

58. Zur Synthese des Vitamins A.

1. Mitteilung.

Eine neue Methode zur direkten Darstellung von Vitamin A von hoher biologischer Wirksamkeit

von **Otto Schwarzkopf, H. J. Cahnmann, Arnold D. Lewis, John Swidinsky
und H. M. Wüest.**

(29. I. 49.)

Nach den schönen Arbeiten von *Otto Isler* und Mitarbeitern¹⁾ und *Arens* und *van Dorp*²⁾ kann kein Zweifel darüber bestehen, dass es heute möglich ist, Vitamin A von hoher biologischer Wirksamkeit in erheblichen Mengen synthetisch darzustellen. Die Identität von synthetischem und natürlichem Vitamin A ist für die Krystallisate hinreichend erhärtet, im besonderen durch die ins Einzelne gehenden Angaben von *Isler* und Mitarbeitern. Über eine dritte Synthese, die von der Rochestergruppe ausgeführt wurde (*Cawley, Robeson, Weisler, Shantz, Embree* und *Baxter*, Am. Chem. Soc., Herbstversammlung in New York, 15. Sept. 1947) liegt nur eine Notiz von 13 Zeilen vor, in der keine Angaben über die Synthese selbst gemacht werden³⁾. Die Rochestergruppe hat nicht nur die strukturelle Seite und die biologische Wirksamkeit des synthetischen Vitamins A, sondern auch die beiden Stereoisomeren A und Neo-A im synthetischen Produkt eingehend untersucht.

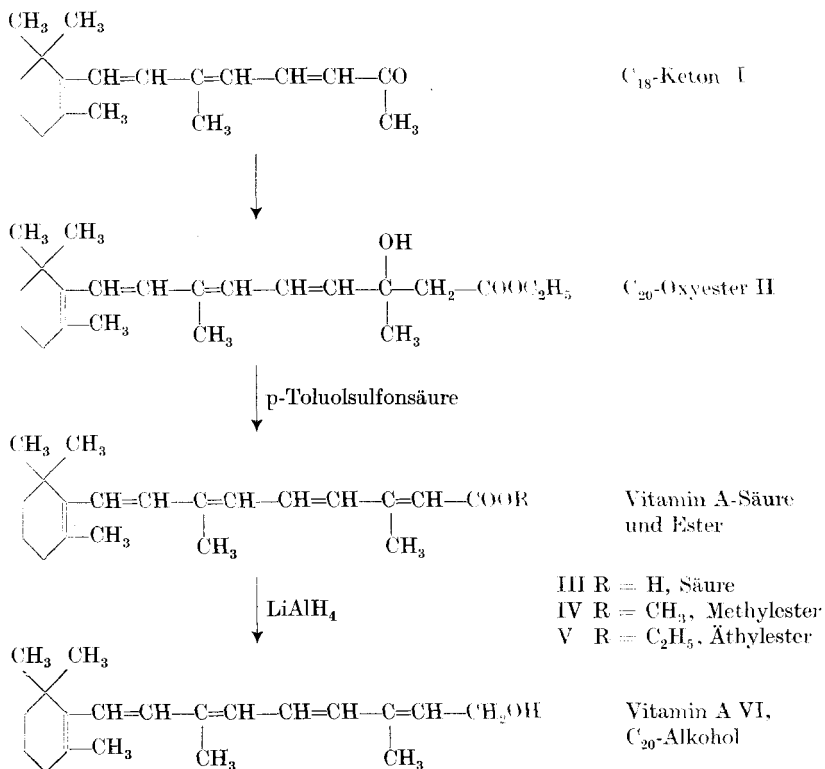
Isler und Mitarbeiter berichten (l. c. S. 1918), dass ihre Rohprodukte nach der Jodumlagerung auf Grund der physiko-chemischen Messungen 25–35 % Vitamin A-Acetat enthalten; *Arens* und *van Dorp* erhielten nach Reduktion des Vitamin A-Aldehyds und Chromatographie ein Präparat mit 35 % Vitamin A-Alkohol.

Wir haben uns bemüht, ein Verfahren zu finden, das ohne weitere Reinigung weit höhere Reinheitsgrade liefert, wobei es uns gelungen ist, ohne Chromatographie des Endproduktes Präparate mit 55–75 % Vitamin A (Alkohol oder Acetat) im rohen Endprodukt zu erhalten. Dabei galt unser Interesse in erster Linie der genauen Charakterisierung der hochaktiven Rohprodukte und ihrem biologischen Verhalten, während ihre Überführung in krystallisierte Formen in den Hintergrund trat.

¹⁾ *Isler, Huber, Ronco* und *Kofler*, Helv. **30**, 1911 (1947).

²⁾ *Van Dorp* und *Arens*, Nature **160**, 189 (1947).

³⁾ *Cawley, Robeson, Weisler, Shantz, Embree* und *Baxter*, 112th meeting, Am. Chem. Soc., Abstracts of papers, div. biol. chem., S. 26C.



Das Verfahren selbst geht von der bekannten Vitamin A-Säure oder ihren Estern (III—V) aus und führt durch Reduktion der Carboxylgruppe mit Lithiumaluminiumhydrid zum C_{20} -Alkohol, dem Vitamin A.

*Milas und Harrington*¹⁾ haben im September 1947 die Absicht geäußert, die gleiche Reaktion auszuführen; als wir die Notiz von *Milas* erhielten, waren unsere Arbeiten schon weit fortgeschritten, wie aus den Daten unserer Patentanmeldungen hervorgeht.

Die Säure C_{20} und ihre Ester (von *Arens* und *van Dorp* Vitamin A-Säure genannt) wurden bereits 1936 von *Heilbron*²⁾ beschrieben. *Van Dorp* und *Arens*³⁾ haben grundsätzlich die Methode von *Heilbron* benutzt, die Säure in kristallisierter Form dargestellt und ihr UV.-Spektrum beschrieben. Unabhängig von der holländischen Gruppe haben *Karrer* und Mitarbeiter⁴⁾ die Säure und den Methyl ester erhalten, wobei in einzelnen Stufen die Methoden *Karrer's* etwas bessere Ausbeuten gaben. Experimentelle Angaben über ein Verfahren von

1) *Milas und Harrington*, Am. Soc. **69**, 2247 (1947).

2) *Heilbron, Davis, Jones und Lowe*, Soc. **1935**, 587; *Heilbron, Jones, Lowe und Wright*, Soc. **1936**, 561.

3) *Van Dorp und Arens*, R. **65**, 338 (1946); Nature **157**, 190 (1946).

4) *Karrer, Jucker und Schick*, Helv. **29**, 704 (1946).

*Milas*¹⁾ zur Darstellung der Vitamin A-Säure liegen nur in einer Patentschrift²⁾ vor.

In unseren Arbeiten überprüften wir zunächst das Verfahren von *Arens* und *van Dorp* und konnten ihre schlechten Ausbeuten (ausgehend vom C_{18} -Keton I etwa 10% reine C_{20} -Säure III) bestätigen. Eine wesentliche Verbesserung wurde erzielt, als wir dem Beispiel *Karrer's* folgten und den C_{20} -Oxyester II isolierten. Hier konnten wir die Ausbeute auf über 90% steigern, indem wir die unerwünschte Wasserabspaltung bei der *Reformatsky*-Reaktion verhinderten.

Der Oxyester II wurde durch sein UV.-Spektrum charakterisiert (Fig. 1, Kurve I); er hat ein Maximum bei 290–291 $m\mu$, $E_{\max.} = 28\,000$ (in Hexan). Die Lage des Maximums lässt die Frage offen, ob 3 oder 4 konjugierte Doppelbindungen vorliegen. Neben der Formel II ist eine Formulierung mit einer Methylengruppe am Kohlenstoffatom 7 denkbar.

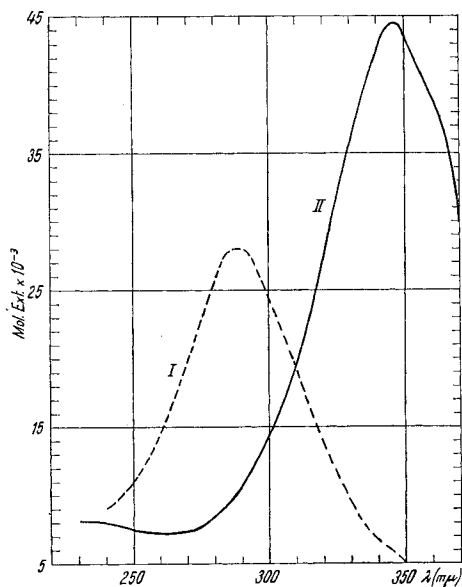


Fig. 1.

I ----- C_{20} -Oxyester II
 II ——— C_{20} -Vitamin A-Säureäthylester V in Hexan.

Unser Hauptaugenmerk richteten wir auf die Überführung von II in die Vitamin A-Säure. Mit sauren Katalysatoren verläuft die Reaktion in zwei Stufen: zunächst erfolgt Wasserabspaltung zu einer vom Vitamin A-Säureester deutlich verschiedenen Verbindung, worauf unter der Wirkung des sauren Katalysators Umlagerung zum Vitamin A-Säureester stattfindet. Unter Einhaltung der im experimentellen Teil

¹⁾ *Milas*, *Vitamins and Hormones* **5**, 30 (1947).

²⁾ *N. Milas*, U.S.P. 2424994 vom 5. Aug. 1947.

angegebenen Bedingungen kann aus dem Umlagerungsprodukt durch Chromatographie 60% des Esters V erhalten werden. Über die Charakterisierung des Zwischenproduktes und seine Reduktion zu einem neuen Alkohol $C_{20}H_{30}O$ werden wir in einer zweiten Mitteilung berichten.

Analyse, quantitative Hydrierung und UV.-Spektrum entsprechen den Erwartungen. Fig. 1 (Kurve II) zeigt das Spektrum des Vitamin A-Säureäthylesters in Hexan mit einem scharfen Maximum bei 346–347 m μ , $E_{\max.} = 43\,000\text{--}44\,000$, was dem von *Arcus* und *van Dorp* angegebenen Wert für die kristallisierte Säure entspricht.

Der durch Chromatographie gereinigte Ester III wurde schliesslich mit Lithiumaluminiumhydrid zu Vitamin A reduziert.

Nystrom und *Brown*¹⁾ haben gezeigt, dass Lithiumaluminiumhydrid ungesättigte Säuren und Aldehyde zu Alkoholen reduzieren kann, wobei die Doppelbindungen meistens nicht angegriffen werden (vgl. z. B. Sorbinsäure \rightarrow Sorbinalkohol). Im Falle von Zimtsäure und Zimtaldehyd wird die Doppelbindung jedoch hydriert, so dass an Stelle von Zimtalkohol Hydrozimtalkohol in einer Ausbeute von 85% bzw. 87% erhalten wird. Wenn schon eine Doppelbindung in Nachbarschaft zu einem Benzolkern hydriert wird, so konnte nicht vorausgesagt werden, wie sich ein System mit 5 konjugierten Doppelbindungen (mit einer Doppelbindung im Ring) bei der Reduktion verhalten würde.

Die Versuche haben ergeben, dass unter geeigneten Reaktionsbedingungen die Carboxylgruppe im Vitamin A-Säureester quantitativ oder nahezu quantitativ zum Alkohol reduziert werden kann, ohne dass merkliche Hydrierung der Doppelbindungen eintritt. Nach der Entfernung der anorganischen Reaktionsprodukte und dem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibt Vitamin A-Alkohol als zähes, orangefarbenes Öl, das entweder direkt oder nach der Überführung in das Acetat untersucht wurde.

Fig. 2 und 3 zeigen die UV.-Kurven für die Rohprodukte von Vitamin A-Alkohol und A-Acetat, verglichen mit der UV.-Kurve der kristallisierten Produkte natürlichen Ursprungs. Dabei haben wir aus einer Fülle von vorliegenden Beispielen absichtlich nicht die reinsten Produkte, sondern Mittelwerte ausgelesen.

Durch unmittelbaren Vergleich der UV.-Absorption erhielten wir folgende Werte für den Reinheitsgrad der Rohprodukte:

für Vitamin A-Alkohol	57	58	65	65	77%
für Vitamin A-Acetat	68	78	83	82	83%

Diese Werte sind, wie sich aus der biologischen Auswertung ergab, sicher zu hoch. Die Anwendung der Korrektur von *Morton-Stubbs*²⁾ lieferte Werte, die den biologisch gefundenen weit näher kamen, und hat darüber hinaus ziemlich sichere Schlüsse auf die Natur der Be-

¹⁾ *Nystrom* und *Brown*, Am. Soc. **69**, 1197 und 2548 (1947); **70**, 3739 (1948).

²⁾ *Morton* und *Stubbs*, Biochem. J. **42**, 195 (1948).

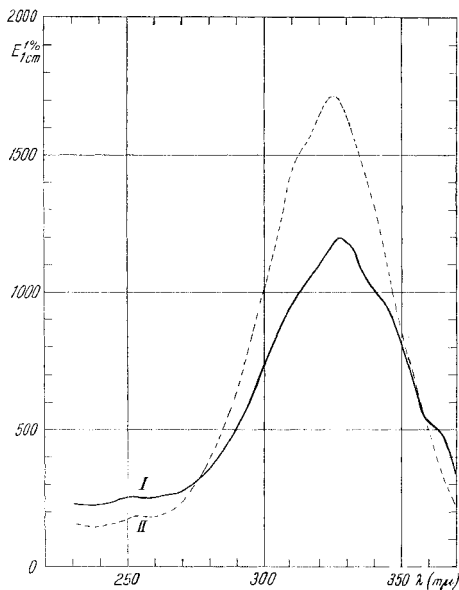


Fig. 2.

Vitamin A-Alkohol

- I ———— synthetisch, 62-proz. (korr.)
 II natürlich, kryst., 100-proz., in Äthanol.

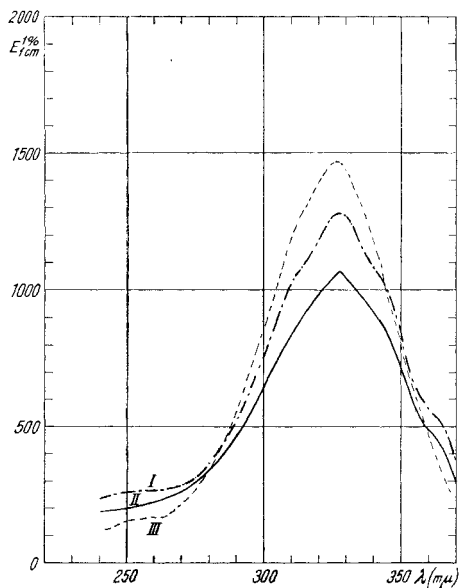


Fig. 3.

Vitamin A-Acetat.

- I - - - - - synthetisch, 62-proz. (korr.). II ———— synthetisch, 55-proz. (korr.).
 III natürlich, kryst., 100-proz., in Äthanol.

gleitstoffe in den Rohprodukten gestattet. Jedenfalls bedarf die Auswertung der UV.-Kurven zur Bestimmung des wahren Vitamin A-Gehaltes in synthetischen Produkten unter Festlegung der Korrekturen eingehender Bearbeitung.

Bessere Übereinstimmung zwischen biologischen und physikochemischen Werten gab die *Carr-Price*-Reaktion mit Antimontrichlorid in Chloroform oder die Methode mit aktiviertem Glycerindichlorhydrin¹⁾.

Die biologische Auswertung selbst wurde nach der Rattenwachstumsmethode (USP. XIII) mit 2 verschiedenen Konzentrationen vorgenommen, wobei der *Carr-Price*-Wert als Richtschnur diente (40 Ratten pro Test, Beobachtungszeit 28 Tage). Wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich, stimmen biologische Werte, UV.-Kurven (nach Korrektur) und *Carr-Price*-Werte nun genügend überein:

Synthetisches Vitamin A-Acetat

Versuchs-Nr.	Reinheit nach <i>Carr-Price</i> %	Reinheit nach UV. korrigiert %	Wirksamkeit im Tierversuch %	Wirksamkeit in $E/g \times 10^6$
C-212	55,0	51,0	$48,0 \pm 6,8$	1,390
C-226	58,6	52,5	$66,7 \pm 5,5$	1,935
001	65,3	65,8	$63,3 \pm 8,0$	1,834

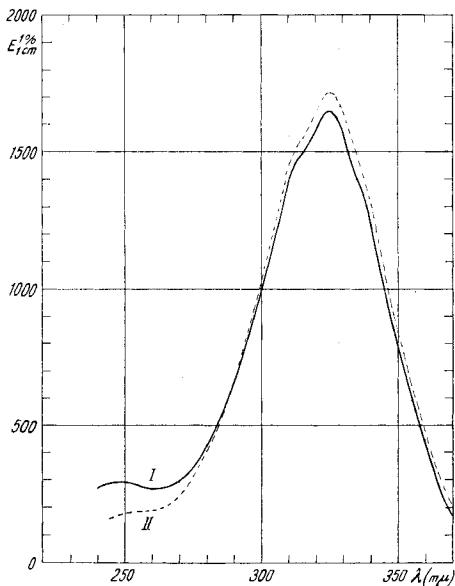


Fig. 4.

Vitamin A-Alkohol aus reinem Methylester IV

I ——— synthetisch, 95-proz. II - - - - natürlich, kryst., 100-proz., in Äthanol.

¹⁾ Sobel und Werbin, Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. **18**, 570 (1946).

Schliesslich sind wir von reinstem, über die krystallisierte Vitamin A-Säure dargestellten Methylester IV ausgegangen und erhielten bei der Reduktion rohen Vitamin A-Alkohol von 95% Reinheit. Fig. 4 zeigt, dass das UV.-Spektrum dieses Ansatzes kaum von dem des natürlichen, krystallisierten Alkohols abweicht, weshalb keine *Morton-Stubbs*-Korrektur nötig war. Da 2% Tocopherol als Antioxydans zugefügt worden waren, betrug die ursprüngliche Reinheit des Rohproduktes sogar 97%.

In ausgedehnten Versuchen an jungen, wachsenden Ratten mit täglichen Dosen von 12500 E/kg und Beobachtungszeiten von 4–8 Wochen konnten keine Anzeichen irgendwelcher Toxizität entdeckt werden. Hundertfach höhere Dosen, nämlich 1250000 E/kg, zeigten die gleichen Erscheinungen der Hyperaktivität wie natürliches, krystallisiertes Vitamin A-Acetat. Über die biologischen Versuche, die Dr. *N. Ercoli* in der Pharmakologischen Abteilung dieses Instituts ausgeführt hat, wird besonders berichtet werden.

Zur weiteren Charakterisierung unserer Hochkonzentrate haben wir das darin enthaltene A in Anhydro-Vitamin A und Isoanhydro-A übergeführt und das UV.-Spektrum der gebildeten Produkte gemessen. Die Spektren zeigen den erwarteten Verlauf (vgl. *Shantz* und Mitarbeiter¹⁾ und *Isler*, l. c. S. 1920), siehe die Fig. 5 und 6.

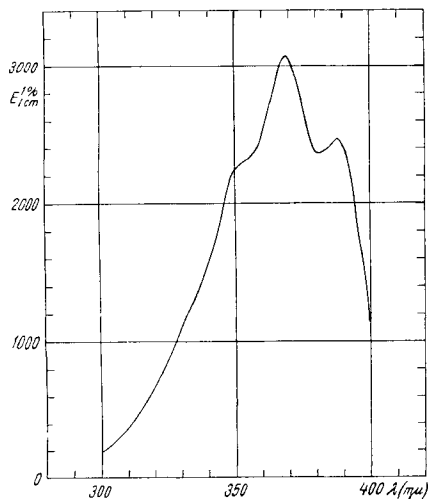


Fig. 5.

Anhydro-Vitamin A aus synthetischem Acetat 65-proz. (korr.) in Äthanol.

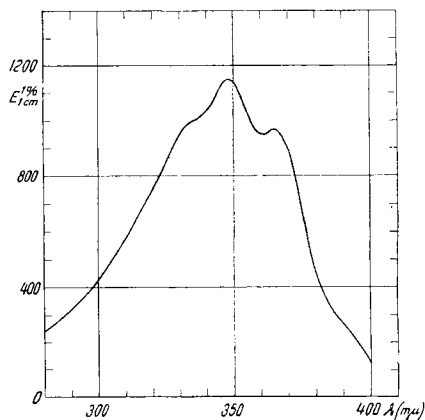


Fig. 6.

Isoanhydro-Vitamin A aus synthetischem Acetat 65-proz. (korr.) in Äthanol.

Baxter und *Robeson*²⁾ haben Maleinsäureanhydrid an Fischleberöle und natürliche A-Konzentrate addiert und den Gehalt an Neo-A

¹⁾ *Shantz* und Mitarbeiter, Am. Soc. **65**, 901 (1943).

²⁾ *Baxter* und *Robeson*, Am. Soc. **69**, 140 (1947).

durch kolorimetrische Bestimmung des nach 16 Stunden bei 25° verbleibenden Anteils gemessen. Dabei haben sie 32—39% Neo-A, bezogen auf den Gesamtgehalt an A, gefunden. Die Anwendung der gleichen Methode auf unsere Rohprodukte ergab folgende Zahlen:

Synthetisches Vitamin A-Acetat.

Versuchs-Nr.	Reinheit nach Carr-Price %	Gehalt an Neo-A % absolut	Neo-A in % des Gesamtgehalts an A
001A	66,5	24,6	36,9
002	68,1	25,8	37,8
003	61,5	25,2	40,9
004	63,5	25,2	39,7

Da über das Verhalten der in unseren Rohprodukten vorliegenden Begleitstoffe gegenüber Maleinsäureanhydrid noch keine Angaben vorliegen, müssen diese Zahlen als vorläufig angesehen werden.

Für die Bestimmung der biologischen Wirksamkeit sind wir Dr. *Bernard L. Oser* (Food Research Laboratories, Long Island City, N. Y.), für die Mehrzahl der UV.-Spektren und der Mikroanalysen Dr. *Francine Schwarzkopf* zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil.

Alle Versuche wurden in einem Raum mit künstlicher Beleuchtung (Fluoreszenz-Lampen, General Electric, Marke Gold) und unter sorgfältigem Ausschluss von Luft (N₂-Atmosphäre) ausgeführt. Die UV.-Messungen wurden mit einem *Beckman*-Spektrometer DU und einer Wasserstofflampe vorgenommen.

Darstellung des C₂₀-Oxyesters 3, 7-Dimethyl-3-oxy-9[1', 1', 3'-trimethyl-c.-hexen-2'-yl-2']-nonatrien-(4, 6, 8)-säure-äthylester (II).

Aus einer Lösung von 161 g C₁₈-Keton¹⁾, 109 g frisch destilliertem Bromessigsäure-äthylester und 1450 cm³ Benzol wurden zur Entfernung von Spuren Wasser 220 cm³ Benzol abdestilliert, worauf der Rückstand in einen trockenen Tropftrichter übergeführt wurde. In einen sorgfältig getrockneten 3 l-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden 44,8 g aktiviertes Zink²⁾ und ein kleiner Jodkrystall gegeben, worauf ein Fünftel der obigen Mischung zugesetzt und zum Sieden erhitzt wurde. Eintretende Rotfärbung zeigte den Beginn der Reaktion an. Der Rest der Lösung wurde in 15 Minuten unter Sieden zugegeben, das Sieden wurde 30 Minuten fortgesetzt, worauf gekühlt und mit 425 cm³ 2-n. Essigsäure zersetzt wurde. Nach Abgiessen von einer geringen Menge ungelöstem Zink wurde mit verdünnter Essigsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Benzols hinterblieben 209 g Rückstand (97% der Theorie). UV.: Max. 290 m μ , mol. Extinktionskoeffizient 28050.

4,127 mg Subst. gaben 11,530 mg CO₂ und 3,690 mg H₂O.

5,098 mg Subst. verbrauchten 4,09 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel*).

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach *Braude* (Soc. 1946, 404):

293,7 mg Subst. gaben 49,0 cm³ bei 751 mm und 20°; berechnet nach *Braude* 49,9 cm³.

(C₂₂H₃₄O₃) (346,5) Ber. C 76,3 H 9,9 OC₂H₅ 13,0% akt. H 1,0 Atom
Gef. „ 76,2 „ 10,0 „ 12,0% „ „ 0,98 „

¹⁾ *Van Dorp* und *Arens*, R. 65, 338 (1946); Nature 157, 190 (1946).

²⁾ *Fieser* und *Johnson*, Am. Soc. 62, 575 (1940).

Wasserabspaltung aus dem C₂₀-Oxyester, Darstellung des C₂₀-Esters
3, 7-Dimethyl-9-[1', 1', 3'-trimethyl-c.-hexen-2'-yl-2']-nonatetraen-
(2, 4, 6, 8)-säure-äthylester (V).

209 g des so hergestellten C₂₀-Oxyesters wurden in 2 l Benzol mit 800 mg wasserfreier p-Toluolsulfonsäure 5 Stunden unter Rückfluss gekocht, nach dem Erkalten zuerst mit Natriumhydrogencarbonat, dann mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdstillieren des Benzols verblieben 194 g eines roten Öls (98% der Theorie), das in Hexan gelöst und durch Chromatographie gereinigt wurde: Adsorption an schwach aktiviertes Aluminiumoxyd, Entwicklung mit Hexan, Elution mit Benzol. Aus der Benzollösung wurden 115–118 g V erhalten (58–60% der Theorie). Die reine Substanz zeigt ein einziges Maximum bei 347 m μ , mol. Extinktionskoeffizient 44500.

3,186 mg Subst. gaben	9,295 mg CO ₂	und	2,710 mg H ₂ O
5,714 mg Subst. verbrauchten	5,20 cm ³ 0,02-n. Na ₂ S ₂ O ₃	(Zeisel)	
C ₂₂ H ₃₂ O ₂ (328,5)	Ber. C 80,4	H 9,8	OC ₂ H ₅ 13,7%
	Gef. „ 79,6	„ 9,5	„ 13,6%

Reduktion des C₂₀-Esters, Darstellung des Vitamin A-Alkohols.

In einem 3 l-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Innenthermometer wurden 15,9 g Lithiumaluminiumhydrid (0,420 Mol) in 1280 cm³ wasserfreiem Äther gelöst und auf –65° gekühlt, worauf 115 g C₂₀-Ester (0,350 Mol), gelöst in 400 cm³ wasserfreiem Äther, derart zugetropft wurden, dass die Temperatur –60° nicht überstieg. Nach beendigter Zugabe wurde die Lösung eine Stunde bei –30° gehalten; dann wurden zur Zerstörung des überschüssigen LiAlH₄ rasch 12,4 g Essigsäureäthylester (0,141 Mol) zugesetzt, wobei die Lösung zähflüssig wurde. Zur Zersetzung wurden 88 cm³ gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung hinzugefügt, die Temperatur wurde auf 20° gebracht und der gebildete feine Niederschlag abfiltriert. Filtrat und Waschäther wurden im Wasserbad unter 50° eingedampft. Der Rückstand wurde im Hochvakuum von Ätherspuren befreit, worauf 100 g orangefarbenes, zähes Öl zurückblieben (Gewichtsausbeute 100% der Theorie). UV. Max.: 326–329; m μ E_{1cm}^{1%} = 1195.

4,034 mg Subst. gaben	12,30 mg CO ₂	und	3,79 mg H ₂ O
4,134 mg Subst. verbrauchten	0,30 cm ³ 0,02-n. Na ₂ S ₂ O ₃	(Zeisel)	
C ₂₀ H ₃₀ O	Ber. C 83,9	H 10,6	OC ₂ H ₅ 0 %
	Gef. „ 83,2	„ 10,5	„ 1,1%

Nach der Äthoxylbestimmung kann der Gehalt an nicht reduziertem Vitamin A-Säureester nicht mehr als 10% betragen; wahrscheinlich ist er geringer.

Darstellung von Vitamin A-Acetat.

100 g Vitamin A-Konzentrat (65-proz) wurden in 850 cm³ wasserfreiem Äther und 110 g wasserfreiem Pyridin gelöst und unter Rühren und Kühlung mit 35,7 g Acetylchlorid, verdünnt mit dem gleichen Volumen Äther, versetzt, wobei die Innentemperatur 10° nicht überstieg. Die Lösung wurde eine Stunde bei 24° gehalten und dann auf 5° gekühlt, worauf unterhalb 10° 885 cm³ n. H₂SO₄ zugefügt wurden. Nach der Trennung der Schichten wurde die Ätherlösung mit n. H₂SO₄, 0,5-proz. Na₂CO₃ und Wasser gewaschen. Nun wurden 2,3 g α -Tocopherol zugefügt und über Nacht mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Filtrat hinterliess nach dem Abdampfen des Äthers (unterhalb 50°) als Rückstand 115 g Vitamin A-Acetat als orangefarbenes Öl (98% der Theorie).

5,310 mg Subst. gaben	15,565 mg CO ₂	und	4,610 mg H ₂ O
349,2 mg Subst. verbrauchten bei der alkalischen Verseifung	1,14 cm ³ 0,1-n. H ₂ SO ₄	(f. = 0,912)	
C ₂₂ H ₃₂ O ₂ (328,5)	Ber. C 80,4	H 9,8	CH ₃ CO 12,8%
	Gef. „ 80,0	„ 9,7	„ 12,9%

Der theoretische Wert von 13,1% für Acetyl musste korrigiert werden, da die Substanz 2% Tocopherol enthält. Die Werte für C und H werden durch den Gehalt an Tocopherolkaum beeinflusst.

Die Höhe des Absorptionsspektrums (λ Max 328 $m\mu$) zeigt den gleichen Gehalt an Vitamin A im Acetat wie im Ausgangsmaterial: UV. $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1070$.

Darstellung des C_{20} -Methylesters IV, 3, 7-Dimethyl-9-[1', 1', 3'-trimethyl-c.-hexen-2'-yl]-2'[-nonatetraen-(2, 4, 6, 8)-säure-methylester, aus kristallisierter C_{20} -Säure III.

2,3 g kristallisierte Vitamin A-Säure (Smp. 171—172°, unkor.) wurden in 100 cm^3 Äther gelöst und bei 0° mit einem Überschuss einer destillierten ätherischen Lösung von Diazomethan versetzt. Nach 5 Minuten wurde der Überschuss an Diazomethan durch Kochen entfernt und der Äther bei 50° Badtemperatur abgedampft. Die letzten Reste Lösungsmittel wurden im Hochvakuum entfernt. Der Rückstand war ein zähes Öl (2,4 g = 100% der Theorie). UV.: Max 354—355 $m\mu$. Extinktionskoeffizient $E = 43600$ (Hexan).

3,067 mg Subst. gaben	8,950 mg CO_2	und	2,665 mg H_2O
4,935 mg verbrauchten	4,06 cm^3	0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	(Zeisel)
$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (314,5)	Ber. C 80,2	H 9,6	OCH_3 9,9%
	Gef. „ 79,6	„ 9,7	„ 9,5%

Reduktion des reinen C_{20} -Methylesters IV, Darstellung von 95-proz. Vitamin A-Alkohol.

Zu 8,8 cm^3 einer 0,5-m. Lösung von Lithiumaluminiumhydrid wurde bei -76° eine Lösung von 2,26 g des obigen C_{20} -Methylesters in 10 cm^3 Äther zugetropft, worauf die Temperatur auf -30° gebracht wurde. Nach 1¼ Stunden wurde der Überschuss des Lithiumaluminiumhydrids mit Essigsäureäthylester zersetzt und der Vitamin A-Alkohol durch Zugabe von 1,8 cm^3 einer gesättigten Ammoniumchloridlösung in Freiheit gesetzt.

Die weitere Aufarbeitung erfolgte genau wie oben beschrieben; 31 mg α -Tocopherol dienten als Antioxydants. Rückstand 1,99 g (95% der Theorie). UV.-Abs.: Max. 325 $m\mu$: $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1646$, entsprechend 95% Vitamin A-Alkohol.

4,165 mg Subst. gaben	12,70 mg CO_2	und	3,865 mg H_2O
$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}$ (286,4)	Ber. C 83,9	H 10,6%	Gef. C 83,2 H 10,4%

Der so erhaltene Alkohol wurde in das Acetat übergeführt, das im Eisschrank aufbewahrt wurde. Aus der methanolischen Lösung wurden durch Abkühlen Krystalle vom Smp. 53—56° erhalten, die bei der Mischprobe mit natürlichem Acetat (52—55°) keine Depression zeigten.

Zusammenfassung.

Es wird ein Verfahren beschrieben, das durch Reduktion von Vitamin A-Säureester mit Lithiumaluminiumhydrid ohne weitere Reinigung Hochkonzentrate von Vitamin A mit 55—75% Gehalt liefert. Wird von einem über die freie Vitamin A-Säure gereinigten Ester ausgegangen, so kann die Reinheit im Rohprodukt auf 95% gesteigert werden. Die Hochkonzentrate (C_{20} -Alkohol und Acetat) wurden durch Analyse, UV.-Spektrum, Carr-Price-Reaktion und biologische Auswertung charakterisiert; das Acetat kristallisierte spontan.

New York 11, Warner Institute for Therapeutic Research.
113 W 18th Street, Direktor: Dr. H. M. Wüest.