

Mit der Methode der Massenspektroskopie hat man alle nicht ganzzahligen Elemente als Mischelemente von ganzzahligen Isotopen erkannt und damit der *Prout'schen* Hypothese zum Sieg verholfen. Die chemische Atomgewichtsbestimmung erreichte in der ihr namentlich durch *Hönigsmid* gewordenen Vervollkommnung im Wettkampf mit der physikalischen der Massenspektroskopie ihren Höhepunkt an Präzision. Sie gewann damit einen entscheidenden Einfluß bei der Diskussion der materiellen Grundfragen über Aufbau und Zusammensetzung der Atomkerne und hat so dazu beigetragen, unseren Vorstellungen vom Mikrokosmos eine unvergleichliche Einheitlichkeit und Sicherheit zu geben. Wie die historische Besiegelung dieses großartigen Forschungsabschnitts hat damals der Bericht *Hönigsmids*, er habe die beiden von *Clusius* getrennten Isotopen des Chlors von den Atomgewichten 35 und 37 „gewogen und richtig befunden“, auf mich gewirkt.

Hönigsmid war als langjähriges Mitglied und zeitweiliger Vorsitzender der Internationalen Atomgewichtskommission oberster Schiedsrichter in Atomgewichtsfragen. Die Atomgewichte nahezu der Hälfte aller Elemente sind mit der im Münchener Laboratorium erreichten, meist noch die dritte Dezimale sicherstellenden Genauigkeit in der internationalen Tabelle verzeichnet¹⁾. Viele von uns erinnern sich noch der aufregenden Spannung, unter der unser Institut stand, als im Herbst 1933 6 g nicht ganz reinen Radiumbromids auf dem Luftweg in München eintrafen, die dem Meister vertrauensvoll für die endgültige Atomgewichtsbestimmung des kostbaren und in der Handhabung gefährlichen Elements aus belgischen Beständen zur Verfügung gestellt wurden. *Hönigsmid* hat die Aufgabe mit der ihm eigenen Unerschrockenheit ohne jeden Zwischenfall durchgeführt und die unheimliche Leihgabe nach wenigen Monaten fast ohne Verlust im Zustand völliger Reinheit zurückerstattet.

Das „Atomlabor“, das war die kurze Bezeichnung für *Hönigsmids* Abteilung, war eine exquisite Lehrstelle der Experimentierkunst. Unter persönlicher Anleitung durch den Chef wurde die hohe Kunst des Glasblasens geübt, wurden Apparaturen aus Porzellan und Quarz erstellt. Für den Besucher war es ein Hochgenuß, den Meister selbst bei der Arbeit zu beobachten und seine ungewöhnliche Geschicklichkeit zu bewundern.

Der überaus sorgfältigen praktischen Ausbildung der Doktoranden verdankt die *Hönigsmid*-Schule ihren Ruf. Eine bemerkenswert hohe Zahl von Chemikern, die aus ihr hervorgegangen sind, hat mit Erfolg die akademische Laufbahn beschritten, die anderen fanden in der Industrie jederzeit bevorzugte Aufnahme.

Die persönlichen Beziehungen in seinem Arbeitskreis waren ungemein herzlich. *Hönigsmid* war seinen Schülern wie ein väterlicher Freund zugetan, sorgte für sie, wo er konnte und kannte keine größere Freude als die, sie in guter und erfolgreicher Entwicklung zu sehen. Der frühe Tod seines Lieblingsschülers *Eduard Zintl* hat ihn tief betrübt. Seine Anteilnahme an Menschen und Dingen und an allem, was sich ereignete, übertrug er auf das ganze Institut. Daher kam es, daß *Hönigsmid* wohl der beliebteste und populärste unter den Dozenten, der gute Hausgeist des Instituts gewesen ist. Man wetteiferte unter den Studenten in der Kunst, die einprägsame Sprechweise des Lehrers

¹⁾ Vgl. dazu O. *Hönigsmid*, „30 Jahre chemische Atomgewichtsforschung“, diese Ztschr. 53, 177 [1940]. Zu den vielen Ehrungen, die ihm zuteil wurden, gehört auch die Verleihung der *Liebig*-Denkmünze des ehem. VDC.

nachzuahmen und fand damit namentlich auf Laboratoriumsfesten großen Beifall. Seine wohlwollende, leidenschaftslose und humorvolle österreichische Art hat gewiß dazu beigetragen, daß wir uns im Staatslaboratorium so viele Jahre einer freundlichen und spannungslosen Grundstimmung erfreuen durften, die nicht einmal im Dritten Reich merkbar beeinträchtigt wurde. Dabei wurde im Praktikum viel verlangt und im Examen war *Hönigsmid* beinahe gefürchtet.

Hönigsmid war, wie auch *Fritz Haber* und *Otto Hahn* von Hause aus Organiker. Er hat seine chemische Ausbildung bei *Guido Goldschmidt* in Prag erhalten und war mehrere Jahre Assistent des von ihm stets hoch verehrten Lehrers, von dem er die peinliche Exaktheit im Arbeiten erlernt hat. Die glanzvolle Entwicklung der radioaktiven Forschung, an der Wien damals hervorragend beteiligt war, hat wohl dazu beigetragen, daß *Hönigsmid* der organischen Chemie untreu wurde, aber ich glaube, kein Organiker wird ihm aus seiner Abtrünnigkeit einen Vorwurf machen. Eindrucksvolle Lehr- und Wanderjahre, die er bei *H. Moissan* in Paris und bei *Th. W. Richards* in Boston verbrachte, dazu noch eine längere Tätigkeit am Wiener Radium-Institut, fügten den soliden Unterbau für sein neues Arbeitsgebiet und führten schon 1911 zu seiner Berufung auf die Lehrkanzel für anorganische Chemie an der Technischen Hochschule in Prag. Die Beschäftigung mit den Siliciden verschiedener Metalle konnte ihn nicht mehr nachhaltig fesseln. Nach der Rückkehr aus den Vereinigten Staaten galt sein ganzes Streben der Verfeinerung der analytischen Methoden, wie sie von der Atomgewichtsbestimmung gefordert wurden. Er hat seit jener Zeit kein Thema aus der systematischen anorganischen Chemie mehr bearbeitet. 1918 hat er die Leitung des Atomgewichtslaboratoriums in München übernommen, das *Willstätter* für ihn an der Stelle des alten *Liebig'schen* Hörsaals einrichtete.

Auch dieser in seinem Wesen so heitere Mann, der die Annehmlichkeiten einer gehobenen Lebensführung so gut mit den hohen Pflichten des Gelehrten zu verbinden verstand, ist von den Unbilden körperlichen Leidens nicht verschont geblieben. Seit der Mitte der Dreißiger Jahre waren wir in Sorge um ihn. Eine bedenkliche Erkrankung der Lunge machte mehrere Operationen und längeren Aufenthalt im Süden nötig. Völlig genesen wurde er einige Jahre später von einem gefährlichen Tumorleiden befallen, das er auch glücklich überstanden hat. Wenn er aus all diesen schweren Heimsuchungen ohne nachhaltige Schädigung herauskam, so haben er und wir das vor allem der beispiellosen Hingebung seiner Frau *Lia* zu verdanken, die ihn als treue Gefährtin durch ein im Grunde sehr glückliches Leben und dann auch in den Tod begleitet hat.

Nach der Zerstörung unseres Instituts und der Vernichtung seines Heimes fand das Ehepaar in der Wohnung der Witwe von *Hans Fischer* die letzte Zuflucht, aber keine Ruhe vor den Drangsalen der Nachkriegszeit. Dort haben sie am 14. Oktober 1945 in klarer und kalter Entschlossenheit den Weg beschritten, den 7 Monate zuvor ihr Freund *Hans Fischer* gewählt hatte, ein Schicksal, wie es der Lebensart der beiden lebensfrohen Menschen so garnicht angemessen war.

Otto Hönigsmid hat sein großes Lebenswerk zum Abschluß bringen können; der Wissenschaft ist er nichts mehr schuldig geblieben. Bei seinen Freunden und Schülern wird der Zauber seiner Persönlichkeit nie verblasen.

[A 234]

Konstitution und Vitamin A-Wirksamkeit

Von Dr. F. BOHLMANN, Organisch-Chemisches Institut der T. H. Braunschweig

In der Vitamin A-Reihe sind zahlreiche wirksame Verbindungen mit veränderten funktionellen Gruppen bekannt. Unbedingt erforderlich bleiben der geschlossene 6-Ring und die Kette der 5 konjugierten Mehrfachbindungen.

Schon 1913 hatten *McCallum* und *Davis*¹⁾ gefunden, daß bei der Ernährung von Ratten mit einer synthetischen Diät Wachstumsstörungen auftraten. Es stellte sich heraus, daß diese durch das Fehlen gewisser fettlöslicher Stoffe bedingt waren. 1922 wurden dann die Vitamine A und D in Fischleberölen und tierischen Fetten gefunden. Zur genaueren Untersuchung war es notwendig, die Vitamine in reiner Form zu erhalten. Die phy-

sikalisch-chemische Vitamin A-Bestimmungsmethode durch *Carr* und *Price*²⁾ war daher für die weitere Reinigung und Anreicherung dieses Vitamins von großer Bedeutung.

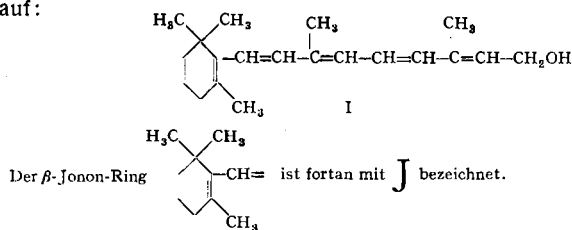
Mit hochkonzentrierten Vitamin A-Präparaten konnten dann *Karrer*³⁾ und *Heilbron*⁴⁾ 1931–33 die Konstitution des Vitamins

²⁾ Biochemic. J. 20, 497 [1926].

³⁾ Helv. chim. Acta 14, 1036, 1431 [1931]; 16, 557, 625 [1933].

⁴⁾ Biochemic. J. 26, 1178 [1932].

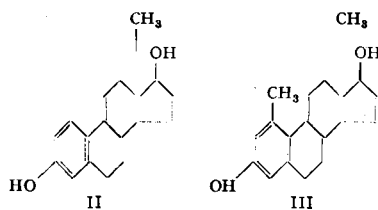
A- oder Axerophthols - aufklären. Die Autoren stellten folgende Formel auf:



Die Formel wurde nach 15jähriger intensiver Forschung vieler Arbeitskreise durch die elegante Synthese von *Isler, Huber, Kofler und Ronco*⁵⁾ endgültig bestätigt.

Im Verlaufe der zahlreichen Arbeiten in der Vitamin A-Reihe sind auch mehrere Substanzen dargestellt, die mehr oder weniger stark von der Konstitution des Vitamins A abweichen. Es ist daher bereits möglich, einiges über den Zusammenhang zwischen Konstitution und Vitamin A-Wirksamkeit auszusagen.

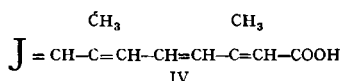
Auf Grund der Erfahrungen der letzten 20 Jahre, die bei vielen Vitaminen und Hormonen gesammelt werden konnten, war zu erwarten, daß die biologische Aktivität nicht völlig auf eine bestimmte Konstitution beschränkt bleiben würde. Es hatte sich nämlich herausgestellt, daß bei fast allen Vitaminen und Hormonen auch strukturell ähnliche Verbindungen die typischen physiologischen Wirkungen hervorrufen konnten, wenn auch meistens in geringerem Maße. Beim Vitamin K zeigt sich das sehr deutlich. Z. B. ist das Methyl-naphthochinon, dem die dem Vitamin K zugehörige Phetyl-Seitenkette fehlt, biologisch aktiv; beim Vitamin D sind gewisse Unterschiede im Bau der Seitenkette nicht mit dem Verlust der Wirksamkeit verbunden. Bei allen anderen Vitaminen liegen die Verhältnisse ähnlich. Im großen und ganzen hat es sich gezeigt, daß besonders die funktionellen Gruppen für die Wirkung wichtig sind. Dieses geht aus dem Vergleich des weiblichen Sexualhormons Östradiol (III) mit seinem 1-Methyl-Derivat (III)⁶⁾ hervor.



Das Östradiol besitzt wegen seiner phenolischen OH-Gruppe saure Eigenschaften, während das 1-Methyl-Derivat ein sog. Kryptophenol darstellt; durch das Hinzutreten der Methyl-Gruppe ist es alkalionlöslich geworden, und es fehlen die physiologischen Wirkungen. Ebenso ist der Verschuß der phenolischen OH-Gruppe durch Methylierung mit dem Verlust der Aktivität verbunden. Dagegen sind zahlreiche Verbindungen der Östran-Reihe und besonders der Stilböstrol-Reihe, die sich in ihrer chemischen Konstitution wesentlich stärker vom Östradiol unterscheiden, aber alle saure Eigenschaften besitzen, noch wirksam.

Im Gegensatz zu vielen anderen Vitaminen und Hormonen erwiesen sich in der Vitamin A-Reihe in den letzten fünf Jahren hergestellte Verbindungen mit veränderter funktioneller Gruppe als biologisch aktiv.

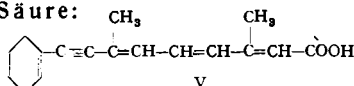
Als erster synthetisierte *Inhoffen* gemeinsam mit *Arens und van Dorp*⁷⁾ eine hoch Vitamin A-wirksame Verbindung, die dem Vitamin A entsprechende Säure, die sog. Vitamin A-Säure:



Sie hat als Natriumsalz, auf p_H 10 gepuffert, oral die gleiche Wirkung wie natürliches Vitamin A^{7a)}.

Die Synthese der Vitamin A-Säure wurde ebenfalls von *Karrer*⁸⁾ durchgeführt, der die Reaktionen auch auf die α -Reihe übertragen hat. Allerdings konnte die α -C₂₀-Säure noch nicht krystallin erhalten werden; Angaben über die physiologische Aktivität dieser Substanz stehen noch aus, aus Analogiegründen müßte sie unwirksam sein.

*Heilbron*⁹⁾ beschreibt die Synthese einer Desmethyl-dehydrovitamin A-Säure:



⁵⁾ Helv. chim. Acta 30, 1911 [1947]; Nature [London] 160, 247 [1947]; Chimia 1, 203 [1947].

⁶⁾ H. H. Inhoffen, diese Ztschr. 59, 207 [1947].

⁷⁾ DRP.-Anmeldungen der Schering A.G. vom Mai bis Juli 1944, z. B. Ann. Sch. 129439 IV d/120; Recueil Trav. chim. Pays-Bas 65, 338 [1946]; Nature [London] 157, 190 [1946]; 158, 60 [1946]; vgl. a. H. H. Inhoffen, F. Bohlmann u. K. Bartram, Liebigs Ann. Chem. 561, 13 [1948], Fußnote 1).

^{7a)} Dies ist deshalb besonders wichtig, weil damit das Vitamin A in eine physiologisch wirksame wasserlösliche Form überführt worden ist. Für die Resorption ist daher wahrscheinlich kein Fett nötig; diese Möglichkeit könnte für eine klinische Verwendung von Bedeutung sein.

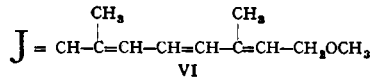
⁸⁾ Helv. chim. Acta 29, 704 [1946].

⁹⁾ J. Chem. Soc. [London] 1948, 386.

Die ringständigen Methyl-Gruppen fehlen, trotzdem zeigt diese Säure bereits eine gewisse Vitamin A-Wirksamkeit.

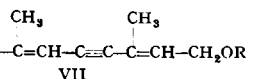
Bei Synthesen in der Vitamin A-Reihe sind verschiedentlich auch Äther dargestellt worden, die alle mehr oder weniger physiologisch aktiv sind. Der Vitamin A-Methyläther, der von *Hanze und Mitarbeitern*¹⁰⁾ aus natürlichem Vitamin A krystallin erhalten wurde, ist praktisch ebenso wirksam wie der Alkohol. *Isler und Mitarbeiter*^{11,12)}

konnten auch synthetisch krystallisierten Vitamin A-Methyläther darstellen.

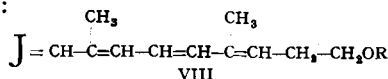


Die Autoren haben ebenfalls den Butyläther sowie den Phenyläther dargestellt¹²⁾. Der Phenyläther, der krystallin erhalten werden konnte, ist wesentlich schwächer wirksam als der Methyläther. Der ölige Butyläther steht zwischen den beiden. Die in großer Zahl dargestellten Ester erwiesen sich bei der physiologischen Prüfung alle als hoch aktiv und zwar in derselben Größenordnung wie der freie Vitamin A-Alkohol.

Die von *Milas und Mitarbeitern*¹³⁾ gewonnenen Äther sind wesentlich schwächer wirksam, wahrscheinlich sind die erhaltenen Öle noch nicht genügend rein. Einen Äther mit einer Dreifach-Bindung hat *Milas*¹³⁾ dargestellt:

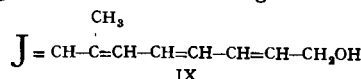


Diese Substanz, die als Öl erhalten wurde, soll biologisch aktiv sein. Ebenso auch der homo-Vitamin A-Äther von *Milas*¹⁴⁾, bei dem die aliphatische Kette um eine Methylen-Gruppe verlängert ist:

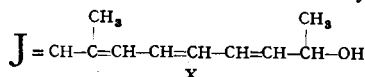


Ein von *Oroshnik*¹⁵⁾ beschriebener Vitamin A-Äther weist ein von dem aus natürlichen Vitamin A hergestellten Methyläther stark abweichendes Absorptionsmaximum auf, aber auch dieser Äther soll wirksam sein. Es soll sich u. U. um eine isomere Verbindung handeln (s. *Isler*¹¹⁾).

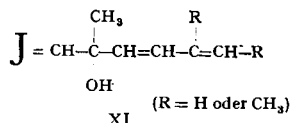
Einige Alkohole abgewandelter Konstitution sind auch bereits synthetisiert worden. *Heilbron*¹⁶⁾ hat z. B. ein Nor-Vitamin A folgender Konstitution dargestellt:



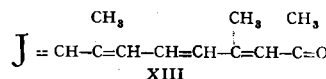
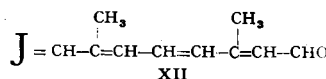
sowie ein Iso-Vitamin A mit einer sekundären Hydroxyl-Gruppe:



Beide Substanzen sind physiologisch aktiv; genauere Angaben stehen noch aus. Die Verbindungen von *Thompson und Milas*¹⁷⁾, die nicht die fünf konjugierten Doppelbindungen enthalten, sind dagegen unwirksam:

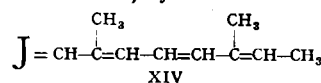


Wenn die OH-Gruppe durch die Aldehyd- oder Keto-Gruppe ersetzt wird, bleibt die Wirkung erhalten. Sowohl der Vitamin A-Aldehyd (XII) als auch das Methylketon XIII, das *Arens und van Dorp*⁷⁾ aus Vitamin A-Säure erhalten haben, sind Vitamin A-wirksam.



Das Keton XIII hat allerdings nur 1/10 der Aktivität vom Vitamin A⁷⁾.

Auch eine Reihe reiner Kohlenwasserstoffe wurde dargestellt und untersucht. Der dem Vitamin A zugrunde liegende Kohlenwasserstoff, der von *Karrer und Benz*¹⁸⁾ synthetisch dargestellt und mit dem Namen Axerophthen belegt worden ist, zeigt bereits Vitamin A-Wirksamkeit:



¹⁰⁾ J. Amer. Chem. Soc. 68, 1389 [1946].

¹¹⁾ Festschrift „Emil Barel“, 31 [1946]; Experientia 2, 31 [1946].

¹²⁾ Helv. chim. Acta 32, 489 [1949]. ¹³⁾ J. Amer. Chem. Soc. 70, 1597 [1948].

¹⁴⁾ Ebenda 70, 1591 [1948]. ¹⁵⁾ Ebenda 67, 1627 [1945].

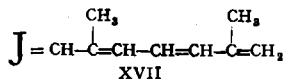
¹⁶⁾ J. Chem. Soc. [London] 1948, 386.

¹⁷⁾ J. Amer. Chem. Soc. 63, 752 [1941].

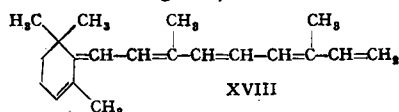
¹⁸⁾ Helv. chim. Acta 31, 1048 [1948]; 32, 232 [1949].

Nach v. Euler und Karrer²¹⁾ besitzt dieser Kohlenwasserstoff $\frac{1}{8}$ bis $\frac{1}{6}$ der Aktivität vom β -Carotin. Dagegen sind die homologen Verbindungen XV und XVI auch bei großer Überdosierung unwirksam²¹⁾.

Auch der von Shantz¹⁹⁾ und Karrer²⁰⁾ dargestellte Kohlenwasserstoff, das Desmethyloxerophen, besitzt keine physiologische Aktivität^{19, 21)}:

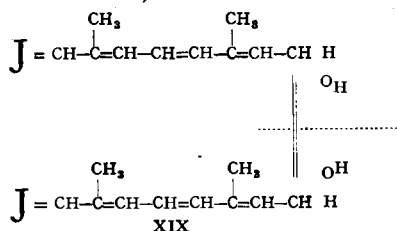


Das Anhydrovitamin A, das eine Doppelbindung mehr enthält sowie ein verschobenes Doppelbindungssystem, ist ebenfalls praktisch ohne Wirkung^{21, 22)}:



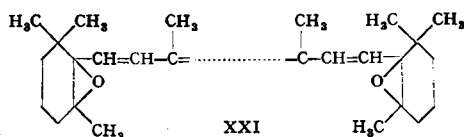
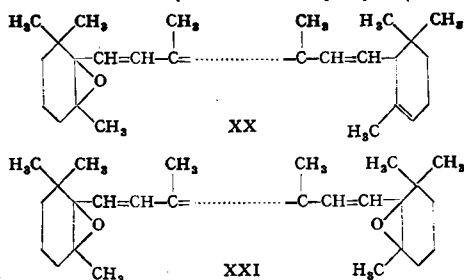
Shantz²²⁾ gibt zwar an, daß dieser Kohlenwasserstoff 0,4% der Wirksamkeit des Vitamins A besitzt; aber da als Ausgangsmaterial für das Anhydrovitamin A Vitamin A selbst benutzt wurde, ist diese Angabe mit einem gewissen Unsicherheitsfaktor behaftet.

Durch die Untersuchung von Carotinoiden ist eine weitere Möglichkeit gegeben, etwas über den Zusammenhang zwischen Konstitution und Vitamin A-Wirksamkeit auszusagen, da der tierische Organismus fähig ist, gewisse Carotinoide in Vitamin A umzuwandeln. Wahrscheinlich geschieht dies in der Leber durch ein Ferment, die Carotinasen²³⁾:



In der Natur wurden bisher etwa 10 solcher Provitamine A gefunden^{24, 25)}. Außerdem kennt man eine Reihe synthetischer Umwandlungsprodukte aus Carotinoiden, die ebenfalls als Provitamine wirken können. Dabei hat sich herausgestellt, daß nur solche Verbindungen physiologisch wirksam sind, die mindestens einen β -Jonon-Ring und die typische ungesättigte Kette des Vitamins A enthalten.

Der β -Jonon-Ring darf nicht substituiert sein. So sind sauerstoffhaltige Verbindungen wie z. B. Xanthophyll, keine Provitamine A; eine Ausnahme bilden hier die von Karrer^{25, 26)} untersuchten Carotinoid-epoxyde, die trotzdem wirksam sein sollen. Auffällig ist hierbei besonders, daß α -Carotinepoxyd (XX) wesentlich wirksamer als β -Carotin-di-epoxyd (XXI) sein soll:



¹⁹⁾ J. Amer. Chem. Soc. 68, 2553 [1946]; 66, 901 [1943].

²⁰⁾ Helv. chim. Acta 31, 1607 [1948].

²¹⁾ Ebenda 32, 461 [1949].

²²⁾ J. Amer. Chem. Soc. 65, 904 [1943]; N. D. Embree, J. biol. Chemistry 128, 187 [1939].

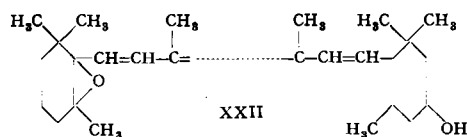
²³⁾ Th. Moore, Biochemic. J. 24, 692 [1930]; H. Brockmann u. M. L. Tecklenburg, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 221, 117 [1933]; R. Kuhn u. H. Brockmann, ebenda 200, 246 [1932]; 221, 129 [1933]; H. v. Euler u. P. Karrer, Helv. chim. Acta 17, 24 [1934]; H. S. Olcott u. D. C. McCann, J. biol. Chemistry 94, 185 [1931]; B. Ahmad Biochemic. J. 25, 1195 [1931]; J. L. Rea u. J. C. Drummond, Z. Vitaminforsch. 1, 177 [1932].

²⁴⁾ P. Karrer u. H. Wehrli, „25 Jahre Vitamin A-Forschung“ Nova Acta Leopoldina N. F. 1, 175 [1933]; H. R. Rosenberg, „Chemistry and Physiology of the Vitamins“ S. 38, New York 1945.

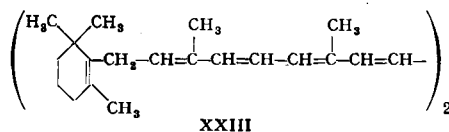
²⁵⁾ H. v. Euler, Helv. chim. Acta 28, 1150 [1945].

²⁶⁾ P. Karrer u. E. Jucker: Carotinoide, Basel 1948.

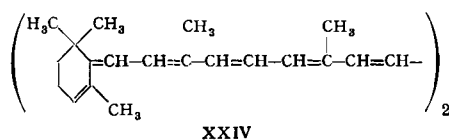
Dagegen soll das Epoxyd des an sich als Provitamin fungierenden Kryptoxanthins gänzlich unwirksam sein²⁷⁾:



Um hier irgendwelche Schlüsse ziehen zu können, ist das Material noch nicht reichhaltig genug. Für die übrigen Carotinoide gelten die o. a. Gesetzmäßigkeiten. β -Carotin hat die doppelte Aktivität von α - und γ -Carotin, während Lycopin ganz unwirksam ist²⁸⁾. α -Apo-2-carotinal ist im Gegensatz zu β -Apo-2-carotinal ebenfalls ohne Wirkung²⁸⁾. Verbindungen, die nicht die typische Kette von 5 konjugierten Doppelbindungen des Vitamins A enthalten, sind ohne jegliche physiologische Aktivität. So ist β -Dihydro-carotin²⁹⁾ kein Provitamin A:



Auch das β -Dehydro-carotin ist unwirksam³⁰⁾:



Da die Verbindungen XXIII und XXIV eine andere Lage der Doppelbindungen besitzen, kann man allerdings nicht ohne weiteres damit rechnen, daß der Organismus in der Lage ist, mit Hilfe der Carotinasen derartige Verbindungen umzuwandeln.

Ergebnisse

Im Gegensatz zu anderen Vitaminen und Hormonen sind in der Vitamin A-Reihe mehrere Verbindungen mit veränderter funktioneller Gruppe bekannt, die z. T. die volle biologische Aktivität zeigen. Überraschenderweise sind neben den Estern auch die Vitamin A-Äther mehr oder weniger stark wirksam und zwar in der Reihenfolge Methyl-, Butyl- und Phenyläther. Während der Methyläther die gleiche Wirkung zeigt wie der freie Alkohol, ist beim Phenyläther bereits ein starkes Absinken festzustellen. Auch die dem Vitamin A entsprechende Säure sowie der Kohlenwasserstoff (Axerophthen) können ebenso wie Aldehyd und Keton Vitamin A ersetzen. Es erhebt sich nun die Frage, ob alle diese Verbindungen im tierischen Organismus in Vitamin A umgewandelt werden, oder ob sie selbst schon volle Vitamin A-Wirksamkeit besitzen. Nach allem was über biologische Reaktionen bekannt ist, erscheint die erste Annahme als wenig wahrscheinlich. Bisher ist jedenfalls noch kein Beispiel einer Äther-Spaltung, Reduktion einer Carbonsäure oder Oxydation eines Kohlenwasserstoffs zum Alkohol bekannt. Die Frage könnte nur durch exakte Stoffwechseluntersuchungen geklärt werden, die bisher noch in keinem der obengenannten Fälle durchgeführt wurde. Erwiesen scheint lediglich, daß in der Leber gewisse Carotinoide in Vitamin A umgewandelt werden.

Unter den Verbindungen mit verändertem Kohlenstoffgerüst sind einige biologisch aktiv, die aber alle wesentlich weniger wirksam sind als Vitamin A. So ist ein Mehr- oder Mindergehalt an Methyl-Gruppen in mehreren Fällen nicht mit dem Verlust der Aktivität verbunden, während wiederum in anderen Fällen derartige Verbindungen (Kohlenwasserstoffe von Karrer) völlig unwirksam sind. Unerlässlich ist dagegen wohl die typische Kette von 5 konjugierten Doppelbindungen; Verbindungen der α -Reihe, sowie solche mit verschobenen Doppelbindungen können Vitamin A nicht ersetzen. Eine 3-fach-Bindung in der Konjugation stört nicht. Dagegen ist der 6-Ring unbedingt erforderlich, da alle offenen Verbindungen unwirksam sind. Der

²⁷⁾ Dieselben, Helv. chim. Acta 29, 229 [1946]; dieselben u. H. v. Euler, ebenda 30, 1159 [1947].

²⁸⁾ H. v. Euler, P. Karrer u. U. Solmsen, ebenda 21, 216 [1938].

²⁹⁾ P. Karrer u. A. Rüegger, ebenda 23, 955 [1940]; P. Karrer u. E. Jucker: Carotinoide, S. 159, Basel 1948.

³⁰⁾ P. Karrer u. G. Schwab, Helv. chim. Acta 23, 578 [1940]; P. Karrer u. E. Jucker: Carotinoide, S. 140.

tierische Organismus ist also nicht in der Lage, derartige Cyclisierungen durchzuführen, wie sie beim Übergang von Lycopin in β -Carotin nötig wären. Wieweit die Vitamin A-Wirksamkeit von sterischen Verhältnissen beeinflusst wird, ist noch wenig geklärt. Von den beim Vitamin A theoretisch möglichen 4 cis-trans isomeren Formen konnten *Robeson* und *Baxter*³¹⁾ zwei aus natürlichem Material isolieren, beide sind physiologisch aktiv. Das von *Ister* und Mitarbeitern³⁾ synthetisch erhaltene Präparat hat die gleiche Wirkung wie natürliches Vitamin A, obwohl hier

³¹⁾ J. Amer. Chem. Soc. 69, 136 [1947].

nicht ohne weiteres mit sterisch einheitlichem Material gerechnet werden kann.

Es hat sich also beim Vitamin A gezeigt, daß die physiologische Aktivität nicht an eine einzige bestimmte Konstitution gebunden ist. Allerdings ist bei allen bisher aufgefundenen hochwirksamen Verbindungen das volle Kohlenstoffgerüst erhalten geblieben, während die funktionelle Gruppe nicht von entscheidender Bedeutung ist. Mit Ausnahme der Vitamin A-Säure und der Vitamin A-Äther besitzen alle übrigen Verbindungen bis jetzt nur theoretisches Interesse.

Eingeg. am 19. Mai 1949. [A 215]

Über die Regelung der Wasser- und Lipidlöslichkeit pharmazeutisch wirksamer Verbindungen

Von Dr. C. SCHÖLLER, BASF., Ludwigshafen

Durch Polyoxäthylierung von Verbindungen mit umsetzungsfähigem Wasserstoff mit überschüssigem Äthylenoxyd oder Einführung wasserlöslicher Polyglykoläther können hydrophile Verbindungen erhalten werden. Das Verhältnis von Fett- und Wasserlöslichkeit kann wunschgemäß variiert werden. Die Bedeutung der Methode wird an zahlreichen Beispielen gezeigt.

Wege zur Darstellung hydrophiler Verbindungen

Die Überführung wasserunlöslicher organischer Verbindungen in hydrophile Derivate, die in Wasser leicht verteilbar oder löslich sind, kann unter bestimmten Voraussetzungen durch Einführung salzbildender Gruppen, insbes. von Sulfo-Gruppen oder Carboxyl-Gruppen erreicht werden.

Gleichgültig, ob man saure Schwefelsäureester oder echte Sulfosäuren erzeugt oder die hydrophilen Sulfo-Gruppen über Brücken, etwa mittels der Chloräthansulfosäure einführt, in allen Fällen erfolgt ein ziemlich brutaler, die Lipidlöslichkeit aufhebender Eingriff in die Molekel, der im allgem. zu überwiegend molekulardispersen, bei Überschreiten der kritischen Konzentration auch zu kolloidalen Lösungen in den in Frage kommenden wäßrigen Verdünnungen führt, ohne daß es möglich wäre, Zwischenstufen in den für bestimmte Indikationsgebiete optimalen Verteilungsgrad festzulegen. Jedenfalls ist keine Variation in der Richtung kolloidaler Verteilung möglich, vom Austausch des Kations abgesehen.

Die Verwendung von Carboxyl-Gruppen an Stelle der Sulfo-Gruppen zur Herbeiführung der gewünschten Wasserlöslichkeit bringt in diesem Sinne ebenfalls keine wesentlichen Fortschritte.

Zudem führen beide Möglichkeiten zu Derivaten, deren Beständigkeit in wäßrigen Lösungen gegenüber 2- und 3-wertigen Kationen je nach Molekelgröße der Ausgangsverbindung mehr oder weniger begrenzt ist.

Eine andere Möglichkeit, zu wasserlöslichen Verbindungen zu gelangen, ist bei basischen Verbindungen dadurch gegeben, daß man sie in Salze überführt.

Nicht selten werden auf pharmazeutischem Gebiet lipidlösliche Basen in Form ihrer wasserlöslichen, meist mineralischen Salze verwendet. Indessen wird auch hier zwangsläufig eine Wasserlöslichkeit erreicht, die – wenn man von dem üblichen Austausch des Anions oder der Substitution der Base z. B. durch hydrophile OH- oder NH₂-Gruppen absieht – kaum weitgehende Variationsmöglichkeiten zuläßt. Außerdem sind solche Salze im allgem. nur in neutralem oder saurem Bereich wasserlöslich, während sie sich in alkalischen Lösungen wieder ausscheiden.

Wasserlöslichkeit, auch in alkalischen Lösungen, wird durch Überführung der Amine in quaternäre Ammoniumverbindungen bzw. deren Salze durch Peralkylierung erreicht. Auch in diesem Falle kommt es zu einer bestimmten eindeutigen Löslichkeit, die sich kaum variieren läßt. Je nach Molekelgröße und Art der Substituenten wird molekulardisperse oder kolloidale Verteilung erzielt¹⁾. Die auf diese Weise erhaltenen wasserlös-

lichen Verbindungen sind auch in alkalisch, wäßrigen Verdünnungen genügend löslich. Eine Steigerung der Löslichkeit ist aber kaum möglich, es sei denn, daß mehrere peralkylierbare Gruppen in der Molekel vorhanden sind.

Eine gemeinsame Anwendung der durch Sulfierung oder Carboxylierung erhaltenen anionaktiven Verbindungen und der durch Peralkylierung erhaltenen basischen Verbindungen ist in vielen Fällen nicht möglich, da je nach Molekelgröße und Mischungsverhältnis mit Fällungen zu rechnen ist.

Variierbare Wasserlöslichkeit durch Polyoxäthylierung oder Einführung wasserlöslicher Polyglykoläther

In ganz anderer Weise hat man den Übergang hydrophober Verbindungen zu wasserlöslichen in der Hand, wenn man als hydrophile Reste eine Häufung von Äther-Brücken oder Hydroxyl-Gruppen benutzt, wobei wasserlösliche, nicht-ionogene Verbindungen entstehen. Die Sauerstoffatome der Äther-Brücken sind imstande, durch Nebenvalembetätigung Wassermolekeln zu binden und damit die gewünschte Löslichkeit in wäßriger Verdünnung zu bewirken.

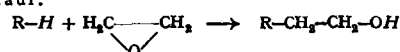
Man kann die Häufung der Äther-Bindung entweder durch successive Polyoxäthylierung, d. h. durch Einwirkung von überschüssigem Äthylenoxyd auf Verbindungen mit umsetzungsfähigem Wasserstoffatom erreichen oder durch Einführung schon gebildeter, wasserlöslicher Polyglykoläther beliebiger Kettenlängen in unlösliche oder schwerlösliche Ausgangsstoffe mit substituierbaren Wasserstoffatomen.

Dieses wasserlöslichmachende Prinzip läßt sich auf höhermolekulare aliphatische, aliphatisch-aromatische und aromatische Verbindungen der verschiedensten Art anwenden; man kann jede beliebige Oxäthylierungsstufe und damit eine weitgehende Regulierung des Verteilungsgrades in Wasser im grobdispersen und kolloidalen Bereich erzielen.

Je nach der Molekelgröße bzw. Anzahl der C-Atome des Ausgangsstoffes und der Zahl der eingeführten Äthylenoxyd-Gruppen kann man ferner das Verhältnis von Fett- und Wasserlöslichkeit variieren, wobei mit zunehmender Beladung durch Äthylenoxyd der Dispersitätsgrad in Wasser steigt, während die Lipidlöslichkeit wohl zurückgeht, jedoch nicht aufgehoben wird.

Darüberhinaus kann im Bedarfsfalle die Wasserlöslichkeit gesteigert werden, wenn man in die jeweils endständige Hydroxyl-Gruppe noch salzbildende Gruppen einführt.

Reaktionsverlauf:



¹⁾ Dies gilt auch analog für Sulfonium-, Phosphonium-, Arsonium- und Stibonium-Verbindungen.