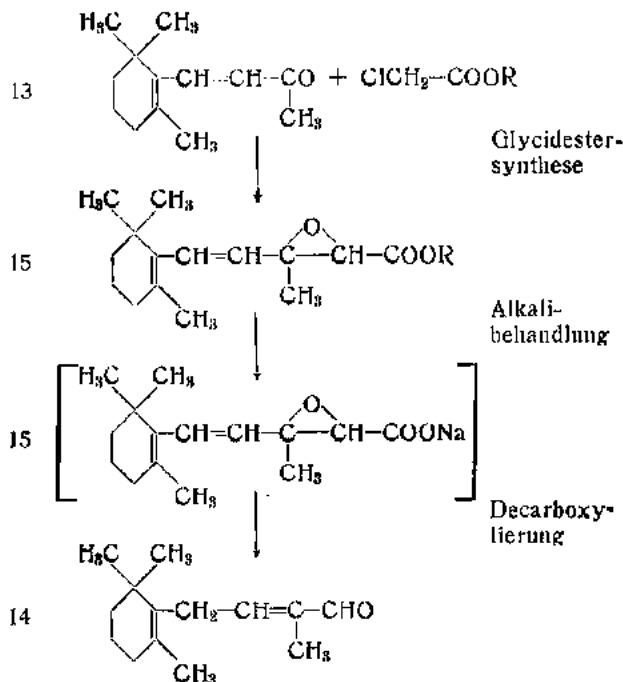


Abb. 11. C_{14} -Aldehyd

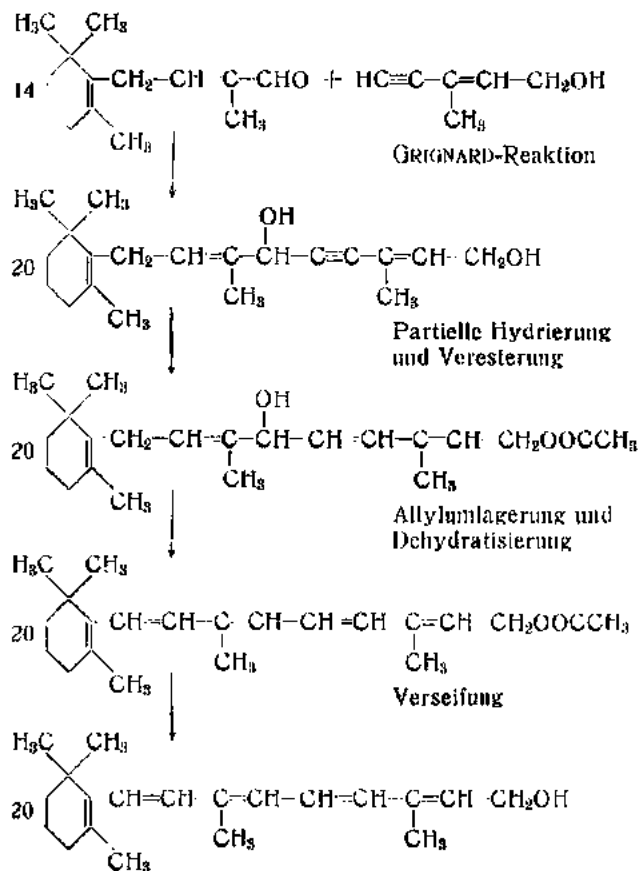
4-Trimethyl-cyclohexenyl-2-methyl-buten-(2)-al-(1)



ISHIKAWA und MATSUURA, Chem. Zbl. 1937, II, 3452
HEILBRON, JOHNSON, JONES und SPINKS, J. Chem. Soc. 1942, 727, 1946, 502
P. Hoffmann-La Roche, U. S. Pat. 2 451 740; Chem. Abstr. 43, 1800 (1949)

Abb. 12

Synthese von kristallisiertem Vitamin A
aus C₁₄-Aldehyd und 1-Oxy-3-methyl-pentenin



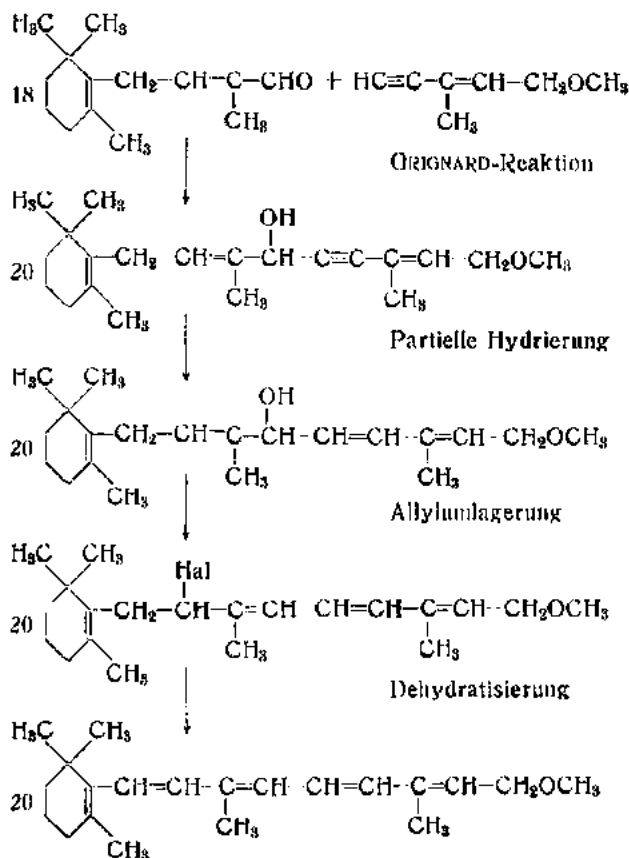
ISLER, HUBER, RONCO und KOFLER, *Helv. Chim. Acta* 30, 1911 (1947), 32, 489 (1949)

Über die Verfahrensentwicklung haben wir schon 1948 vor der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in St. Gallen und in der *Helvetica Chimica Acta* berichtet. Ich beschränke mich deshalb auf die Angabe der Ausbeuten: Aus dem C₁₄-Aldehyd und der C₆-Seitenkette entsteht durch GRIGNARD-Reaktion in über 80prozentiger Ausbeute ein kristallisiertes Kondensationsprodukt vom Schmelzpunkt 58–59°. Die partielle Hydrierung gibt in über 80prozentiger Ausbeute ein Kristallinat vom Schmelzpunkt 73–74°. Die Acetylierung verläuft quantitativ. Eine Reinigung ist unnötig. Die Umlagerung und Dehydratisierung gibt auf Grund der Absorptionsmessung wieder eine Ausbeute von über 80 %. Aus alkoholischer Lösung kristallisiert weit mehr als die Hälfte des gebildeten Vitamin-A-Acetates in schönen Prismen. Die Überführung von Vitamin-A-Acetat in Vitamin-A-Palmitat durch Verseifung und Palmitierung erfolgt ohne nennenswerten Aktivitätsverlust.

Es folgt die analoge Synthese des Vitamin-A-Methyläthers, die wir vorgängig 1946 in der *Experientia* und in der *EMIL BARELL-Festschrift*

Abb. 13

Synthese von Vitamin-A-Methyläther
aus C₁₄-Aldehyd und 1-Methoxy-3-methyl-pentenin



1. ISLER, HUBER, RONCO und KOFLER, *Experientia* 2, 31 (1946); *Festschrift EMIL C. BARELL*, Basel 1946, S. 31
2. N. A. MILAS, *Science* 103, 581 (1946); *Vitamins & Hormones* 5, 9 (1947)

veröffentlichten (Abb. 13). Die Synthese der Äther ist weniger ergiebig als die Estersynthese. Zudem ist die Reinigung der Vitamin-A-Äther und ihrer Zwischenprodukte schwieriger. Wir haben je 10 g des kristallisierten Methyläthers vom Schmelzpunkt 34–35° und des Phenyläthers vom Schmelzpunkt 90–92° dargestellt.

Auf ähnliche Weise gewann auch N. A. MILAS⁹ eine Reihe unreiner Vitamin-A-Äther. Seine Patentanmeldungen gehen bis ins Jahr 1941 zurück. Die Patentschriften wurden als kriegswirtschaftlich wichtige Erfindungen erst Ende 1945 bekanntgemacht. Bei der Einreichung unserer ersten Anmeldungen und der ersten Veröffentlichung waren uns deshalb die Arbeiten von N. A. MILAS unbekannt. Sie können sich unsere Spannung vorstellen beim Studium der

⁹ N. A. MILAS, *Science* 103, 581 (1946); *Vitamins & Hormones* 5, 1–38 (1947); *J. Amer. Chem. Soc.* 70, 1591, 1597 (1948).

allmählich erscheinenden ungefähr zwanzig amerikanischen Patentschriften. Dabei durften wir nun feststellen, daß N. A. MILAS bei den Äthersynthesen andere Maßnahmen anwandte, und daß er das technisch wichtige Alkohol-Ester-Verfahren erst nach uns erkannte. Unsere eigenen Anmeldungen sind dementsprechend in rascher Folge in der Schweiz, in den USA und vielen andern Ländern erteilt worden.

Als neueste Variation der Synthesen aus dem C_{14} -Aldehyd sei kurz die mit P. ZELLER und N. C. HINDLEY gelungene Darstellung von Vitamin-A-Acetalen erwähnt, bei welcher wir die primäre Hydroxylgruppe der C_6 -Seitenkette vor der GRIGNARD-Reaktion durch Umsetzung mit Acetaldehyd und Calciumchlorid oder mit Dihydropyran und Salzsäure acetalisieren.

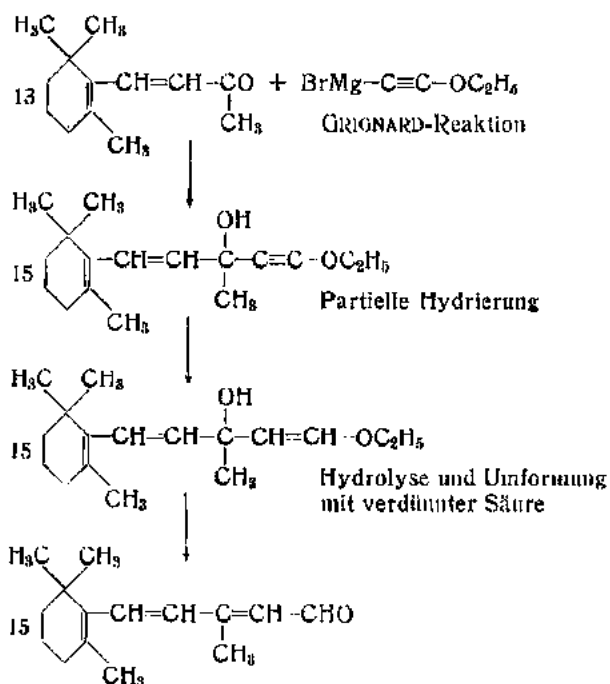
Wir verlassen nun die C_{14} -Aldehydgruppe und besprechen die Darstellung vom C_{15} -Aldehyd oder β -Jonylidenacetaldehyd, die erst 1949 durch WENDLER, SLATES und TISHLER befriedigend gelungen ist. Die unbestätigten Synthesemeldungen von KUHN und MORRIS und von KRAUZE und SLOBODIN sind am Fuße von Abb. 14 erwähnt, in welcher die originelle Darstellungsmethode von ARENS und VAN DORP formelmäßig abgebildet ist: Das GRIGNARD-Produkt aus β -Jonon und Äthoxyacetylen wird erst partiell hydriert und dann mit verdünnter Salzsäure behandelt. Dabei wird der Äther hydrolysiert und zum C_{15} -Aldehyd umgeformt. Die neueste Darstellung durch WENDLER, SLATES und TISHLER wird erst beim C_{18} -Keton besprochen.

Es folgt die umstrittene Synthese von KUHN und MORRIS, die ihren C_{15} -Aldehyd mittels Piperidinacetat mit Methylcrotonaldehyd kondensierten und dann die uneinheitlichen Produkte nach MEERWEIN-PONNDORF reduzierten (Abb. 15). Sie erhielten 2,6 g eines gelben Öles, das auf Grund der CARR-PRICE-Reaktion 4 % Vitamin A enthält. Durch chromatographische Reinigung stieg der Gehalt auf ca. 7,5 %. Die Reproduktion dieser Synthese sollte mit den neu dargestellten C_{15} -Aldehydpräparaten möglich werden.

Wir kommen nun zu den Synthesen aus dem bekannten C_{18} -Keton (Abb. 16). Ich beschreibe zuerst die Darstellung dieses Zwischenproduktes über die C_{17} -Säure, die durch REFORMATSKY-Reaktion von β -Jonon und Bromcrotonsäuremethylester unter nachfolgender Wasserabspaltung und Verseifung entsteht. Diese Säure wird mit Lithiummethyl in vorzüglicher Ausbeute zum C_{18} -Keton umgesetzt. Für die letzte Stufe verwendeten die Schulen von KARRER und HEILBRON ein zweistufiges Verfahren über das Säurechlorid, wobei das C_{18} -Keton mittels Methylzinkjodid bzw. mittels Dimethylcadmium gebildet wurde.

Abb. 14. C_{15} -Aldehyd oder β -Jonylidenacetaldehyd

5-Trimethyl-cyclohexenyl-3-methyl-pentadien-(2,4)-al-(1)

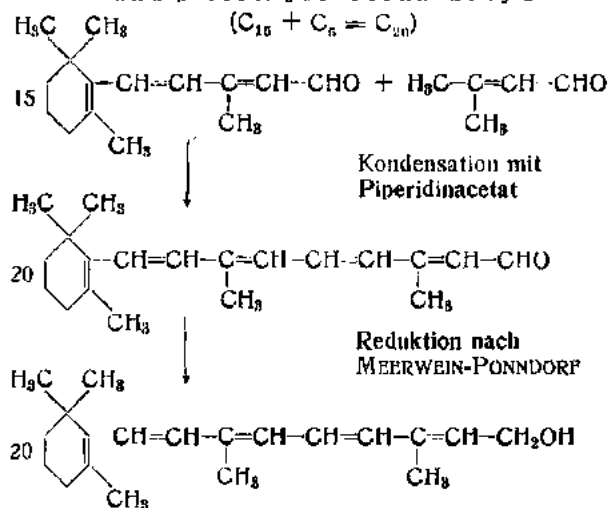


ARENS und VAN DORP, Recu. Trav. Chim. Pays-Bas 67, 973 (1948)

Frühere Synthesemeldungen:

KUHN und MORRIS (Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 853, 1937): Reduktion von β -Jonylidenessigester zum Aldehyd über das o-Tolidid, Imidchlorid und die SCHIFFSche Base
KRAUZE und SLOBODIN (Chem. Zbl. 1940, II, 2898): Kondensation von β -Jonon mit Bromacetal und Dehydratisierung

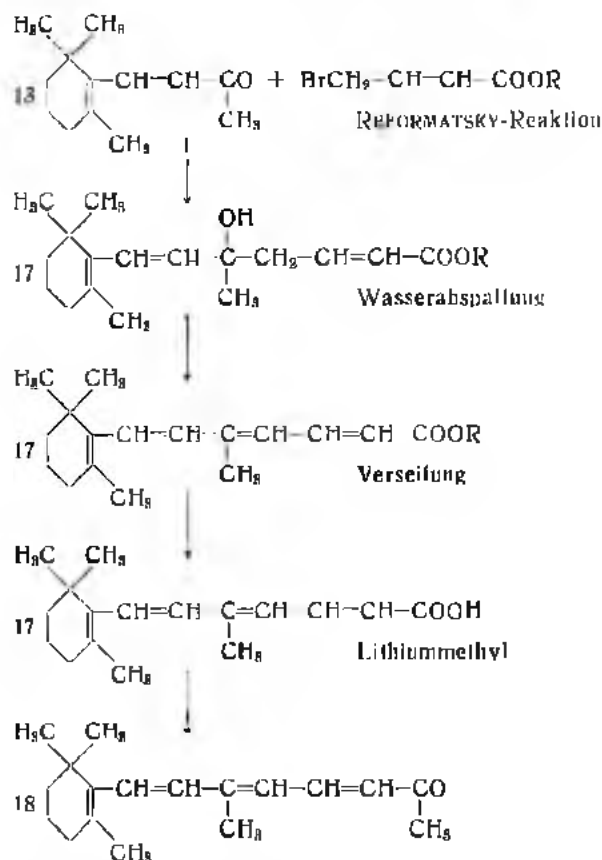
Abb. 15. Synthese aus C_{16} -Aldehyd und β -Methylcrotonaldehyd ($C_{16} + C_6 = C_{20}$)



KUHN und MORRIS (Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 853, 1937): 2,6 g Kondensationsprodukt mit ca. 4 % Vitamin A (CARR-PRICE). Durch chromatographische Reinigung stieg der Gehalt auf ca. 7,5 % (CARR-PRICE und biologische Prüfung)

Abb. 16. C_{18} -Keton

8-Trimethyl-cyclohexenyl-6-methyl-octatrien-
(3,5,7)-on-(2)



ARENS und VAN DORP, *Nature* 157, 190 (1946); *Recu. Trav. Chim. Pays-Bas* 65, 338 (1946)

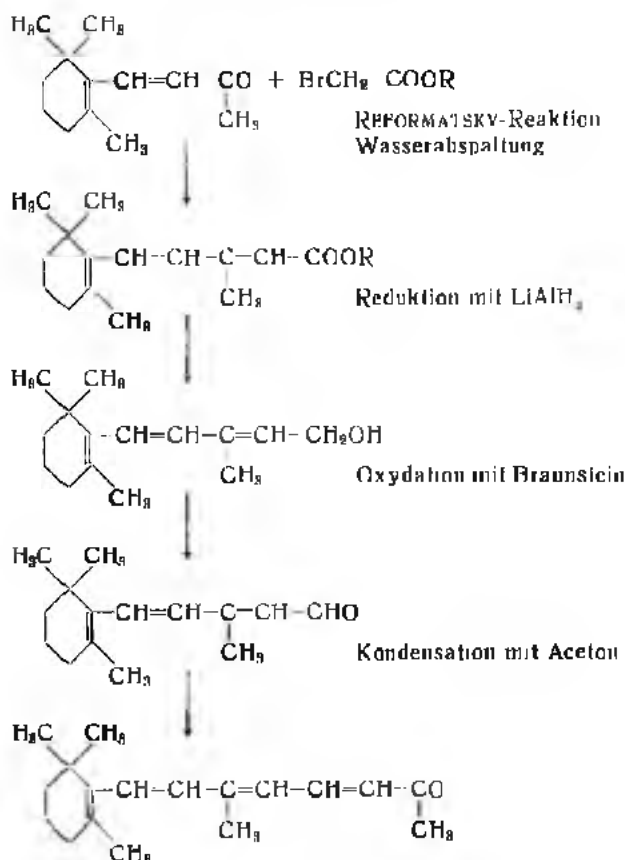
Weitere Synthesen:

KARRER, JUCKER und SCHICK (*Helv. Chim. Acta* 29, 704, 1946): C_{15} -Säure über Säurechlorid mit Methylzinkiodid
 HEILBRON, JONES und O'SULLIVAN (*J. Chem. Soc.* 1946, 866): C_{11} -Säure über Säurechlorid mit Dimethylcadmium

1947 veröffentlichte MILAS eine prinzipiell neue Darstellung über den C_{15} -Aldehyd unter Ausnutzung der Esterreduktion mit Lithiumaluminiumhydrid. Dieses Verfahren, das kürzlich von WENDLER, SLATES und TISHLER modifiziert wurde, ist in Abb. 17 dargestellt: Der β -Jonylidenessigester entsteht durch REFORMATSKY-Reaktion und Wasserabspaltung. Das Produkt ist uneinheitlich, da neben der gewünschten Lage der Doppelbindung in α,β -Stellung zum Carboxyl immer auch die unerwünschte Bildung von Methylengruppen in β,γ -Stellung beobachtet wird. Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid führt zum C_{15} -Alkohol mit maximaler Absorption bei 284 m μ . Dieser geht mit Braunstein zwei stereoisomere Formen des C_{15} -Aldehydes in total 60prozentiger Ausbeute. Die Überführung in

Abb. 17. C_{18} -Keton

8-Trimethyl-cyclohexenyl-6-methyl-octatrien-
(3,5,7)-on-(2)



WENDLER, SLATES und TISHLER, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 3267 (1949)

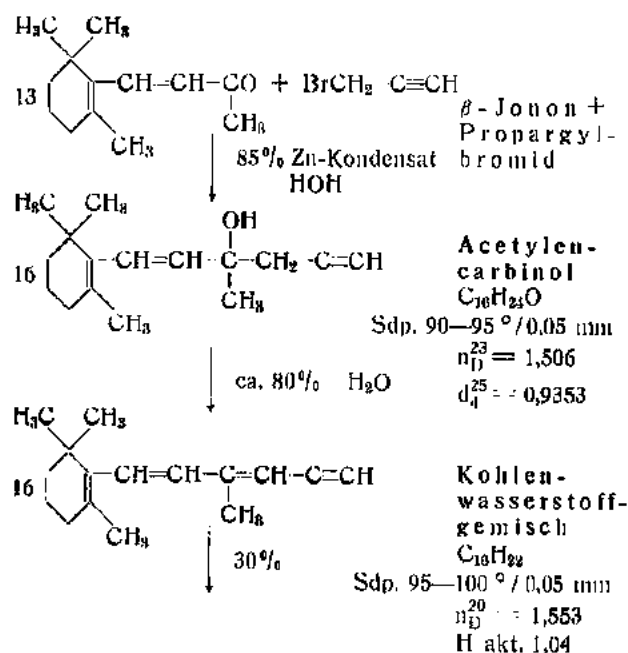
MILAS und HARRINGTON (*J. Amer. Chem. Soc.* 69, 2247, 1947): Reduktion von C_{15} -Ester mit LiAlH_4 und OP-PENAUER-Oxydation mit C_1 -Alkohol

die entsprechenden stereoisomeren Formen vom C_{18} -Keton erfolgt schließlich durch Kondensation mit Aceton mittels Aluminium-*t*-butylat.

ARENS und VAN DORP mit INHOFFEN veröffentlichten 1946 die Synthese der biologisch wirksamen Vitamin-A-Säure, die in schönen Nadeln vom Schmelzpunkt 180–182° kristallisiert, heinahe gleichzeitig mit KARRER, JUCKER und SCHICK (Abb. 18). Übereinstimmend wurde das C_{18} -Keton durch eine REFORMATSKY-Reaktion mit Bromessigester kondensiert und der gebildete Oxyester C_{20} dehydratisiert und verseift. Nach der epochemachenden Erfindung des Lithiumaluminiumhydrids als Reduktionsmittel für ungesättigte Ester haben SCHWARZKOPF, CAHNMAN, LEWIS, SWIDINSKY und WUPST den Vitamin-A-Säureester zum Vitamin-A-Alkohol reduziert. Ausgehend von der kristallisierten C_{20} -Säure, gelang diesen Autoren 1949 auch die Darstellung von Vitamin-A-Kristallisaten.

Abb. 20. C_{14} -Kohlenwasserstoff

6-Trimethyl-cyclohexenyl-3-methyl-hexadien-(3,5)-in-(1)



Kristallisierter Kohlenwasserstoff $C_{16}H_{22}$
 Smp. 51–52°

Sdp. 152–154°/14–15 mm; $n_D^{20} = 1,563$; $n_D^{55} = 1,5466$

Ultraviolettabsorption: Max. 283 m μ ($\epsilon = 36\,000$)

Inflektionen bei ca. 273 m μ und 293 m μ

F. Hoffmann-La Roche, *Chimia* 3, 150 (1949); Schweiz. Pat. 258 514

Frühere Darstellung eines öligen Kohlenwasserstoffes:

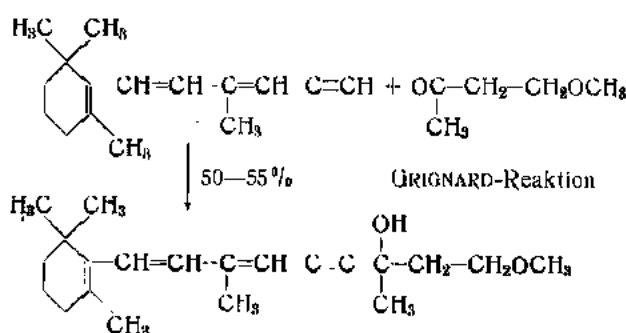
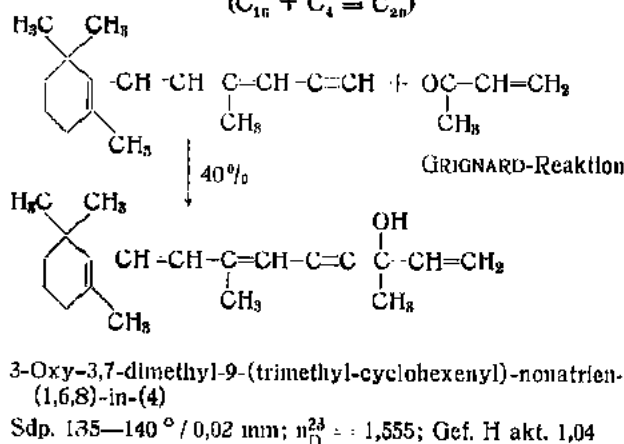
N. A. MILAS, *Science* 103, 581 (1946); *Vitamins & Hormones* 5, 22 (1947): Acetylenanlagerung an den C_{14} -Aldehyd und Wasserabspaltung

läuft. Als Beispiel wird in Abb. 20 die Kondensation zwischen β -Jonon und Propargylbromid gezeigt. Man läßt das Gemisch der Komponenten in trockenem Äther zum aktivierten Zink zufließen. Die Reaktion ist schwach exotherm und ist auch bei großen Ansätzen in 30 Minuten beendet. Das gebildete Acetylen-carbinol besitzt an der Acetylenbindung ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom und kann in üblicher Weise durch eine GRIGNARD-Reaktion nochmals mit einer Carbonylverbindung kondensiert werden. Ich glaube, daß sich diese neue Reaktionsfolge allgemein bei Synthesen terpenoid gebauter Naturstoffe einbürgern wird.

Im vorliegenden Fall entsteht aus dem Acetylen-carbinol C_{10} durch Wasserabspaltung mit p-Toluolsulfosäure ein Kohlenwasserstoffgemisch, aus dem eine der Raumformen in schönen Prismen vom Schmelzpunkt 51–52° gewonnen werden kann. Wir haben das Acetylen-carbinol, das Kohlenwasserstoffgemisch und den kristallisierten Kohlenwasserstoff mit Methylvinylketon und mit Methoxyäthylmethylketon kondensiert. Die Schlußstufen aller folgenden

Abb. 21. Aufbau des Kohlenstoffgerüsts aus C_{16} -Kohlenwasserstoff

($C_{16} + C_4 = C_{20}$)



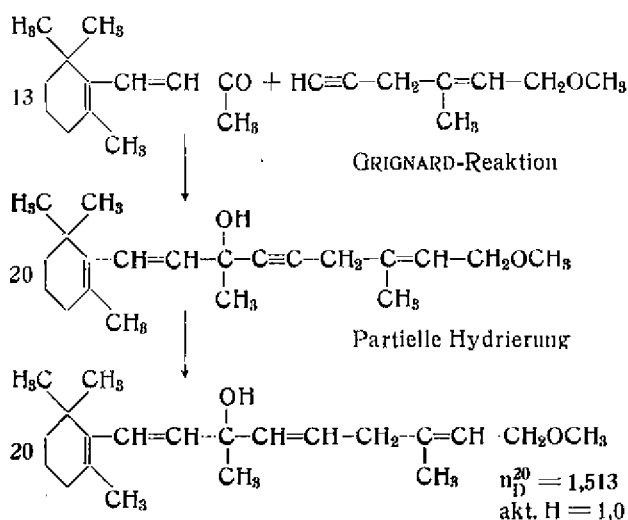
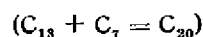
Erste Darstellung: MILAS, *Science* 103, 581 (1946); *Vitamins & Hormones* 5, 9 (1947); U. S. Pat. 2 369 160–167

Synthesen verlaufen ungefähr nach dem Schema des ausführlich publizierten Verfahrens. Ich werde deshalb die Kondensationsreaktionen $C_{16} + C_4 = C_{20}$ (Abb. 21) und $C_{13} + C_7 = C_{20}$ (Abb. 22 und 23) nur kurz skizzieren und anschließend die Umformung der partiell hydrierten Produkte zum Vitamin A gesamthaft anhand der Formeltabelle in Abb. 24 besprechen.

Ähnliche Verbindungen, wie unsere Kondensationsprodukte in Abb. 21, hat N. A. MILAS vor uns aus seinem C_{14} -Aldehyd, Acetylen und einem C_4 -Keton gewonnen.

Die Seitenkette der Kondensation $C_{13} + C_7$ (Abb. 22) entsteht durch Zinkkondensation zwischen Propargylbromid und Methylvinylketon und nachfolgender Umlagerung und Verätherung des gebildeten Oxymethylhexenins. Diese C_7 -Seitenkette wird durch eine GRIGNARD-Reaktion mit β -Jonon verknüpft. Das entstehende Kondensationsprodukt ist wahrscheinlich identisch mit einer Verbindung, die

Abb. 22. Aufbau des Kohlenstoffgerüsts aus β -Jonon und 1-Methoxy-3-methyl-hexen-(2)-in-(5)



F. Hoffmann-La Roche, Schweiz. Pat. 254 948; Chem. Abstr. 1949, 9082

Frühere Darstellung:

OROSHIK, J. Amer. Chem. Soc. 67, 1627 (1945):

Kondensation $C_{15} + C_5 = C_{20}$

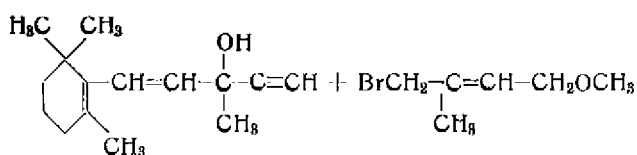
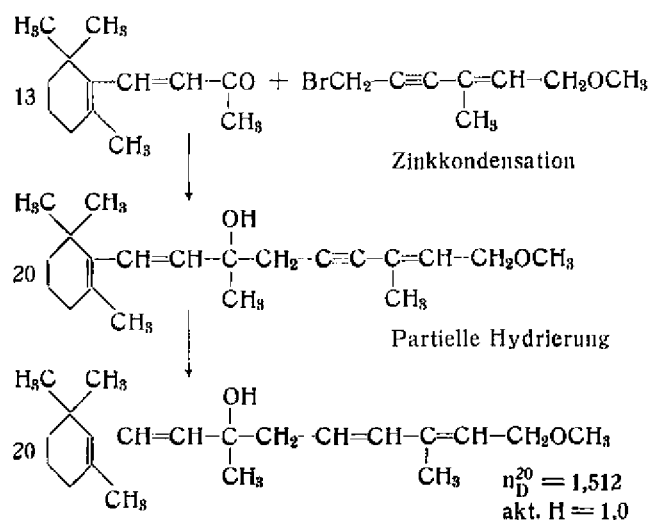
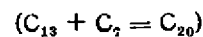


Abb. 23. Aufbau des Kohlenstoffgerüsts aus β -Jonon und 1-Methoxy-3-methyl-6-brom-hexen-(2)-in-(4)

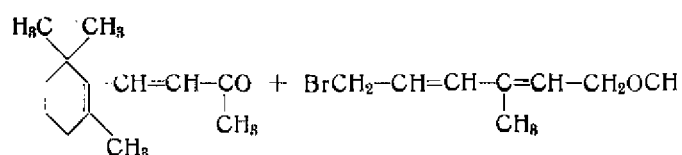


F. Hoffmann-La Roche, Chimia 3, 150 (1949); Schweiz. Pat. 261 888

Frühere Darstellung:

KIPPING und WILD, Chem. Ind. 58, 802 (1939):

Lithiumkondensation $C_{13} + C_7 = C_{20}$



W. OROSHNIK durch Acetylenanlagerung an β -Jonon und Verknüpfung des Acetylenalcohols mit einer C_5 -Seitenkette gewonnen hat.

In Abb. 23 wird eine andere Seitenkette C_7 mit β -Jonon kondensiert. Es ist ein substituiertes Propargylbromid, das mit der REFORMATSKY-ähnlichen Zinkkondensation eine Ausbeute von 70 % ergibt. Die partielle Hydrierung führt zu einer Verbindung, die mit einem alten Kondensationsprodukt von KIPPING und WILD übereinstimmen könnte.

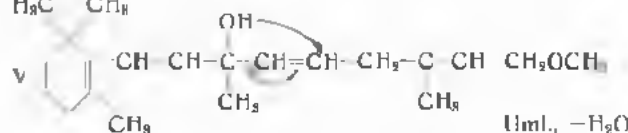
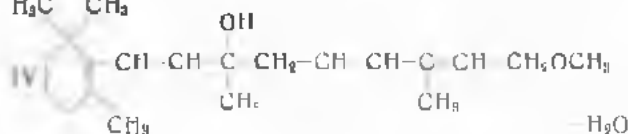
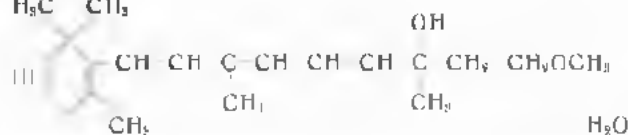
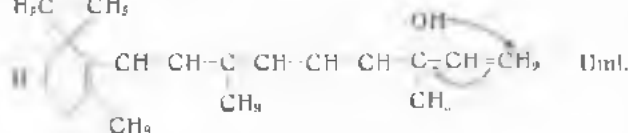
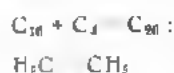
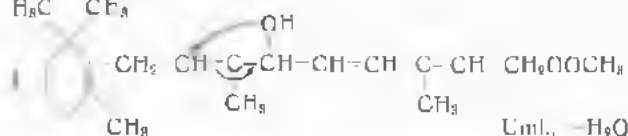
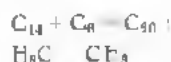
Die partiell hydrierten Kondensationsprodukte sind nun in Abb. 24 zusammengestellt. Rechts der Formeln sind die Operationen vermerkt, welche zur Überführung in Vitamin-A-Verbindungen nötig sind. Die erste Formel ist das Zwischenprodukt der Synthese aus dem C_{14} -Aldehyd mit einer sekundären Oxygruppe in der 6-Stellung. II und III sind die Kondensationsprodukte aus dem C_{16} -Kohlenwasserstoff und einem C_4 -Keton mit je einer tertiären Oxygruppe in der 3-Stellung. IV und V sind Kondensationsprodukte aus β -Jonon und einer C_7 -Seitenkette, die je eine tertiäre Oxygruppe in der 7-Stellung tragen. Ich hätte diese Liste noch um drei Verbindungen erweitern können, bei denen zwei Oxygruppen in 3-

und in 7-Stellung im gleichen Molekül vorhanden sind. Alle diese Zwischenprodukte zeigen in der täglichen Dosis von 50 γ keine deutliche Wachstumswirkung.

Wir haben nun alle uns geläufigen Umlagerungs- und Dehydratisierungsmethoden auf diese Verbindungen angewandt. Wir erhielten aus den Präparaten I—V Rohprodukte mit deutlicher Wachstumswirkung in der Dosis von 50 γ und gereinigte Konzentrate mit deutlicher Wachstumswirkung in der Dosis von 20 γ pro die. Die Rohprodukte aus der Verbindung I zeigen schon in der Dosis von 1 γ maximale Wachstumswirkung und übertreffen damit im Vitamin-A-Gehalt die anderen Rohprodukte um das Mehrfache. Wir haben bis heute nur aus dieser Synthese kristallisierte Vitamin-A-Verbindungen erhalten. Auffallend ist die relativ geringe Wirksamkeit der Rohprodukte aus den Verbindungen II und IV, von denen man bei formelmäßiger Betrachtung erwarten würde, daß die Pentaenkette besonders gut vorgebildet wäre. Die Experimente beweisen eindeutig, daß die Verbindung I mit der sekundären Hydroxylgruppe in 6-Stellung, die erst nach erfolgter Umlagerung abgespalten werden kann, das zweck-

Abb. 24

Zwischenprodukte der Vitamin-A-Synthese

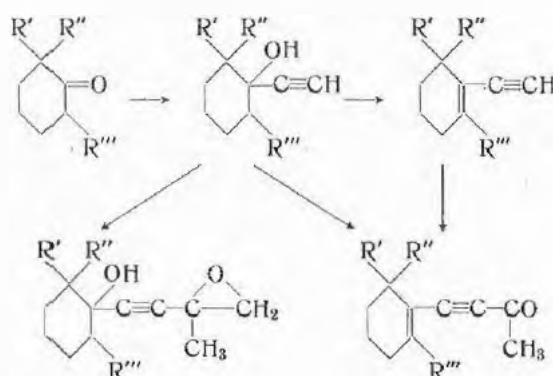


mäßigste Zwischenprodukt ist. Wir haben damit die Erkenntnis gewonnen, daß es viele Wege zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts des Vitamin A gibt, daß das Kriterium aller Synthesen aber erst bei der Bildung des Systems der fünf konjugierten Doppelbindungen liegt.

Mit einigen Zahlen möchte ich Ihnen noch den Umfang unserer Arbeit an den Synthesen, der Verfahrensentwicklung und der Beständigkeitsprüfung illustrieren: Wir haben seit 1944 mehr als 12 000 Absorptionsmessungen und mehr als 25 000 CARR-PRICE-Bestimmungen durchgeführt und über 18 000 Ratten für die biologischen Versuche verwendet. Die große biologische Arbeit, die von Herrn Prof. JÜRGENS und Frau Dr. PFALTZ durchgeführt wurde, soll besonders hervorgehoben werden.

Mein Übersichtsreferat wäre unvollständig ohne die Erwähnung einiger Gegenwartsprobleme der Vitamin-A-Chemie: Seit 1947 bearbeiten HEILBRON,

Abb. 25. Aufbau aus Cyclohexanon

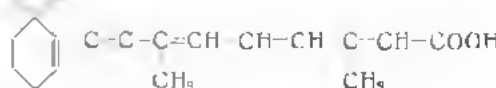


HEILBRON et al., J. Chem. Soc. 1948, 355; 1949, 287, 737, 742, 2023, 2028, 2031, 3120, 3123

MILAS et al., J. Amer. Chem. Soc. 70, 1292, 1829 (1948)

ŠROTKA und CHANLEY, J. Amer. Chem. Soc. 70, 3914 (1948)

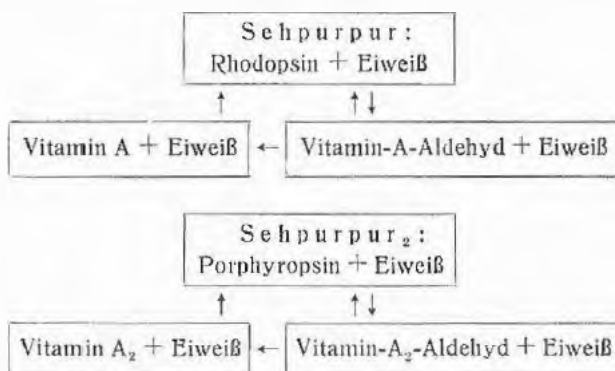
Beispiele:



C_{19} Säure: HEILBRON et al., J. Chem. Soc. 1949, 2023

Abb. 26

Stoffwechsel von Retinen 1 und Retinen 2



WALT, Vitamines & Hormones 1, 195 (1943)

MORTON, Biochem. J. 42, 516 (1948); 43, 1v (1948)

BALL und MORTON, Biochem. J. 45, 298 (1949)

MORTON und COLLINS, 1st Int. Congress of Biochemistry, Cambridge 1949, Abstr. of Commun., p. 69

WATD, 1st Int. Congress of Biochemistry, Cambridge 1949, Abstr. of Commun., p. 353

WEADON, SONDEHEIMER und JONES die Synthese vitamin-A-ähnlicher Verbindungen aus Cyclohexanon durch Acetylanlagerung, Wasserabspaltung und anschließende Kondensation mit Carbonylverbindungen (Abb. 25). Einige Vertreter des Tri-nor-vitamin-A haben wir bei den vitamin-A-ähnlichen Verbindungen

gen schon kennengelernt. Sie öffnen eine Fülle neuer Wege, wobei alle Synthesen auch auf substituierte Cyclohexanone übertragen werden können. Als Fernziel dürfte auf diesem Wege auch der Aufbau des Vitamin A erreichbar sein.

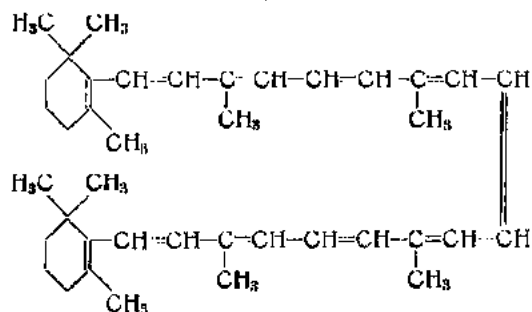
Am Internationalen Kongreß für Biochemie in Cambridge wurden von der Schule MORTON Arbeiten über Aufbau und Wirkungsweise von Rhodopsin und Porphyropsin vorgetragen. Beides sind eiweißhaltige Bestandteile des Sehpurpurs, die als prosthetische Gruppe Retinen 1 und Retinen 2 bzw. Vitamin-A- und Vitamin-A₂-Aldehyd enthalten (Abb. 26).

Eine reizvolle Erweiterung der Vitamin-A-Chemie ist die Synthese der Carotine und der carotinähnlichen Verbindungen. Diese große Gruppe von Naturstoffen steht dem Vitamin A konstitutionell sehr nahe. Der wichtigste Vertreter, das β -Carotin (Abb. 27), ist ebenfalls von der Schule KARRER strukturell aufgeklärt worden.

Sir IAN HEILBRON, der beinahe alle Vitamin-A-Synthesen vor ihrer Verwirklichung vorausgesehen hat, schrieb 1948 in seinem letzten Übersichtsreferat¹²: «And so after many years, victory has come, and the romance of exploration, of high hopes and bitter disappointment, will in a few years simply be recorded in the text-books of organic chemistry in a

¹² Pedler Lecture J. Chem. Soc. 1948, 393.

Abb. 27. β -Carotin



Strukturanklärung:

KARRER, HELFENSTEIN, WEHRLI und WETTSTEIN, *Helv. Chim. Acta* **13**, 1084 (1930)

Syntheseveruche:

KARRER und SCHWYZER, *Helv. Chim. Acta* **31**, 1055 (1948)

INHOFFEN, POMMER und BOHLMANN, *Liebigs Ann. Chem.* **561**, 26 (1949)

INHOFFEN, POMMER, METH, *Liebigs Ann. Chem.* **565**, 45 (1949)

few terse sentences.» Wenn es mir gelungen ist, die technische Synthese zu einem schweizerischen Erfolge zu machen, so verdanke ich die Möglichkeit dazu der großzügigen Planung der Direktion von F. Hoffmann-La Roche und dem guten Teamgeist, der immer alle unsere Vitamin-A-Bearbeiter beseelte.