

Einige neuere Untersuchungen auf dem Vitamingebiet

Von Prof. Dr. P. KARRER, Zürich. Chemisches Institut der Universität Zürich

Die bisherigen Theorien über die Wirkungsweise des Vitamins B₁ können nicht experimentell bewiesen werden. Zerstörung des Vitamins B₁ durch Fermente, die in Fischen, Farnkraut und Schachtelhalmen vorkommen. Durch Reduktion mit LiAlH₄ wurde das Dihydro-thiamin erhalten. Abschließend wird die Totalsynthese des β-Carotins und Lycopins mitgeteilt.

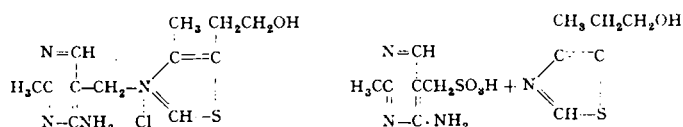
Über die Wirkungsweise des Vitamins B₁

Wenn die Konstitution einer biologisch aktiven Substanz aufgeklärt ist, so erhebt sich die Frage nach ihrer Wirkungsweise im Organismus. Diese Frage hat man sich auch bei den verschiedenen Vitaminen vorgelegt. Wir können aber bis heute nur die Wirkungsweise weniger Vitamine einigermaßen verstehen, wie diejenige des Nicotinsäureamids und Lactoflavins (B₂), von denen wir wissen, daß sie Wasserstoff-Überträger sind. Völlig unbekannt ist die Rolle des Vitamins B₁, des Aneurins, obwohl dieses Vitamin ohne Zweifel eine ganze Reihe verschiedener Zellreaktionen beeinflusst.

Allgemein bekannt ist seine Bedeutung für den Kohlenhydratstoffwechsel. Man weiß, daß Kohlenhydrat-reiche Nahrung erhöhte Aneurin-Zufuhr notwendig macht und daß bei Aneurin-Mangel der Kohlenhydratstoffwechsel gestört ist. Aus Untersuchungen von A. von Muralt geht hervor, daß wahrscheinlich ein Aneurin-ähnlicher Stoff bei der Übertragung von Reizwirkungen im Nerven eine Rolle spielt.

Bald nach der Konstitutionsaufklärung und Synthese des Aneurins setzten Spekulationen über seine mögliche Wirkungsweise ein. Angeregt durch die Tatsache, daß die Codehydrasen I und II durch Reduktionsmittel leicht in Dihydro-Derivate übergehen und diese Dihydro-Verbindungen auch in vitro dargestellt werden können, versuchten einerseits Lipmann¹⁾, andererseits Erlenmeyer²⁾, Thiaminhydrochlorid zu einem Dihydro-Derivat zu reduzieren. Sie stellten durch manometrische Messungen fest, daß Na₂S₂O₄ auf Thiamin einwirkt, und glaubten, ohne ein Reduktionsprodukt zu isolieren, daß sich hierbei Dihydrothiamin gebildet hätte; es wurde auch die Vermutung ausgesprochen, daß Thiamin und Dihydrothiamin in der Zelle ein Redoxsystem bilden, obwohl die reduzierten Lösungen biologisch inaktiv waren.

Bei der genaueren Untersuchung dieses Reduktionsvorganges in unserem Laboratorium zeigte es sich indessen, daß Natriumdithionit Thiaminhydrochlorid nicht in ein Dihydro-Derivat überführt, sondern quantitativ in die Thiazol- und die Pyrimidin-Komponente zerlegt³⁾:



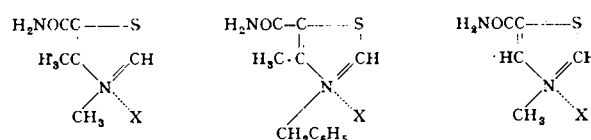
In ganz gleicher Weise verhalten sich andere Thiazoliumsalze, z. B. 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäureamid-jodmethylat,

¹⁾ Nature [London] 138, 1097 [1936]; J. Amer. Chem. Soc. 60, 2574 [1938].

²⁾ Helv. chim. Acta 20, 514 [1937].

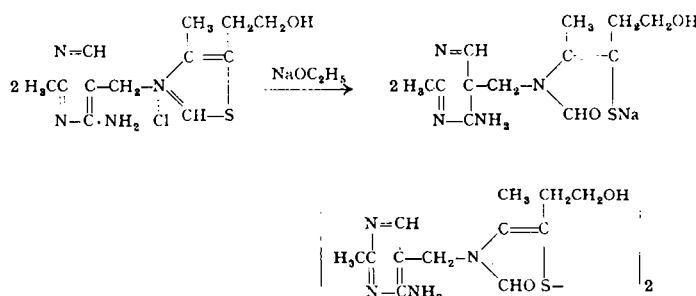
³⁾ Ebenda 28, 1523 [1945].

4-Methyl-thiazol-5-carbonsäureamid-chlorbenzylat und Thiazol-5-carbonsäureamid-jodmethylat,



aus denen 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäureamid bzw. Thiazol-5-carbonsäureamid gewonnen wurden.

Etwas später sprachen O. Zima und R. R. Williams⁴⁾ die Ansicht aus, die Wirkung des Thiamins sei mit seiner Stellung als reduzierte Form eines Redoxsystems verknüpft. Sie hatten gefunden, daß Thiamin durch Natriumalkoholat in eine Thiolform übergeführt werden kann, die sich leicht zur Disulfid-Form oxydieren läßt. Aus letzterer bildet sich durch Reduktionsmittel die Thiol-Form zurück:

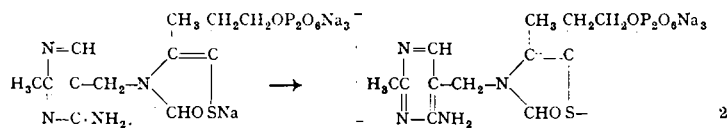


Sowohl die Thiol-Form wie die Disulfid-Form erwiesen sich im Tierversuch als Vitamin B₁-Faktoren ungefähr gleich wirksam wie Thiamin selbst, so daß die Hypothese nahe lag, daß sie in der lebenden Zelle ineinander übergeführt werden und die Thiamin-Wirkung mit der Errichtung dieses Redoxsystems zusammenhängt.

Thiamin findet sich in den Zellen wenigstens zu einem Teil als Pyrophosphorsäureester vor, der Carboxylase. Ob diese im tierischen Organismus analoge Funktionen ausübt wie bei der alkoholischen Gärung, wo sie bekanntlich die Decarboxylierung der Brenztraubensäure hervorruft, ist sehr fraglich; manches spricht dafür, daß sie in der Zelle der Tiere an Aufbaureaktionen beteiligt ist, insbes. der Synthese von Oxalessigsäure aus Brenztraubensäure und Kohlendioxyd.

⁴⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 941 [1940]; Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 267, 210 [1941].

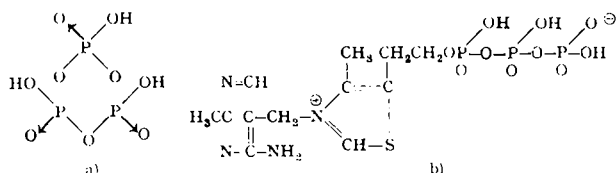
Wir haben zur Prüfung der Ansichten von *Zima* und *Williams* den Pyrophosphorsäureester des Thiamins, die Cocarboxylase, in die entsprechende Thiol-Form und Disulfid-Form verwandelt⁵⁾:



Von diesen besaß die Thiol-Form ungefähr gleich starke Cocarboxylase-Wirkung wie Cocarboxylase selbst, die Disulfid-Form war aber vollständig inaktiv. Durch Reduktion konnte sie (teilweise) wieder in die aktive Thiol-Form zurückverwandelt werden.

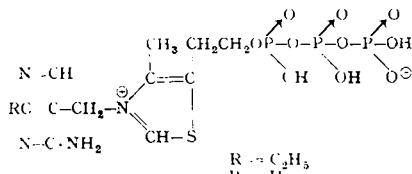
Daraus geht hervor, daß die Cocarboxylase-Wirkung des Thiaminpyrophosphates nicht auf der Bildung eines Redox-systemes zwischen Thiol-Form und Disulfid-Form beruhen kann. Es ist nicht ganz ausgeschlossen, aber unwahrscheinlich, daß die oxydierte Disulfid-Form des Thiamins eine biologische Bedeutung hat.

Im Laufe dieser Arbeiten haben wir die Herstellung der Cocarboxylase vereinfacht⁶⁾: Das Verfahren beruht darauf, daß man zunächst durch Erhitzen von ortho-Phosphorsäure auf über 350° meta-Phosphorsäure bildet und in diese bei 100° Thiamin einträgt. Es ist bekannt, daß meta-Phosphorsäure in mehreren polymeren Formen existiert. Die mit dem Thiamin sich umsetzende Verbindung ist offenbar die trimere cyclische Form a), denn das primäre Produkt des Umsatzes ist ein Thiamin-triphosphorsäureester b)



der durch Reaktion der primären OH-Gruppe des Thiamins mit der cyclisch gebauten trimeren Metaphosphorsäure entstanden ist. Dieses Aneurin-triphosphat, das bei derselben Reaktion zuerst *Velluz* beobachtet hat⁷⁾, spaltet außerordentlich leicht 1 Mol Phosphorsäure ab und geht dabei zunächst in das Phosphat der Cocarboxylase, d. h. in das phosphorsaure Salz des Thiamin-diphosphats über, aus dem man leicht das Chlorid gewinnen kann. Thiamin-triphosphorsäure besitzt ungefähr gleich starke Cocarboxylase-Wirkung wie Thiamin-diphosphorsäure.

Um einen Einblick in die Frage zu erhalten, ob Vitamin B₁-Wirkung und Cocarboxylase-Wirkung bei Vitamin B₁ und Homologen dieser Verbindung parallel gehen, haben wir nach der eben besprochenen Methode auch den Triphosphorsäureester des 2'-Des-methyl-thiamins und des Thiamin-Homologen, das in 2'-Stellung an Stelle der Methyl- eine Äthyl-Gruppe enthält, dargestellt.

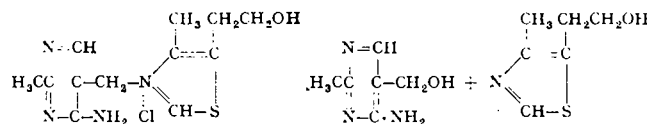


Über die Vitamin B₁-Wirkung der genannten niederen und höheren Thiamin-Homologen hat *Schultz*⁸⁾ vor ungefähr 10 Jahren eine Mitteilung veröffentlicht. Aus dieser geht hervor, daß die Äthyl-Verbindung im Tauben-Test sehr gute Vitamin B₁-Wirkung besitzt, die jene des Thiamins noch etwas übertrifft, während 2'-Desmethyl-thiamin nur ungefähr 1/20 der Wirksamkeit des Thiamins aufweist. Ihre beiden Triphosphorsäureester haben wir in vitro auf Cocarboxylase-Wirkung mit Cocarboxylase

selbst bzw. dem Thiamin-triphosphorsäureester verglichen. Die Versuche zeigten, daß das höhere Homologe des Thiamin-triphosphorsäureesters, das in 2'-Stellung eine Äthyl-Gruppe trägt, als Triphosphorsäureester nur ungefähr 25% der Wirksamkeit des Aneurin-triphosphorsäureesters besitzt, während der Triphosphorsäureester des 2'-Desmethyl-thiamins nur unbedeutende Cocarboxylase-Aktivität aufweist. Daraus muß geschlossen werden, daß wohl in großen Zügen eine gewisse Parallelität der Vitamin B₁-Wirkung und der Cocarboxylase-Wirkung bei Thiamin-Homologen erkennbar ist, daß aber in quantitativer Hinsicht doch Unterschiede bestehen. Man wird daher anzunehmen haben, daß sich die Vitamin B₁-Wirkung im tierischen Organismus mit der Cocarboxylase-Wirkung nicht erschöpft, sondern daß ihr noch weitere biologische Funktionen des Thiamins zugrunde liegen.

Zerstörung des Vitamins B₁ durch Fermente

Die oben besprochene Spaltung des Thiamins durch Natriumdithionit in die Thiazol- und Pyrimidin-Komponente hat ihr Analogon in der Inaktivierung dieses Vitamins durch den *Chastek*-Faktor. Vor einigen Jahren haben *C. A. Evans* und Mitarbeiter⁹⁾ gefunden, daß die inneren Organe (am meisten die Milz), z. T. auch das Muskelgewebe mancher Fische, z. B. der Karpfen, ein Ferment enthalten, das Thiamin inaktiviert; es handelt sich somit um ein Antivitamin. Füchse in einer Fuchsfarm, welche mit rohen Fischen ernährt worden waren, erkrankten an einer Vitamin B₁-Avitaminose und konnten durch Thiamin wieder geheilt werden. Später wiesen *Krampitz* und *Woolley*¹⁰⁾ nach, daß die Inaktivierung des Vitamins darauf zurückzuführen ist, daß das Ferment, das man Thiaminase oder *Chastek*-Faktor nennt, Thiamin in den Thiazol- und in den Pyrimidin-Anteil zerlegt; diese Spaltung läßt sich auch in vitro ausführen.



Neuerdings wurde nun von verschiedenen Seiten (*Weswig* 1946) sowie (*Thomas* und *Walker* 1949) darauf hingewiesen, daß bei Verfütterung von Farnkraut bei Tieren ein Krankheitsbild entsteht, das einer Vitamin B₁-Avitaminose entspricht. Es ist seit langem bekannt, daß Rindvieh, das sich während längerer Zeit mit einem stark Farnkraut-haltigen Futter ernährt, erkrankt; auch Pferde und andere Tiere sind denselben Erscheinungen unterworfen. Die genauere Untersuchung dieser Frage, insbesondere durch *W. Charles Evans* und *E. T. Rees Evans*¹¹⁾ führte zu der Erkenntnis, daß verschiedene Farnkrautarten, besonders reichlich *Pteris aquilina*, einen Stoff enthalten, der Vitamin B₁ zerstört. Es scheint sich auch in diesem Fall, wenigstens nach der Meinung von *Evans*, um ein Ferment zu handeln, obwohl das Prinzip relativ hitzebeständig ist. Ob dieses pflanzliche Antivitamin mit demjenigen der Karpfen identisch ist, erscheint fraglich. Farnkrautvergiftungen der Tiere, die in gewissen Ländern nicht selten waren, werden sich nun durch Vitamin B₁ leicht beheben lassen.

Evans und *Evans* haben weiterhin gefunden, daß auch *Equisetum arvense* ein ähnliches Antivitamin für Thiamin enthält. Nähere Angaben fehlen noch. Diese Beobachtung ist interessant, weil auch *Equisetum*-Arten (namentlich *E. palustris*) häufig die Ursache von Erkrankungen beim Rindvieh ist.

Verschiedene Forschergruppen sind schon der Frage der Giftstoffe des Sumpfschachtelhalms nachgegangen; ich erwähne *Ernst Günther* (1932/33)¹²⁾, *Wöhlbier* (1935), *E. Glet*, *Gutschmidt* und *P. Glet*¹³⁾, *Beckmann* (1950) und eigene Arbeiten aus letzter

⁵⁾ Helv. chim. Acta 29, 711, 1982 [1946].

⁶⁾ Ebenda 29, 711, 1982 [1946].

⁷⁾ *Velluz*, *Amiard* u. *Bartos*, Bull. Soc. chim. France 1948, 871.

⁸⁾ Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 265, 113 [1940].

⁹⁾ *Green*, *Carlson* u. *Evans*, J. Nutrition 21, 243 [1941]; 23, 165 [1942]. *Sealock*, *Livermore* u. *C. A. Evans*, J. Amer. chem. Soc. 65, 935 [1943].

¹⁰⁾ J. biol. Chemistry 152, 9 [1944]. — Vgl. ferner *Sealock* u. *Livermore*, ebenda 156, 379 [1944]. — *Beloff* u. *Stern*, ebenda 158, 19 [1945].

¹¹⁾ Brit. Veterinary J. 105, 175 [1949].

¹²⁾ Fortschr. Landwirtsch. 7, 9–11 [1932]; 8, 717 [1933].

¹³⁾ Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 244, 229 [1936].

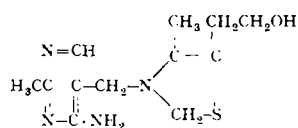
Zeit¹⁴⁾. Es findet sich in der Pflanze ein Alkaloid $C_{17}H_{25}O_2N_3$ unbekannter Konstitution, das Palustrin. Außerdem haben wir aus verschiedenen *Equisetum*-Arten verschiedene andere Inhaltsstoffe isoliert, von denen das Dimethylsulfon¹⁵⁾ besonders interessant ist, da man es vordem nie im Pflanzenreich angetroffen hatte.

<i>Equisetum palustre</i> :	Palustrin	Dimethylsulfon	Thymin	Nicotin	Unbekannte Base
<i>Equisetum arvense</i> :	Palustrin	Dimethylsulfon		Nicotin	
<i>Equisetum hiemale</i> :	--	Dimethylsulfon		Nicotin	
				Ferulasäure	
<i>Equisetum maximum</i> :		Dimethylsulfon		Kaffeesäure	

Das gleichzeitige Vorkommen des Nicotins und Palustrins in verschiedenen *Equisetum*-Arten läßt eine Verwandtschaft dieser beiden Basen vermuten. Ob die Giftigkeit des Schachtelhalmes für Rindvieh auf eine der vorgenannten, aus der Pflanze isolierten Substanzen zurückgeführt werden kann, ist unsicher, da ihre Mengen klein sind und ihre Toxizitäten relativ gering. Es wird die Frage zu prüfen sein, ob auch diese Erkrankung der Tiere vielleicht eine Vitamin B_1 -Avitaminose darstellt.

Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid

Die negativ verlaufenen Versuche, Thiamin durch $Na_2S_2O_4$ in die Dihydro-Stufe überzuführen, haben uns nicht entmutigt, die Reduktion mit anderen Mitteln zu versuchen. Nachdem wir festgestellt hatten, daß sich Lithiumaluminiumhydrid zur Überführung vieler quartärer Salze cyclischer Basen in o-Dihydro-Derivate eignet, haben wir dieses Reduktionsmittel auch auf Thiaminchlorid einwirken lassen. Wenn man in Tetrahydrofuran arbeitet, gelingt es, in ca. 25proz. Ausbeute das schön krystallisierte Dihydrothiamin darzustellen¹⁶⁾.



Die Verbindung besitzt Reduktionsvermögen und ist sehr säureempfindlich. Sie gleicht darin den Dihydro-codehydrasen und anderen o-Dihydro-pyridin- und -chinolin-Derivaten. Verglichen mit o-Dihydropyridin-Verbindungen ist Dihydrothiamin ein schwächeres Reduktionsmittel. Das Redoxpotential Thiamin/Dihydrothiamin (bei $pH = 8,58$) ist ca. -220 mV ¹⁷⁾, dasjenige des N-Methyl-nicotinsäureamids und seines o-Dihydro-Derivates ca. -440 mV . In Übereinstimmung damit vermag Dihydrothiamin Lactoflavin nicht zu reduzieren, wohl aber tun dies o-Dihydropyridin-Verbindungen.

Dihydrothiamin scheint das erste 2,3-Dihydro-Derivat einer Thiazol-Verbindung zu sein, das hergestellt worden ist; Dihydrothiazole, die in anderen Stellungen hydriert sind, kennt man indessen schon lange; sie werden auf anderen Wegen erhalten.

Durch Reduktion anderer quartärer Thiazoliumsalze mit Lithiumaluminiumhydrid kann man andere 1,2-Dihydrothiazol-Derivate synthetisieren.

Dihydrothiamin ist biologisch nach verschiedenen Richtungen geprüft worden. Im Rattenversuch besitzt es Vitamin B_1 -Wirkung, die indessen nur ca. $1/16$ derjenigen des Thiamins beträgt. Die Versuche streuen sehr stark, bedeutend stärker als mit Thiamin. Die Tatsache, daß das Dihydro-Derivat wesentlich schwächer ist als Thiamin, macht es unwahrscheinlich, daß es in der tierischen Zelle mit letzterem ein Redoxsystem bildet. Andernfalls müßte seine Wirksamkeit von derselben Größenordnung sein wie diejenige des Thiamins selbst. Natürlich ist damit nicht gesagt, daß es nicht doch eine biologische Bedeutung hat.

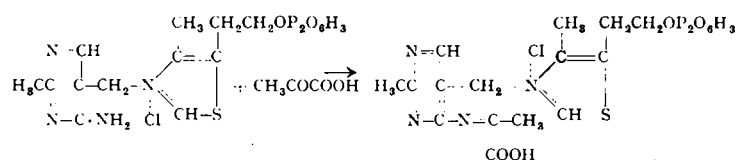
Gegen Mikroorganismen verhält sich Dihydrothiamin ungleich. Prof. W. Schopfer in Bern, der es in dieser Richtung

prüfte, fand seine B_1 -Wirkung bei verschiedenen Mikroorganismen wie folgt¹⁸⁾:

<i>Lactobacillus fermentum</i> 36	ca. $1/60$ der Thiamin-Wirkung
(Entwicklung in 18 h)	
<i>Neurospora crassa</i>	ca. $1/15$ der Thiamin-Wirkung
(Entwicklung in drei Tagen)	
<i>Phycomyces Blakesleeanus</i>	ca. $1/4$ der Thiamin-Wirkung
(Entwicklung in sieben Tagen)	
<i>Ustilago violacea</i>	ca. $1/5$ der Thiamin-Wirkung
(Entwicklung in zehn Tagen)	

Es scheint, daß die Verbindung von langsam wachsenden Mikroorganismen besser ausgenützt werden kann als von solchen, die sich rasch entwickeln; vermutlich wird Dihydrothiamin dabei zu Thiamin oxydiert. Bei einem Stamm von *Rhizopus*, dessen Wachstum von Thiamin gehemmt wird, hatte Dihydrothiamin in optimaler Dosis dieselbe Wirkung. Bei Mikroorganismen, die mit der Pyrimidin-Komponente des Thiamins allein auskommen (*Rhodotorula rubra*) oder nur die Thiazol-Komponente benötigen, wirkt Dihydrothiamin ungefähr gleich stark wie Thiamin.

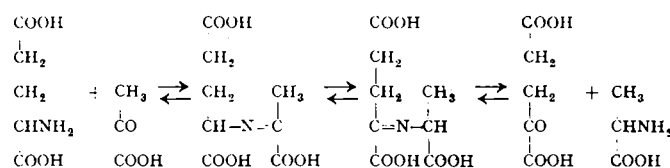
Es gibt schließlich noch eine weitere Theorie, welche zur Wirkungsweise des Thiamins Stellung nimmt. Langenbeck hat darauf hingewiesen, daß seine Wirkung als Carboxylase darauf beruhen könnte, daß die Amino-Gruppe des Thiamins mit der Keto-Gruppe der Brenztraubensäure unter Bildung einer Schiff'schen Base reagiert, an der sich hierauf der Decarboxylierungsvorgang vollzieht:



Gegenwärtig sind keine Versuche bekannt, welche eine Bestätigung oder Widerlegung dieser Theorie erlauben. Bei dieser Gelegenheit sei aber ein Wort über die Bedeutung Schiff'scher Basen für Zellvorgänge eingeschaltet.

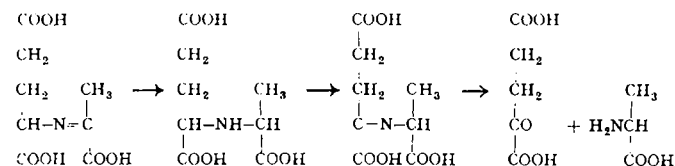
Transaminierung

Braunstein hat bekanntlich 1937¹⁹⁾ gezeigt, daß zwischen Aminosäuren und α -Ketocarbonsäuren in den Zellen „Umaminierungen“ („Transaminierungen“) stattfinden. Die allgemeine Auffassung geht heute dahin, daß sich hierbei Schiff'sche Basen bilden, die nach einer Ortsverschiebung der Doppelbindung in neue Aminosäure und neue Ketosäure gespalten werden:



Spätere Untersuchungen, insbes. solche von Cohen²⁰⁾, sowie von Green, Leloir und Nocito²¹⁾ wiesen nach, daß sich Umaminierungen dieser Art nur abspielen, wenn die eine Komponente L-Glutaminsäure (bzw. α -Ketoglutaronsäure) ist.

Wir hatten uns die Frage vorgelegt, ob der Umaminierungsprozeß nicht vielleicht in der Weise vor sich gehen könnte, daß α, α' -Imino-dicarbonsäuren als Zwischenstufen auftreten, die nachher wieder dehydriert werden:



Falls diese Auffassung diskutabel sein soll, müßte man Fermente in den Zellen nachweisen können, welche α, α' -Imino-

¹⁴⁾ Helv. chim. Acta 31, 1062 [1948]; 32, 957, 2397 [1949].

¹⁵⁾ S. diese Ztschr. 61, 394 [1949].

¹⁶⁾ Helv. chim. Acta 33, 555 [1950].

¹⁷⁾ Diese Zahl ist ein grober Näherungswert. Für genaue Redoxpotentialbestimmungen ist die Substanz aus verschiedenen Gründen ungeeignet.

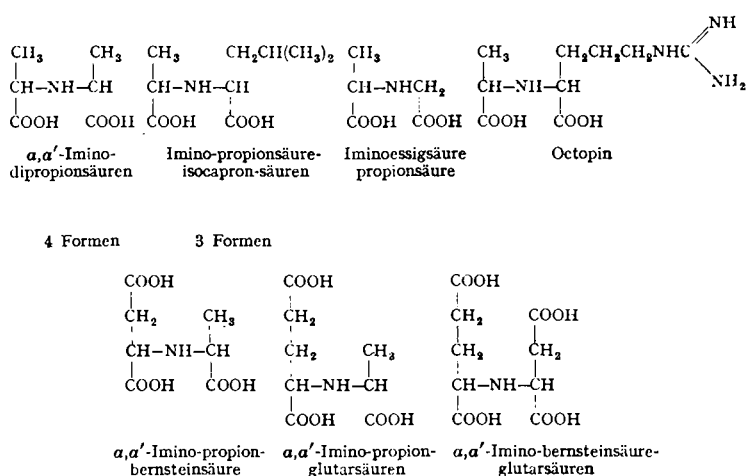
¹⁸⁾ Private Mitteilung.

¹⁹⁾ Enzymologia 2, 129 [1937].

²⁰⁾ J. biol. Chemistry 140, 711 [1941].

²¹⁾ Ebenda 161, 559 [1945].

dicarbonsäuren dehydrieren. Wir haben im Laufe der letzten Jahre verschiedene α,α' -Imino-dicarbonsäuren hergestellt, einige in kristallisierter, andere in amorpher Form, aber alle frei von α -Aminocarbonsäuren²²). (Prüfung mit Ninhydrin-Test und Papierchromatogramm).



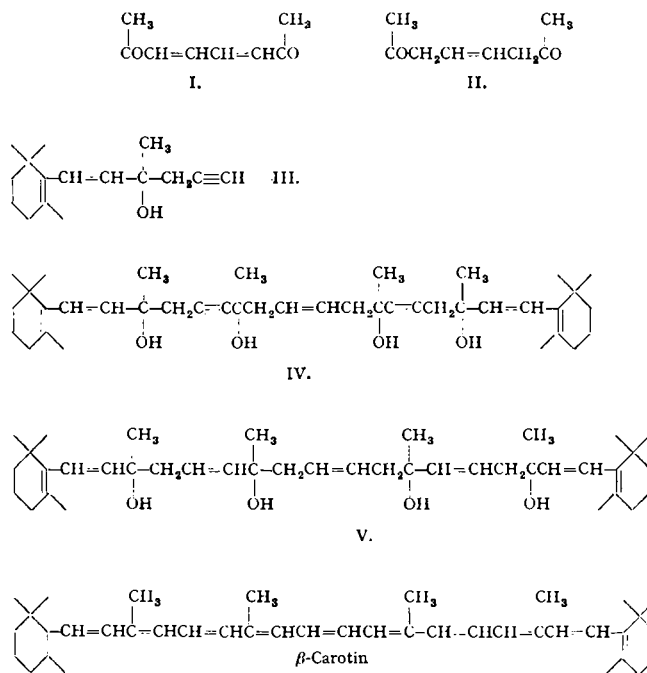
Dutzende von Fermentversuchen, die wir mit Nieren- und Leber-homogenaten, sowie mit Extrakten aus Leber- und Nieren-Trockenpulver ausführten, zeigten, daß von den vorgenannten α,α' -Imino-dicarbonsäuren diejenigen, welche die Glutaminsäurekomponente enthalten, also α,α' -Imino-propionsäure-glutarsäuren und α,α' -Imino-bernsteinsäure-glutarsäuren rasch fermentativ dehydriert werden, alle anderen nicht. Es existieren also tatsächlich α,α' -Iminosäuredehydrasen, welche Iminodicarbonsäuren dehydrieren, die beim Braunsteinschen Umaminierungsprozeß als Zwischenstufen auftreten könnten. Ob sie hier wirklich Zwischenstufen sind, ist damit noch nicht bewiesen, aber unsere Hypothese hat damit doch eine gewisse Wahrscheinlichkeit erhalten. Die Iminosäuredehydrasen sind sehr labil und von den Aminosäuredehydrasen wahrscheinlich verschieden.

Synthesen des β -Carotins und anderer Carotinoide

Die Totalsynthese des β -Carotins ist uns kürzlich gelungen²³). Schon vor Jahren war ich der Überzeugung, daß eine Carotinoid-Synthese am besten vom Mittelstück dieser Farbstoffmolekeln ausgehen müsse. Vor ca. sechs Jahren veranlaßte ich daher Dr. R. Strässle, Versuche zur Synthese des Octadien-3,5-dions-2,7 (I) zu unternehmen. Diesen mehrjährigen Arbeiten war zunächst kein Erfolg beschieden. Vor zwei Jahren hat mein Mitarbeiter C. Eugster die Versuche wieder aufgenommen. Es gelang ihm schließlich, das gesuchte Keton durch Kondensation von Acetessigsäure mit Glyoxal unter ganz bestimmten, genau einzuhaltenen Bedingungen zu erhalten. Die Ausbeuten betragen nur ca. 4% der Theorie²⁴). – Durch partielle Reduktion dieses Diketons erhielt man leicht die Dihydro-Verbindung II, die wir nun mit dem Di-magnesiumsalz eines Acetylen-alkohols III umsetzen, der vor Jahresfrist in einem Schweizer Patent der Firma F. Hoffmann-La Roche beschrieben worden ist²⁵). Das Reaktionsprodukt ist das Tetraol IV, das wir nicht zur Krystallisation bringen konnten. Es enthält vier (paarweise gleiche) asymmetrische C-Atome und kann daher in zehn optisch isomeren, dazu in cis-trans-isomeren Formen vorkommen. Die sterische Uneinheitlichkeit des Präparates dürfte die Ursache der mangelnden Krystallisationsbereitschaft sein.

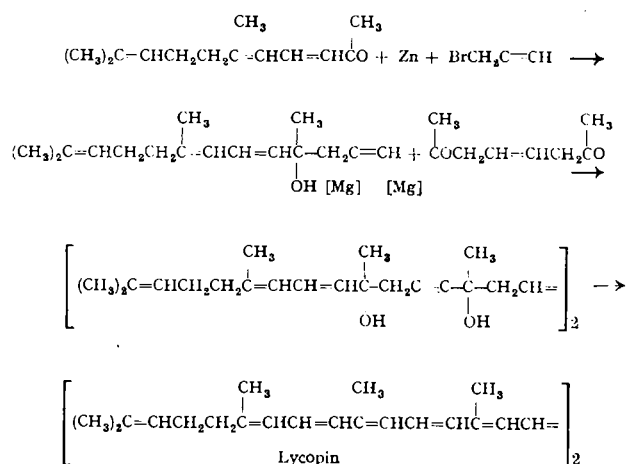
Versuche, aus dem Tetraol IV vier Mol. Wasser abzuspalten und damit ein Carotinoid mit zwei Acetylen-Bindungen zu gewinnen, führten bisher nicht zum Ziel. Als wir aber die beiden Acetylen-Lücken mit Wasserstoff und Palladium zu Äthylen-Bindungen hydriert hatten, gelang es, aus dem rohen Tetraol V

mittels Toluolsulfonsäure die gewünschte Wasserabspaltung durchzuführen. Es bildete sich dabei ein Gemisch von Carotinoiden, in dem verschiedene cis-trans-Formen des β -Carotins enthalten sind. Diese ließen sich leicht chromatographisch trennen. Das am stärksten haftende Carotinoid krystallisierte leicht in den für trans- β -Carotin charakteristischen Formen; es erwies sich im Absorptionsspektrum, Absorptionsspektrum der Carr-Price-Reaktion und im Mischchromatogramm mit natürlichem β -Carotin identisch. Ausbeute ca. 30 mg krystallisierte Substanz aus 1 g Tetraol V.



Analog wurde aus α -Ionon auch das Carotin hergestellt, das 2 α -Ionon-Ringe enthält. Fp. 190°. Die Verbindung, die wir ϵ_1 -Carotin nennen, ist als Naturprodukt noch nicht sicher bekannt.

Bereits haben wir auch Lycopin, den Tomatenfarbstoff, auf analoge Art synthetisiert²⁶), indem wir von Pseudoionon statt von β -Ionon ausgingen und im übrigen in analoger Art wie bei der β -Carotin-Synthese verfahren. Auch in diesem Fall stimmten Naturprodukt und synthetische Verbindung völlig überein.



Vor 22 Jahren haben wir in Zürich die Bearbeitung der Carotinoide aufgenommen. Bald darauf gelang uns die Konstitutionsaufklärung des β -Carotins und Lycopins. Durch die Synthesen dieser beiden Verbindungen hat nunmehr dieses Arbeitsgebiet einen gewissen Abschluß erfahren.

²²) Helv. chim. Acta 24, 127, 861 [1941]; 25, 595, 1149 [1942].

²³) P. Karrer u. C. Eugster, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 230, 1920 [1950]; Helv. chim. Acta 33, 1172 [1950].

²⁴) Helv. chim. Acta 32, 1013, 1934 [1949]; 33, 443 [1950].

²⁵) Schweiz. Pat. 258514.

²⁶) P. Karrer, C. H. Eugster u. E. Tobler, ebenda 33, 1349 [1950].

Eingeg. am 10. August 1950

[A 299]