

Über das Vitamin A und die Carotinoide

Von Dr. O. ISLER, Basel*)

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G., Basel

Das Vitamin A ist unentbehrlich für das Wachstum, das Sehvermögen und die normale Entwicklung von Haut und Schleimhäuten. Die im Pflanzen- und Tierreich weit verbreiteten Carotinoide erzeugen viele gelbe und rote Farbtöne unserer Lebensmittel. Der verbreitetste natürliche Fettfarbstoff, das β -Carotin, wird bei der Resorption in Vitamin A gespalten. Es werden Synthese und Eigenschaften von Vitamin A und den wichtigsten Carotinoiden beschrieben, so von β -Carotin, Zeaxanthin, Physalien, Bixin und Lycopin. β -Carotin wird bereits tonnenweise zur Lebensmittelfärbung hergestellt.

Einleitung

Die konstitutionelle Verwandtschaft zwischen Vitamin A und den Carotinoiden veranschaulicht Bild 1.

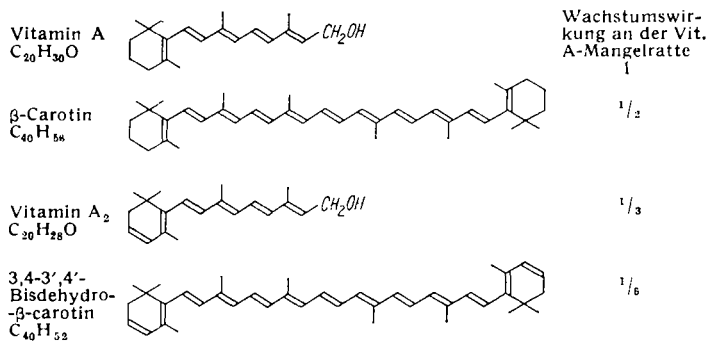


Bild 1. Zusammenhang zwischen Vitamin A und Carotinoiden

Vitamin A ist ein Polyenalkohol mit 20 Kohlenstoffatomen, 5 konjugierten Doppelbindungen und einem endständigen Sechsring. β -Carotin mit 40 C-Atomen ist ein symmetrischer Polyenkohlenwasserstoff mit 11 konjugierten Doppelbindungen und zwei endständigen Sechsringen. Während die oxydative Spaltung des β -Carotins an der mittleren Doppelbindung zum Vitamin A-Aldehyd führt, konnte der Aufbau des β -Carotins durch spiegelbildliche Verknüpfung von zwei Vitamin A-Resten experimentell noch nicht verwirklicht werden.

Im Wachstumstest an der Vitamin A-Mangelratte besitzt das β -Carotin die Hälfte der Wirksamkeit des Vitamin A. Die Leberöle aus Süßwasserfischen enthalten an Stelle von Vitamin A das Vitamin A₂ mit einer zusätzlichen Doppelbindung im Ring. Es entfaltet $1/3$ der Wachstumswirkung des Vitamin A. Bisdehydro- β -carotin, das zum β -Carotin im gleichen Verhältnis steht wie Vitamin A₂ zu Vitamin A, besitzt $1/3$ der Wachstumswirkung von β -Carotin und $1/6$ der Wirkung des Vitamin A.

Bild 2 zeigt die Namen, Formeln und das Vorkommen der wichtigsten Carotinoide, deren Synthese hier beschrieben wird. β -Carotin wird technisch aus rotem Palmöl, aus Luzernenmehl und aus Karotten gewonnen. In der

Formel ist die bei Carotinoiden gebräuchliche Bezifferung der Kohlenstoffatome eingezeichnet. Der rote Tomatenfarbstoff Lycopin ist ein aliphatischer Polyenkohlenwasserstoff, der durch Cyclisierung der beiden Enden in β -Carotin übergehen würde. Zeaxanthin ist reichlich im Mais und Eigelb enthalten. Es besitzt das gleiche Kohlenstoffgerüst wie β -Carotin und zusätzlich zwei Oxy-Gruppen in den beiden Ringen. Physalien ist das Dipalmitat des Zeaxanthins, ein oranges Farbwachs, das in Früchten und Beeren vorkommt. Bixin ist der Monomethylester einer C₂₄-Dicarbonsäure, welche die gleiche Polyenkette wie die Carotinoide besitzt. Die reifen Samen der tropischen Pflanze *Bixa orellana* enthalten diesen Farbstoff, der als Rohkonzentrat in Form von Annato, Orlean oder Pâte de rocou zur Lebensmittelfärbung verwendet wird.

Tabelle 1 gibt chronologisch die Geschichte der Carotinoide und des Vitamins A wieder.

Die Erforschung der Carotinoid-Farbstoffe begann vor über 130 Jahren, während die Existenz der Vitamine den Menschen erst um 1910 bewußt wurde. Zu dieser Zeit waren etwa 10 Carotinoide bekannt; für die wichtigsten bestimmte Willstätter die Bruttoformel. Seit 1928 wurden die Carotinoide intensiv durch die Schulen von Karrer, Kuhn, Heilbron und Zechmeister bearbeitet. 1931 erkannte Karrer, daß die Molekelhälften von β -Carotin, Lycopin und Zeaxanthin spiegelbildlich verknüpft sind. Er klärte parallel dazu die Konstitution des Vitamin A auf und bewies die Formeln durch die Synthese der Perhydro-Verbindungen. Während viele neue Carotinoide entdeckt und durch Partialsynthese miteinander verknüpft wurden — man kennt heute über 100 Verbindungen — setzten beim Vitamin A zahlreiche Syntheseveruche ein. 1947 gelang uns die erste Synthese von kristallisiertem Vitamin A und anschließend die Ausarbeitung des technischen Verfahrens. Heute, acht Jahre nach der Synthese der ersten Kristalle, hat das synthetische Vitamin A die natürlichen Leberöle weitgehend vom Markt verdrängt.

Die Vitamin A-Synthese bahnte den Weg für den Aufbau der Carotinoide. 1950 synthetisierten Karrer und Inhoffen β -Carotin und ersterer auch Lycopin. Diese wissenschaftlichen Synthesen öffneten uns den Weg zu technischen Verfahren für die Herstellung von reinen Naturfarbstoffen für die Lebensmittelfärbung. In der Reihenfolge der Tabelle 1 berichten wir über unsere Synthesen.

Vitamin A

Bild 3 zeigt Kristallformen aus der Vitamin A-Reihe. Die drei Handelsformen: Vitamin A-Alkohol, -Acetat und -Palmitat und die besonders leicht kristallisierenden Verbindungen, das Naphthoat und Anthrachinon-carboxylat, mit denen wir den Identitätsbeweis von synthetischem und natürlichem Vitamin A begonnen haben, sowie Vitamin A-Aldehyd oder Retinen, der beim Sehvorgang eine Rolle spielt, wobei labile Stereoformen durch Lichtenergie in die stabile all-trans-Verbindung übergeführt werden. Die Ester sind weniger oxydations- und säureempfindlich als der Alkohol. Das leicht kristallisierende Acetat wurde 1949 als internationales Standardpräparat festgelegt. Definitionsgemäß entsprechen 0,3 γ Alkohol oder 0,34 γ Acetat

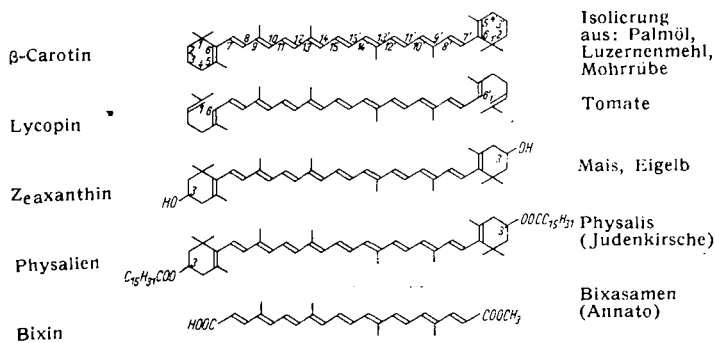
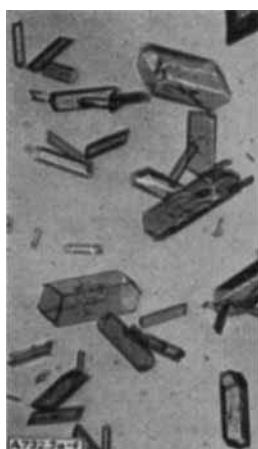


Bild 2. Carotinoide

*) Vortrag vor der Festversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft am 23. 10. 1955 in Berlin.

	Vitamin A	Vitamin A ₂	Bixin	β-Carotin	Lycopin	Zeaxanthin	Physalien
1830			Erwähnt von <i>Boussingault</i> 1825	Erwähnt von <i>Wackenroder</i> 1831			
1870					Erwähnt von <i>Hartsen</i> 1873	Erwähnt von <i>Thudichum</i> 1869	
1890							
1910	Erwähnt von <i>Stepp, Hopkins</i> 1909, 1912		<i>Heiduschka</i> 1917 Bruttoformel	<i>Willstätter</i> 1906 Bruttoformel	<i>Willstätter</i> 1910 Bruttoformel		
1930	<i>Karrer u. Mitarb.</i> 1931 Bruttoformel Konstitution	Erwähnt von <i>Lederer</i> 1937 <i>Gray</i> 1939 Bruttoformel Konstitution	<i>Kuhn u. Mitarb.</i> 1928–1932 Konstitution	<i>Karrer u. Mitarb.</i> 1929–1931 Konstitution	<i>Karrer u. Mitarb.</i> 1928–1931 Konstitution	<i>Karrer u. Mitarb.</i> 1929–1933 Bruttoformel Konstitution	Erwähnt von <i>Kuhn u. Mitarb.</i> 1929–1934 Bruttoformel Konstitution
1950	<i>Isler u. Mitarb.</i> 1947 Totalsynthese	<i>Jones u. Mitarb.</i> 1947, 1951 Konstitution Totalsynthese	<i>Weedon</i> 1951 Totalsynthese	<i>Karrer, Inhoffen</i> 1950 Totalsynthese	<i>Karrer u. Mitarb.</i> 1950 Totalsynthese	<i>Isler u. Mitarb.</i> 1955 Totalsynthese	<i>Isler u. Mitarb.</i> 1955 Totalsynthese

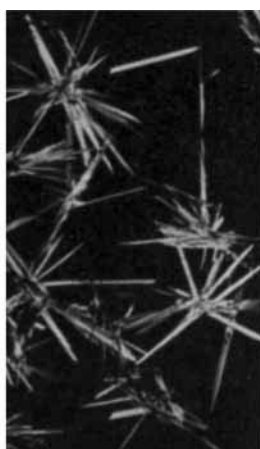
Tabelle 1. Historische Übersicht



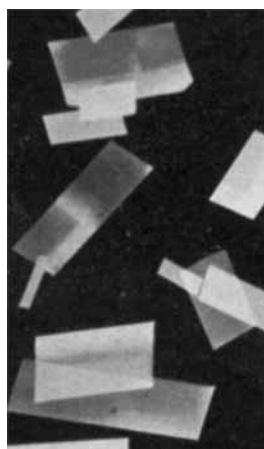
a) Vitamin A-Alkohol
Fp 61,8–62,2 °C



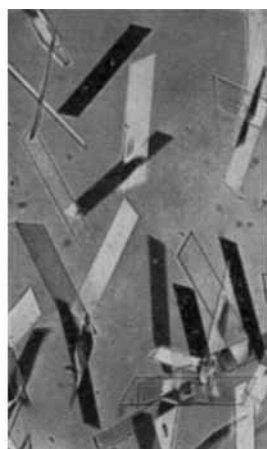
b) Acetat
Fp 59,8–60,4 °C



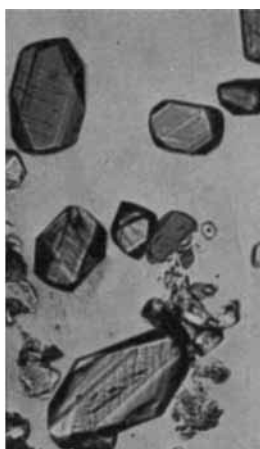
c) Palmitat
Fp 28–29 °C



d) β-Naphthoat
Fp 74–75 °C



e) Anthracinon-
β-carboxylat
Fp 122–123 °C



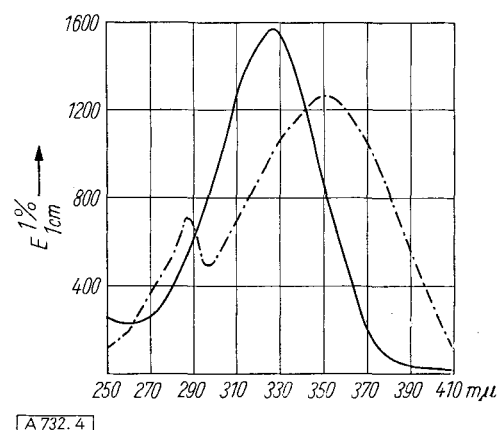
f) Aldehyd
Fp 64 °C

Bild 3

Photo H. Waldmann

der Wirksamkeit einer internationalen Einheit. 1 g Acetat enthält 2,9 Mill. Einheiten; das ist mehr als man aus einem 60-pfundigen Nordseeheilbutt oder aus 5 Tonnen Dorsch isolieren kann.

Der Verlauf der UV-Absorptionskurve gibt Aufschluß über die Reinheit der Vitamin A-Präparate. Die Vitamin A-Ester besitzen ein Absorptionsmaximum bei 325 mμ (Bild 4). Vergleichsweise ist das Absorptionsspektrum von Vitamin A₂-Acetat mit breitem Maximum bei 352 mμ und einem Nebenmaximum bei 287 mμ



[A 732.4]

Bild 4
Absorptionsspektrum (in Petroläther)
Vitamin A-Acetat ———
Vitamin A₂-Acetat - - - - -

abgebildet. Bei Substanzgemischen müssen die Komponenten vor der Messung getrennt werden. Zur Kontrollbestimmung eignen sich Farbreaktionen wie die *Carr-Price*-Messung. Bei schwer trennbaren Substanzgemischen ist die biologische Auswertung angezeigt.

Beinahe alle Vitamin A-Synthesen basieren auf Lemongrasöl bzw. auf β -Jonon. Lemongrasöl wird aus dem tropischen Gras *Cymbogon flexuosus* gewonnen und enthält ca. 75% Citral. Dieser C_{10} -Aldehyd wird zur Kettenverlängerung mit Aceton kondensiert. Die nachfolgende Cyclisierung mit Schwefelsäure ergibt β -Jonon, ein zweifach ungesättigtes C_{15} -Keton, von dem aus der Aufbau des Vitamin A nach den beiden in Bild 5 charakterisierten Bauprinzipien gelingt.

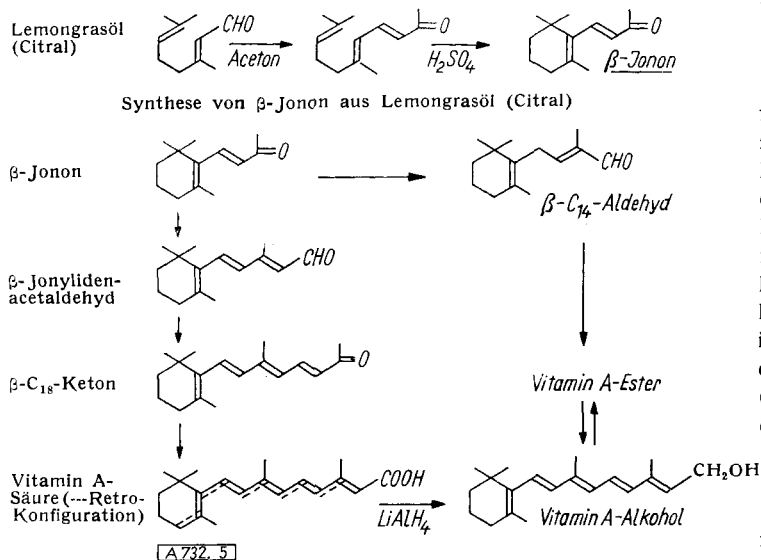


Bild 5. Zwischenprodukte und Aufbauprinzipien

Die meisten Synthesen verlängern die Kohlenstoff-Kette sukzessiv über β -Jonyliden-acetaldehyd und C_{18} -Keton zu Vitamin A-Säure oder Vitamin A-Aldehyd, wobei eines der Zwischenglieder übersprungen werden kann. Alle diese Verbindungen besitzen ein System konjugierter Doppelbindungen, das gegen Säure empfindlich ist. Bei Umsetzungen werden sie leicht unter Verschiebung aller Dop-

pelbindungen in isomere Retro-Verbindungen übergeführt. Überdies entstehen unerwünschte cis-Formen. Vor der teuren Hydrierung mit Lithium-aluminiumhydrid müssen diese Nebenprodukte zur all-trans-Form isomerisiert werden.

Unser Aufbauprinzip vermeidet diese Schwierigkeiten, indem zuerst ein C_{14} -Aldehyd gewonnen wird, in dem die Konjugation mit der Ringdoppelbindung durch eine Methylen-Gruppe unterbrochen ist. Aus diesem C_{14} -Aldehyd werden unter Vermeidung von Polyen-Zwischenprodukten direkt die als Handelsprodukt erwünschten Vitamin A-Ester erhalten^{1, 2)}.

Die Schlüsselstufe des technischen Verfahrens (Bild 6) ist die Grignard-Reaktion zwischen dem C_{14} -Aldehyd und einer C_6 -Seitenkette. Der C_{14} -Aldehyd entsteht aus β -Jonon durch Glycidester-Synthese und Alkali-Behandlung. Die C_6 -Seitenkette wird in flüssigem Ammoniak aus Natriumacetylid und Methyl-vinylketon aufgebaut unter nachfolgender Allyl-Umlagerung mit Säure. Die Grignard-Reaktion führt in über 80% Ausbeute zum kristallisierten Kondensationsprodukt, das bereits das Kohlenstoff-Gerüst des Vitamin A besitzt. Die Partialhydrierung gelingt beinahe quantitativ mit dem

von Lindlar für diese Reaktion entwickelten Palladium-Blei-Katalysator und führt zum kristallisierten C_{20} -Diol. Nun wird die primäre Oxy-Gruppe durch Acetylierung verestert, was für den gewünschten Verlauf der nachfolgenden Allyl-Umlagerung unumgänglich ist. Dann wird die sekundäre Oxy-Gruppe unter

Allyl-Umlagerung, zweckmäßig über unbeständige Halogen-Verbindungen, abgespalten, wobei die neu entstehende Doppelbindung die Konjugation der Seitenketten-doppelbindungen mit der Ringdoppelbindung bewirkt. Das Verfahren führt zu kristallisiertem Vitamin A-Acetat, das nach einmaligem Umkristallisieren rein ist und beim Verseifen den freien Vitamin A-Alkohol liefert.

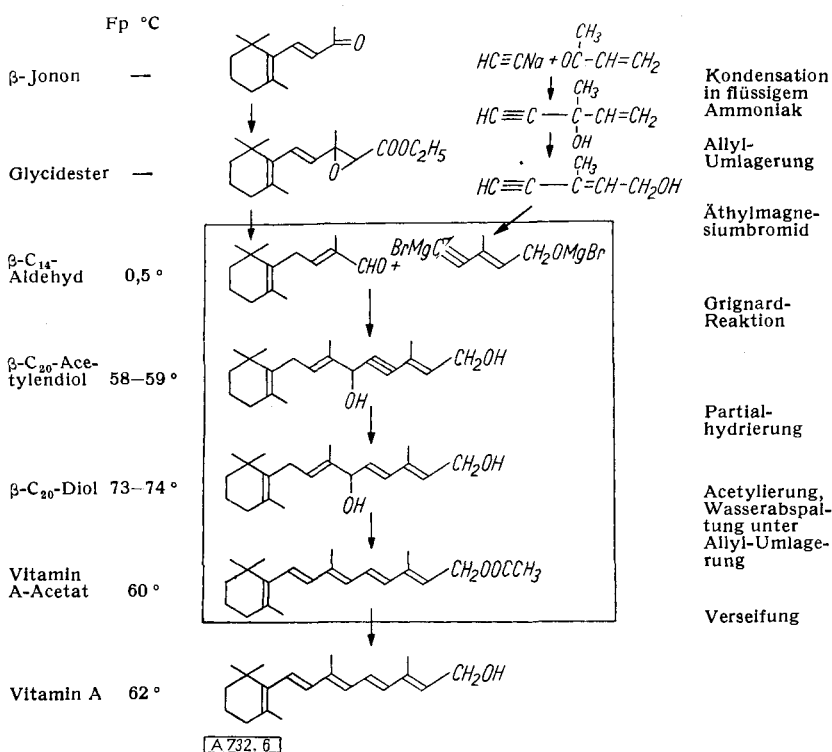


Bild 6. Die technische Synthese von Vitamin A

Um reine und stabile Handelsformen zu erzielen, sind zwei Merkmale unserer Synthese wesentlich: Das Verfahren führt über drei leicht kristallisierende Verbindungen, wobei Nebenprodukte eliminiert werden. Die Synthese ergibt beinahe ausschließlich die in der Natur vorherrschende all-trans-Form.

Eine von uns noch unveröffentlichte Synthese von Vitamin A₂ kopiert dieses Verfahren, wobei ein C_{14} -Aldehyd mit zusätzlicher Ringdoppelbindung zur Grignard-Reaktion verwendet wird.

Man benötigt Vitamin A zu etwa gleichen Teilen für pharmazeutische Gebrauchsformen, zur Vitaminisierung der Margarine und für Viehfutter.

¹⁾ O. Isler, W. Huber, A. Ronco u. M. Kofler, *Helv. chim. Acta* 30, 1911 [1947].

²⁾ O. Isler, A. Ronco, W. Guex, N. C. Hindley, W. Huber, K. Dialer u. M. Kofler, *Helv. chim. Acta* 32, 489 [1949].

Bild 7 zeigt eine moderne Fabrikationsstätte, in der das Vitamin A tonnenweise hergestellt wird.



Bild 7. Moderne Fabrikationsstätte für Vitamin A

rotin-Synthese von *Inhoffen*⁴⁾ zugrunde liegt, werden zwei Molekeln β -C₁₈-Keton mit Diacetylen kondensiert. Den dritten Weg beschritten *Karrer*, *Inhoffen* und *Milas*⁵⁾, wobei C₁₆-Acetylen-Verbindungen beidseitig an Octendion angefügt wurden. Nach diesem Bauprinzip synthetisierte *Karrer* β -, α - und γ -Carotin, sowie Lycopin.

Wie im Vitamin A-Verfahren erfolgte der Aufbau immer durch Kondensation von Carbonyl-Verbindungen mit Acetylen-Verbindungen. Darauf wurden die Dreifachbindungen mit unserem *Lindlar*-Katalysator partiell hydriert und die an der Verknüpfungsstelle gebildeten Oxy-Gruppen abgespalten.

Wir wählten auf Grund der Vitamin A-Erfahrung die erste *Inhoffen*-Synthese zur technischen Entwicklung.

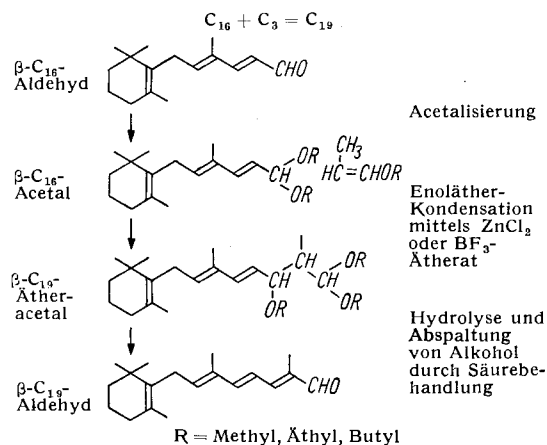
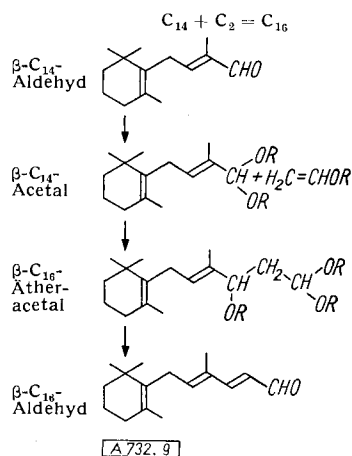
Bild 9 zeigt den Aufbau des C₁₉-Aldehyds aus dem C₁₄-Aldehyd über den neuen C₁₆-Aldehyd⁶⁾.

Zunächst wird die Kohlenstoff-Kette des C₁₄-Aldehyds bzw. seines Acetals durch Kondensation mit Vinyläther um zwei C-Atome verlängert. Hierzu verrührt man äquimolare Mengen bei tiefer Reaktionstemperatur in Gegenwart von Zinkchlorid. Das C₁₄-Acetal lagert sich dabei in einsinniger Reaktion an die Doppelbindung des Vinyläthers an, wodurch das in α,β -Stellung gesättigte C₁₆-Ätheracetal entsteht. Beim nachfolgenden Kochen mit Essigsäure wird die Acetal-Gruppe verseift und Alkohol aus der α,β -Stellung abgespalten. Dabei kristallisiert der C₁₆-Aldehyd in einer Ausbeute von über 80 % aus. Sein Acetal wird an Propenyläther angelagert und dadurch die Kette um drei C-Atome verlängert. Diese Kondensation führt wieder in einsinniger Reaktion zum C₁₉-Ätheracetal, das beim nach-

Carotinoide

In Bild 8 sind die Aufbau- prinzipien der veröffentlichten β -Carotin-Synthesen schematisch dargestellt, wobei links der Aufbau der Kohlenstoff-Kette von 40 C-Atomen summarisch angegeben ist. Immer wird ein symmetrisches Mittelstück beidseitig mit zwei Ringkomponenten verknüpft.

Im ersten Schema werden zwei C₁₆-Aldehyde an Acetylen angelagert, was den Aufbau der Kohlenstoff-Kette $C_{19} + C_2 + C_{19} = C_{40}$ ergibt. Dies ist das Bauprinzip von *Inhoffens* erster β -Carotin-Synthese³⁾, auf dem unser β -Carotin-Verfahren und viele unserer Synthesen basieren. Im mittleren Schema, das einer weiteren β -Ca-



Acetalisierung

Enoläther-Kondensation mittels ZnCl₂ oder BF₃-Ätherat

Hydrolyse und Abspaltung von Alkohol durch Säurebehandlung

Bild 9
 β -C₁₉-Aldehyd aus β -C₁₄-Aldehyd

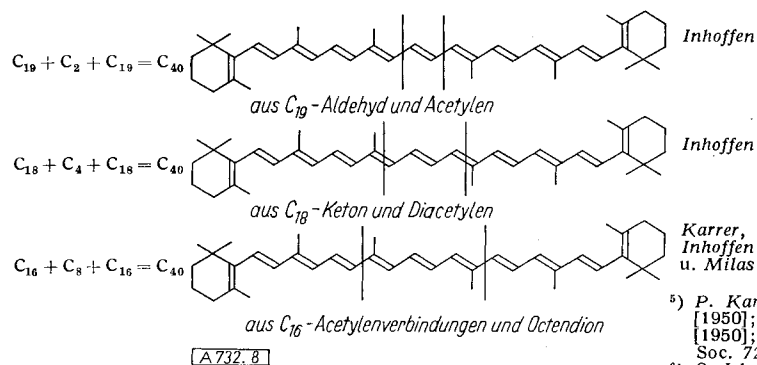


Bild 8. Aufbauschema der veröffentlichten Carotin-Synthesen

³⁾ H. H. *Inhoffen* u. Mitarb., *Liebigs Ann. Chem.* 570, 54 [1950]; ebenda 571, 75 [1951]; ebenda 588, 117 [1954].

folgenden Kochen mit Essigsäure den kristallisierten C₁₉-Aldehyd ergibt.

In Bild 10 ist das ganze β -Carotin-Verfahren ausgehend von β -Jonon dargestellt⁷⁾. Infolge der symmetrischen Struktur des β -Carotins gelingt der Aufbau von beiden Seiten mit den gleichen Bausteinen. β -Jonon wird in den C₁₄-Aldehyd übergeführt und schrittweise zum kristallisierten C₁₆- und

⁴⁾ H. H. *Inhoffen* u. Mitarb., *Liebigs Ann. Chem.* 573, 1 [1951].

⁵⁾ P. *Karrer* u. Mitarb., *Helv. chim. Acta* 33, 1172, 1349, 1952 [1950]; H. H. *Inhoffen* u. Mitarb., *Liebigs Ann. Chem.* 569, 237 [1950]; 570, 69 [1950]; N. A. *Milas* u. Mitarb., *J. Amer. chem. Soc.* 72, 4844 [1950].

⁶⁾ O. *Isler*, H. *Lindlar*, M. *Montavon*, R. *Rüegg* u. P. *Zeller*, *Helv. chim. Acta* 39, 249 [1956]; vgl. *Houben-Weyl, Methh. d. Organ. Chemie* Bd. 7, Teil 1, S. 115, 1954 u. A. P. 2165962 vom 11. 7. 1939.

⁷⁾ O. *Isler*, H. *Lindlar*, M. *Montavon*, R. *Rüegg* u. P. *Zeller*, *Helv. chim. Acta* 39, 249 [1939].

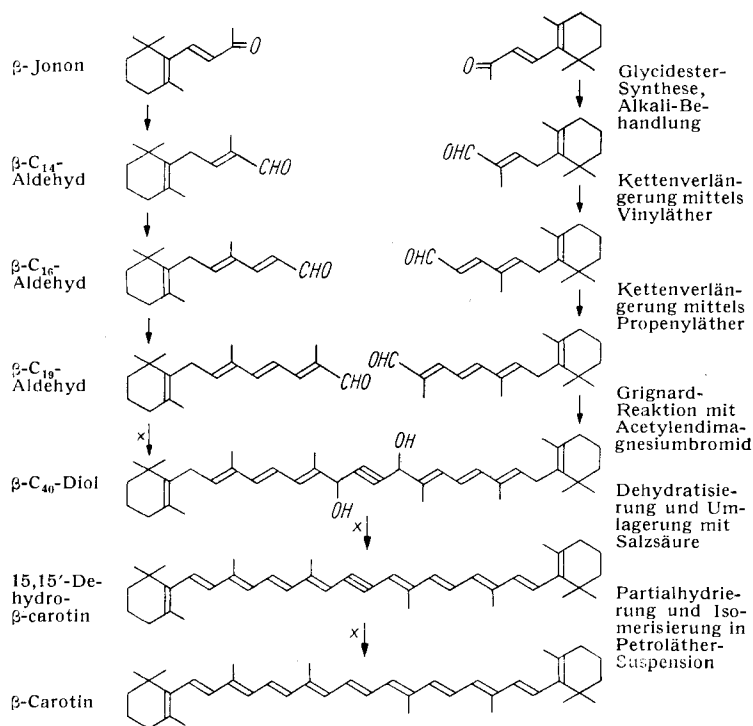


Bild 10
Technische Synthese von β -Carotin

C_{19} -Aldehyd verlängert. Die folgenden Stufen (x) sind prinzipiell gleich wie bei der ersten *Inhoffen*-Synthese. Zwei C_{19} -Aldehyde werden mittels Acetylen verknüpft, womit das vollständige Kohlenstoff-Gerüst von 40 C-Atomen beisammen ist. Durch doppelte Dehydratisierung unter Umlagerung über die unbeständigen Halogen-Verbindungen erhält man das Dehydro- β -carotin mit zentraler Dreifachbindung, das partiell hydriert und anschließend in die all-trans-Form des β -Carotins übergeführt wird.

Die Kristallbilder der zuletzt genannten Verbindungen, die unter gekreuzten Nicols photographiert wurden, sind in der Farbtabelle aufgeführt.

Das Dehydro- β -carotin kristallisiert in orangegelben Blättchen. Sein großes Kristallisationsvermögen und seine Beständigkeit erlauben die Abtrennung von allen Begleitstoffen, was für die Gewinnung von reinem β -Carotin wesentlich ist. Bei der Partialhydrierung der zentralen Dreifachbindung mittels *Lindlar*-Katalysator entsteht das schwerer lösliche, labile cis- β -Carotin, das in langen Prismen kristallisiert. Diese cis-Verbindung wird nun in wenig Petroläther suspendiert und 10 h auf 80 °C erhitzt. Dabei verwandelt es sich in das stabilere und schwerer lösliche all-trans- β -Carotin, das in roten Blättchen ausfällt.

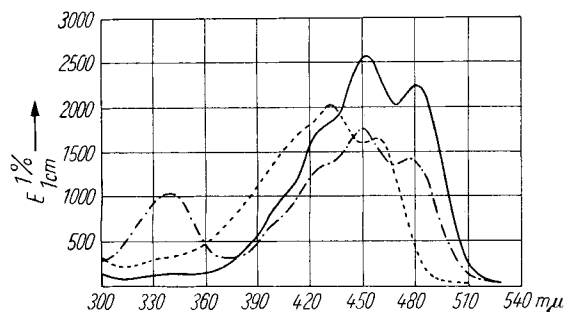


Bild 11
Absorptionsspektrum (in Petroläther)
15,15'-Dehydro- β -carotin — 15,15'-cis- β -Carotin —
 β -Carotin —

Bild 11 zeigt die Unterschiede der Absorptionsspektren dieser Verbindungen. Charakteristisch für die cis-Verbindung ist das Maximum bei 340 mμ. All-trans- β -Carotin besitzt die höchste Extinktion.

Das synthetische β -Carotin wurde mit einem β -Carotin-Präparat aus Palmöl verglichen und stimmte in allen chemischen, physikalischen und biologischen Daten überein. Wir stellen hier nur die IR-Spektren von synthetischem und natürlichem β -Carotin gegenüber, die in Tetrachlorkohlenstoff und Cyclohexan aufgenommen wurden (Bild 12).

Die Synthese von Dihydro- β -carotin (Bild 13) gelingt aus dem C_{40} -Diol des β -Carotin-Verfahrens mit Hilfe einer neuen Reaktion⁸). *Nayler* und *Whiting* fanden 1954, daß beim Behandeln von Acetylen-1,4-glykolen mit Lithium-aluminiumhydrid aus der Dreifachbindung und den beiden Oxy-Gruppen zwei Doppelbindungen gebildet werden. Beim Erwärmen des C_{40} -Diols mit überschüssigem Lithium-aluminiumhydrid erhält man das Dihydro- β -carotin in einer Ausbeute von 90%. Es kristallisiert in gelben Blättchen (Farbtabelle) und löst sich in Öl mit intensiv gelber Farbe.

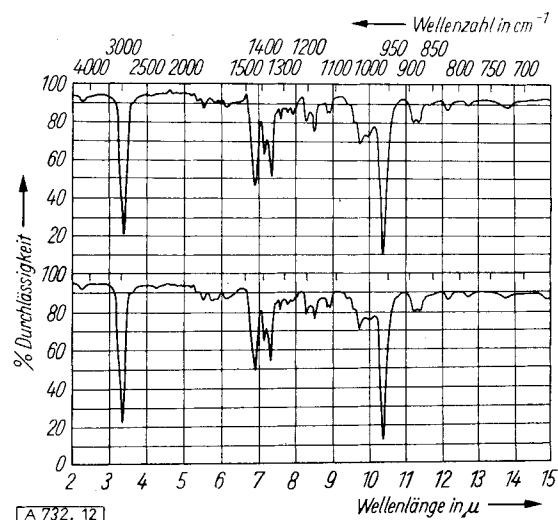


Bild 12
IR-Spektren von natürlichem (oben) und synthetischem (unten) β -Carotin

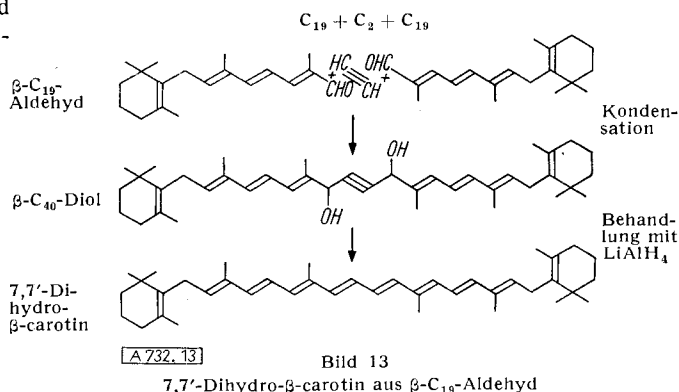


Bild 13
7,7'-Dihydro- β -carotin aus β - C_{19} -Aldehyd

⁸) O. Isler, M. Montavon, R. Kriegg u. P. Zeller, *Helv. chim. Acta* 39, 454 [1956]; vgl. P. Nayler u. M. C. Whiting, *J. chem. Soc. [London]* 1954, 4006; H. H. Inhoffen u. Mitarb., *Liebigs Ann. Chem.* 572, 151 [1951].

Analog zum β -Carotin-Verfahren haben wir aus dem C_{19} -Aldehyd mit zusätzlicher Ringdoppelbindung Bis-dehydro- β -carotin hergestellt. Es kristallisiert in roten Blättchen (Farbtafel), löst sich in Öl mit roter Farbe und besitzt $\frac{1}{3}$ der Wachstumswirkung von β -Carotin.

Aus dem Dehydro- C_{19} -aldehyd mit Retro-Konfiguration erhielten wir analog zur Synthese von Dihydro- β -carotin das Dehydro-retro-carotin (Isocarotin), das in schönen Prismen kristallisiert (Farbtafel).

Bei den folgenden Synthesen wird das Kohlenstoff-Gerüst ausgehend von einem symmetrischen Mittelstück von 10 C-Atomen schrittweise auf beiden Seiten verlängert. Bei der Synthese von Bixin-Verbindungen (Bild 14) wird ein C_{10} -Dialdehyd mit zentraler Dreifachbindung, der aus Acetylen und Methacrolein erhältlich ist, beidseitig erst um zwei und dann um drei C-Atome verlängert⁹⁾. Diese Kettenverlängerung gelingt analog dem β -Carotin-Verfahren über die Diacetale. Beidseitige Kettenverlängerung

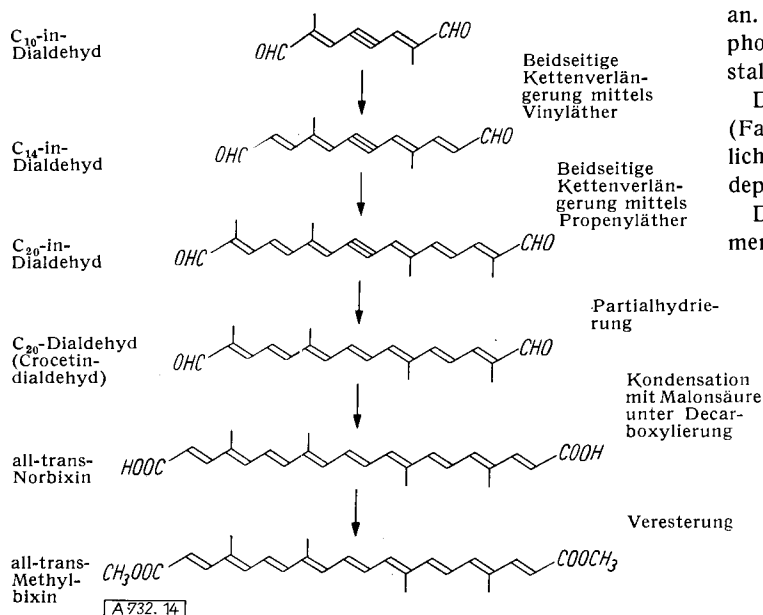


Bild 14. Synthese von Bixin-Verbindungen aus 2,7-Dimethyloctadien-(2,6)-in-(4)-dial-(1,8)

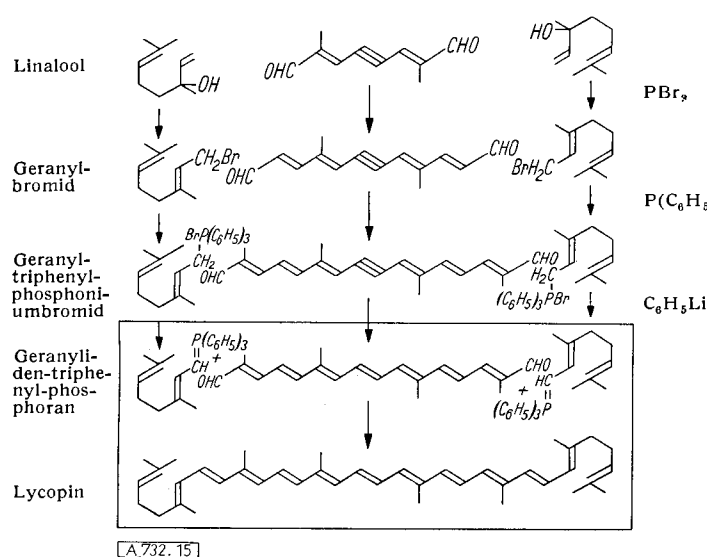


Bild 15

Synthese von Lycopin aus Linalool und C_{10} - bzw. C_{20} -Dialdehyd

⁹⁾ O. Isler, H. Gutmann, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser u. P. Zeller, *Helv. chim. Acta* 39, 463 [1956].

des C_{10} -Diacetals mit Vinyläther führt zum C_{14} -Dialdehyd, beidseitige Kettenverlängerung des C_{14} -Diacetals mit Propenyläther führt zum C_{20} -Dialdehyd, der bei der Partialhydrierung der Dreifachbindung Crocetindialdehyd ergibt.

Durch beidseitige Kondensation des Crocetindialdehyds mit Malonsäure und nachfolgende Veresterung entstehen all-trans-Norbixin und Methylbixin.

Technisch wichtiger als diese Synthese ist die Herstellung von Lycopin (Bild 15) nach dem Aufbauprinzip $C_{10} + C_{20} + C_{10} = C_{40}$ ¹⁰⁾. Hierzu muß man Crocetindialdehyd beidseitig mit einer C_{10} - bzw. einer Geranyl-Verbindung kondensieren. Dies gelingt durch eine neuartige Reaktionsfolge, welche Wittig 1954 veröffentlichte¹⁰⁾. Linalool wird mit Phosphortribromid in Geranyl bromid übergeführt, welches dann an Triphenylphosphin angelagert wird. Das erhaltene kristalline Phosphoniumsalz gibt beim Behandeln mit Phenyllithium das Geranyli-den-triphenylphosphoran. Diese reaktionsfähige Verbindung lagert sich äußerst leicht an die Carbonyl-Gruppen des C_{20} -Dialdehyds an. Beim Erwärmen zerfällt das Addukt in Triphenylphosphinoxid und Lycopin, das nach einmaligem Umkristallisieren bei 173 °C schmilzt.

Der Farbstoff kristallisiert in roten Nadelbüscheln (Farbtafel) und gibt in der Mischprobe mit reinem, natürlichem Lycopin aus Tomatenpüree keine Schmelzpunktsdepression.

Die Absorptionsspektren der beiden Verbindungen stimmen in allen Einzelheiten überein (Bild 16).

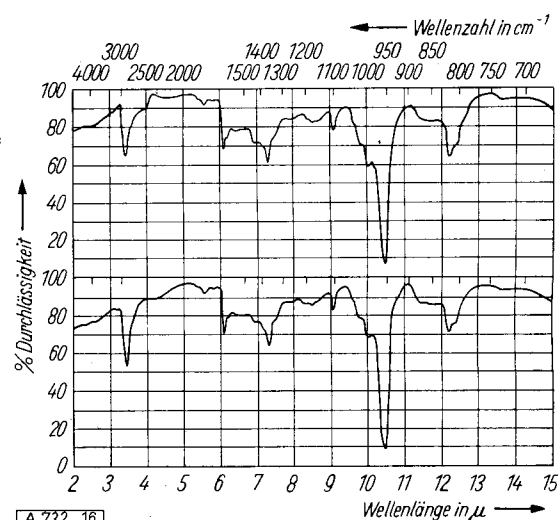


Bild 16. IR-Spektren von natürlichem (oben) und synthetischem (unten) Lycopin

Bild 17 zeigt das Absorptionsspektrum von Lycopin im Vergleich zu den Absorptionsspektren von β -Carotin und 7,7'-Dihydro- β -carotin

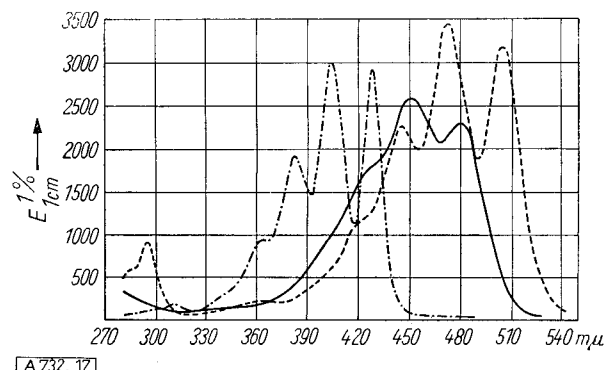
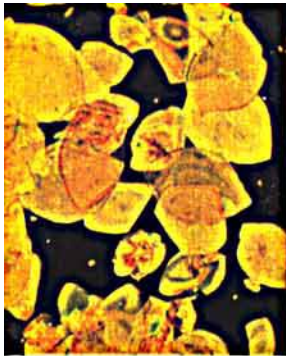
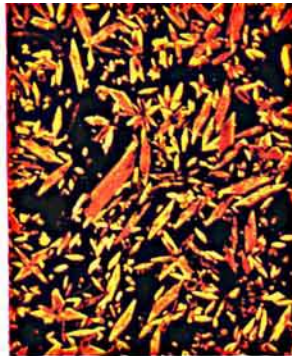


Bild 17. Absorptionsspektrum (in Petroläther) β -Carotin ——— 7,7'-Dihydro- β -carotin - - - - - Lycopin - - - - -

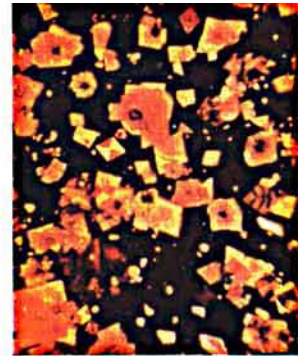
¹⁰⁾ G. Wittig u. U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* 87, 1318 [1954].



15, 15'-Dehydro- β -carotin



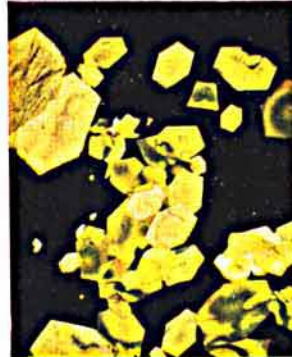
15, 15'-cis- β -Carotin



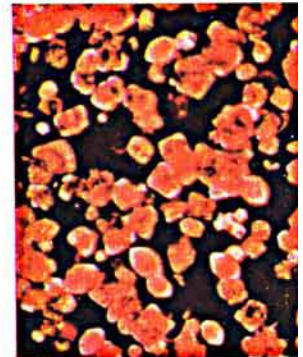
all-trans- β -Carotin



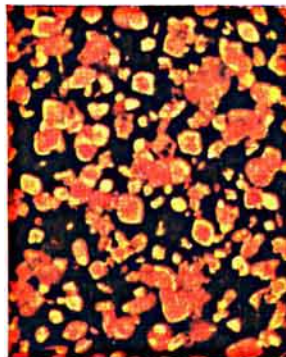
β -C₁₆-Aldehyd



7, 7'-Dihydro- β -carotin



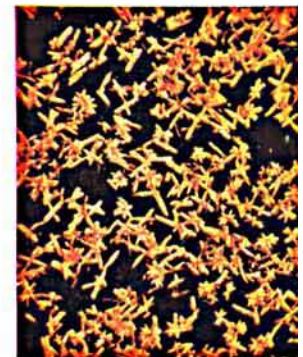
3, 4-3',4'-Bisdehydro- β -carotin



3, 4-Dehydro- β -carotin



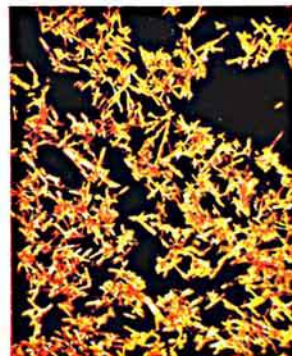
Dehydro-retro-carotin (Isocarotin)



Lycopin



Zeaxanthin



Zeaxanthindiacetat



Farbvergleich

Dihydro- β -carotin. Das gelbe Dihydro- β -carotin absorbiert bei kürzeren und das rote Lycopin bei höheren Wellenlängen als β -Carotin. Lycopin und Dihydro- β -carotin besitzen ein stark gegliedertes Spektrum mit höherer Extinktion als β -Carotin.

Der Farbvergleich der Lösungen dieser drei Carotinoide ist in der Farbtabelle abgebildet. β -Carotin löst sich mit oranger Farbe. Seine Dihydro-Verbindung gibt einen gelben Farbton. Lycopin erzeugt eine rötliche Nuance als β -Carotin. Der wichtigste dieser Farbstoffe ist das β -Carotin, von dem wir schon einige Tonnen zur Färbung von Margarine, Fetten und Teigwaren herstellen. Das Ziel unserer Arbeit ist die Bereitstellung reiner Naturfarbstoffe. Wir erfüllen damit die Wünsche vieler Physiologen, die zur Färbung von Lebensmitteln nur noch natürliche Lebensmittelfarbstoffe zulassen wollen.

Wir berichten zum Schluß kurz über die erstmals gelungene Synthese von Zeaxanthin und Physalien, die in der Geflügelzucht Bedeutung gewinnen werden¹¹⁾. Schon 1934 zeigten Brockmann und Völker¹²⁾, daß Carotinoid-frei ernährten Kanarienvögeln nach der Mauser weiße Federn nachwachsen und daß Carotinoid-frei ernährte Hühner Eier legen mit völlig weißem Dotter. Diese Mangelerscheinungen konnten leicht durch Verfüttern von Zeaxanthin und Physalien, nicht aber von β -Carotin behoben werden. Als Ausgangsmaterial wählten wir Iso-

phoron mit 9 C-Atomen, aus dem wir schrittweise die substituierten C_{14} -, C_{16} - und C_{19} -Aldehyde herstellen (Bild 18).

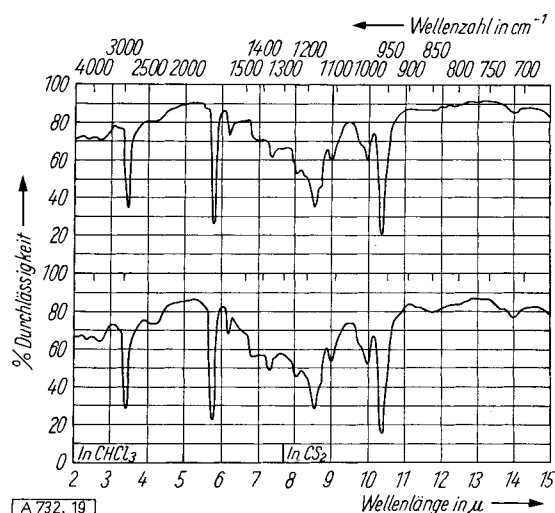
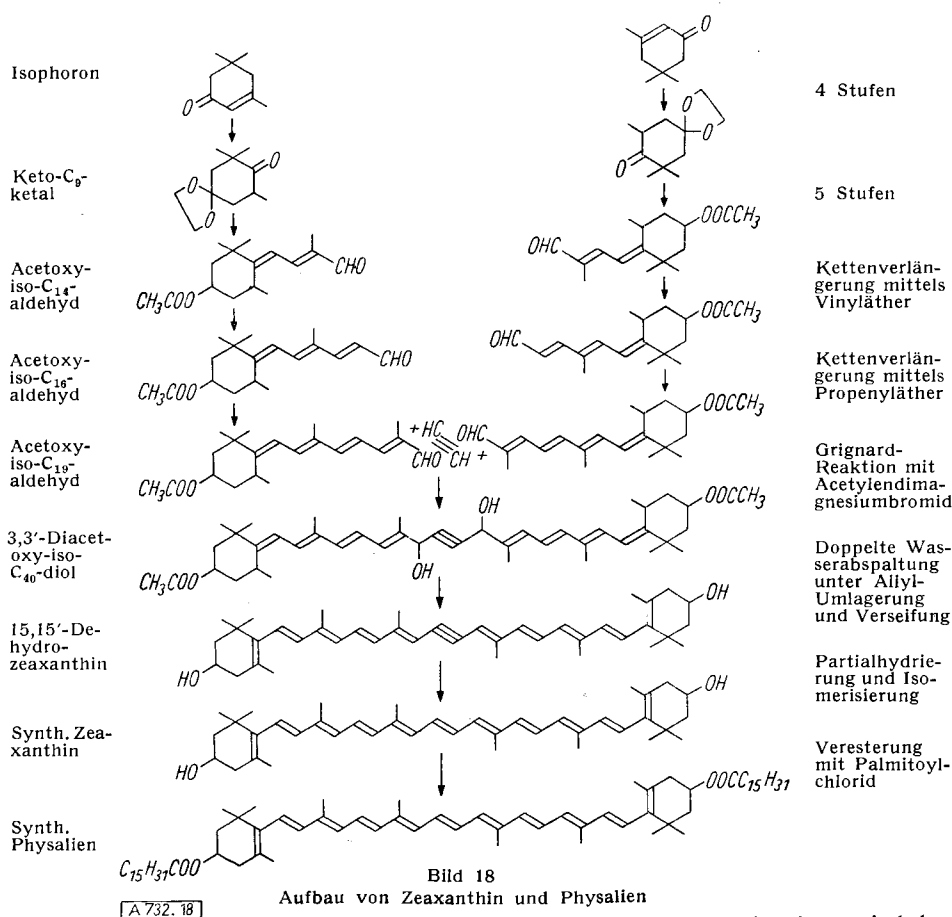


Bild 19
IR-Spektren von Lösungen des natürlichen (oben) und synthetischen (unten) Physaliens

Die Grignard-Reaktion von zwei Acetoxy- C_{19} -aldehyden mit Acetylen-dimagnesiumbromid ergibt das Diacetoxy- C_{43} -diol, das durch doppelte Wasserabspaltung unter Allyl-

Umlagerung und Verseifung zum Dehydro-zeaxanthin mit zentraler Dreifachbindung führt. Diese Verbindung wird durch Umkristallisieren gereinigt und dann durch Partialhydrierung und Isomerisierung in all-trans-Zeaxanthin übergeführt. Veresterung mit Palmitoylchlorid ergibt Physalien.

Das synthetische Zeaxanthin kristallisiert in langen, dünnen Blättchen (Farbtabelle), wobei im Bilde durch die Aufnahmetechnik bedingt die Interferenzfarben stark hervortreten. Synthetisches Physalien kristallisiert in Kristalldrusen und Zeaxanthindiacetat in Nadeln (Farbtabelle). Die Schmelzpunkte natürlicher und synthetischer Verbindungen sind identisch; die Mischprobe gibt keine Schmelzpunktsdepression. Die Absorptionsspektren der Farbstofflösungen sind identisch.



¹¹⁾ O. Isler, M. Montavon, R. Rüegg, G. Saucy u. P. Zeller, Helv. chim. Acta, im Druck.

¹²⁾ H. Brockmann u. O. Völker, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 224, 200, 210 [1934].

Diese Synthesen sind das Ergebnis einer Teamarbeit von Chemikern, Medizinern und Ingenieuren. Die synthetische Arbeit im Laboratorium wurde hauptsächlich von den Herren Huber, Lindlar, Montavon, Rüegg und Zeller bewältigt.

Eingegangen am 3. April 1956 [A 732]