

75. Die Entwicklung der Carotinoid-Chemie im Spiegel der *Helvetica Chimica Acta* 1922–1991

von Conrad Hans Eugster

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH–8057 Zürich

1. Einleitung. – Seit den ersten Veröffentlichungen über Pflanzenfarbstoffe, welche wir heute unter dem Sammelbegriff *Carotinoide* zusammenfassen, haben sich die *Helvetica Chimica Acta* (HCA) zu einer bis in die neuere Zeit führenden Zeitschrift für die Chemie dieser Naturstoffe entwickelt. In der Zeit von 1922–1991 hat sie mehr als 400 Arbeiten über Apocarotinoide (inklusive Vitamin A) und Carotinoide veröffentlicht, davon zwischen 1927 bis 1967 etwa 180 von **Paul Karrer** und Mitarbeitern.

Im folgenden werden einige ausgewählte Arbeiten hervorgehoben, kommentiert und in den allgemeinen Gang der Entwicklung gestellt. Ihre Berücksichtigung richtet sich einmal nach dem unmittelbaren Einfluss auf die damalige Forschung und ein andermal auf die erst nachträglich erkennbare Rolle als Auslöser einer bis heute reichenden Entwicklung. Somit werden neuere und neueste Arbeiten nur dann zitiert, wenn sie diesen Kriterien entsprechen.

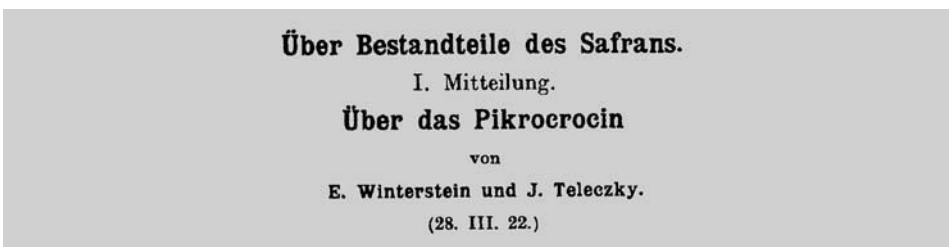
Zu Beginn standen folgende Probleme im Vordergrund: die enorm schwierige Reinherstellung, die Gewinnung korrekter Summenformeln und der Einblick in die Konstitution mit Hilfe der Abbau-Reaktionen. Hier sind methodische Fortschritte erzielt worden, welche von allgemeiner Bedeutung für die Chemie wurden, wie die Wiederentdeckung und methodische Verbesserung der *Chromatographie* und die *Elektronenspektroskopie*. Die Anwendung anderer spektroskopischer Verfahren erfolgte eher mittelbar. Hingegen sind generelle Einflüsse auf die moderne Chemie bei der Entwicklung von *Polyen-Synthesen* wieder mit Händen zu greifen. Erst spät begann sich der Schleier über der Bedeutung der Carotinoide für das Leben auf der Erde zu heben. Wir wissen heute von der fundamentalen Rolle der Carotinoide in der Photosynthese, und dass Pflanzen am Licht ohne den Schutz der Carotinoide nicht überleben könnten. Ich erwähne auch die Vitamin-A-Wirkung von β -Carotin, ohne deren Funktion tierisches Leben nicht möglich wäre, und erinnere an viele andere lebenswichtige Funktionen.

2. Crocetin und Bixin: die Erkennung von Polyenstrukturen. – Zwischen 1907 und 1910 haben **Richard Willstätter** und Mitarbeiter am Polytechnikum Zürich¹⁾ die ersten fundamentalen Arbeiten, welche zu kristallisiertem Carotin und Xanthophyll aus grünen Blättern, zu Lycopin aus Tomaten und Lutein aus Eigelb samt ihren korrekten Summenformeln führten, in *Liebigs Annalen der Chemie* und in der *Zeitschrift für Physiologische Chemie* publiziert. Zwar waren die Willstätterschen Präparate noch Gemische von Isomeren, da nur Verteilungsverfahren und Kristallisation zur Reinigung angewendet wur-

¹⁾ 1911 umbenannt in Eidgenössische Technische Hochschule (ETH).

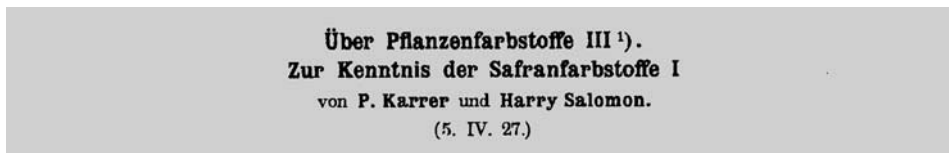
den und die chromatographische Trennung von *Tswett* noch keine Anwendung fand, obschon *Willstätter* die betreffenden Arbeiten gelesen hatte. Auch die Versuche zur Konstitutionsermittlung blieben ohne Erfolg. Den Schlüssel dazu fanden erst drei *Willstätter*-Schüler, nämlich die ursprünglich aus Österreich stammenden *Richard Pummerer* (26.6.1882–7.1.1973) und **Richard Kuhn** (3.12.1900–31.7.1967, Professor für Chemie 1926–1929 an der ETH-Zürich) und der Ungar *Laszlo Zechmeister* (14.5.1889 bis 31.7.1967), sowie der Schweizer und *Werner*-Schüler **Paul Karrer** (21.4.1889–18.6.1971, Professor der Chemie an der Universität Zürich, 1919–1959) und der Engländer *Ian Morris Heilbron* (6.11.1886–14.9.1959).

Fig. 1



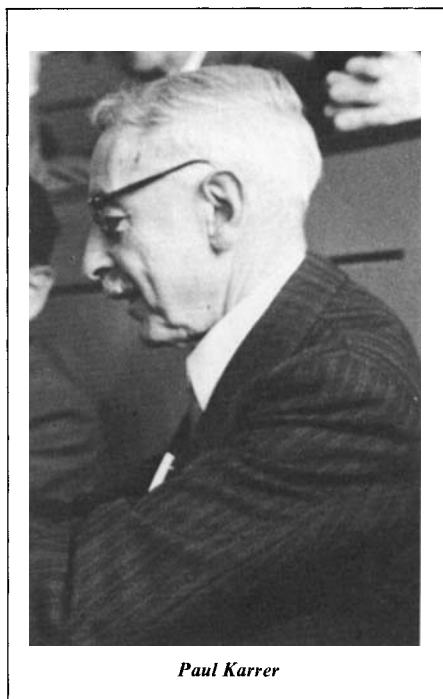
Die erste Publikation über den Safran-Inhaltsstoff Picrocrocin, von dem wir heute wissen, dass er ein Carotinoid-Abbauprodukt ist (s. *Schema 1*), erschien in den *HCA* in *Vol. 5* (1922) von **Ernst Winterstein**, Professor für Agrikulturchemie an der ETH, 1913–1935 (*Fig. 1*). Picrocrocin wurde kristallin gewonnen und durch Spaltung in Glucose und Safranal als Glucosid erkannt. Eine Weiterführung dieser Arbeit übernahmen einige Jahre später *Karrer* und *Salomon*. Sie konzentrierten sich auf die färbenden Bestandteile des Safrans, dem Crocin und Crocetin. Durch Alkoholyse des Crocins gelang ihnen die Kristallisation des Crocetins und seiner Monomethyl- und Dimethyl-ester (*Fig. 2*).

Fig. 2

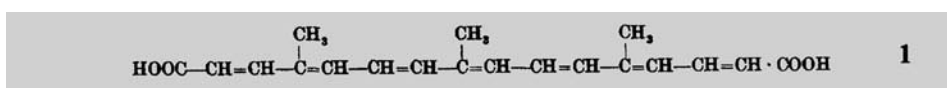


Diese Arbeit ist der Beginn der Carotin-Arbeiten von *Karrer* und Mitarbeitern, obwohl damals ein Zusammenhang mit den Carotinoiden noch nicht erkannt wurde. Im Titel ist auch der Hinweis auf die Bearbeitung einer ganz anderen Gruppe von Naturstoffen enthalten, wo *Karrer* und Mitarbeiter bald grossen Erfolg erzielen konnten, nämlich auf die *Anthocyanine*. *Willstätter* hatte ja bei seinen Untersuchungen an den zuckerfreien Anthocyanidinen die Positionen der Zucker und anderer Substituenten noch offen gelassen.

Die Struktur-Ermittlung des Crocetins machte Schwierigkeiten, weil seine korrekte Summenformel erst später ermittelt wurde [1]. Im Wettlauf zwischen den Arbeitsgruppen



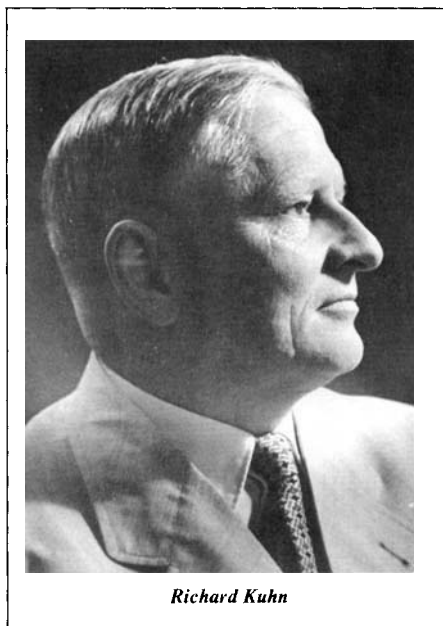
von *Karrer* an der Rämistrasse 76 und von *Kuhn* an der benachbarten Universitätsstrasse 6 kamen beide fast gleichzeitig zur Erkenntnis, dass Crocetin eine aliphatische Dicarbonsäure mit sieben hydrierbaren²⁾ (C=C)-Bindungen ist, welcher die Formel **1** zugeordnet wurde [3] [4] (*Fig. 3*).

*Fig. 3*

Kurz zuvor hatten *Kuhn* und *Winterstein* [5] (*Fig. 4* und *5*) eine homologe Formel (**2**) für Bixin (Farbstoff aus der fleischigen Samenschale von *Bixa orellana*) vorgeschlagen. Beide Arbeitsgruppen hatten die ungesättigte Natur von Crocetin und Bixin durch quantitative Hydrierungen entdeckt. In diesem Zusammenhang muss auf die fast gleichzeitigen Versuche von *Zechmeister* [6] und *Pummerer* [7] hingewiesen werden³⁾. In den Formeln **1** und **2** wird der isoprenoide Bau für Crocetin und Bixin postuliert, wobei sich *Kuhn* [5] auf die Bildung von *m*-Xylol bei der Pyrolyse von Bixin [10] [11] stützte und auf *Willstätters*

²⁾ In [2] glaubten *Karrer* und *Salomon* noch an acht (C=C)-Bindungen.

³⁾ Noch früher waren Hydrierungen an Carotinoiden von *Liebermann* und *Mühle* [8] sowie von *Herzig* und *Faltis* [9] ausgeführt worden.

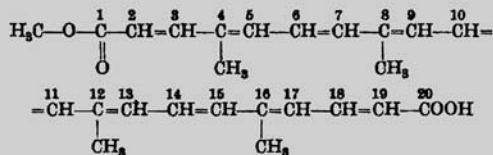


Vermutung für den isoprenoiden Bau des Carotins [12] hinwies, während *Karrer* [13] sich ausdrücklich auf die Konstitution von Phytol [14] bezog.

Fig. 4

Über konjugierte Doppelbindungen V²).
Bemerkungen zur Konstitution des Carotins und des Bixins
 von **Richard Kuhn** und **Alfred Winterstein**.
 (17. III. 28.)

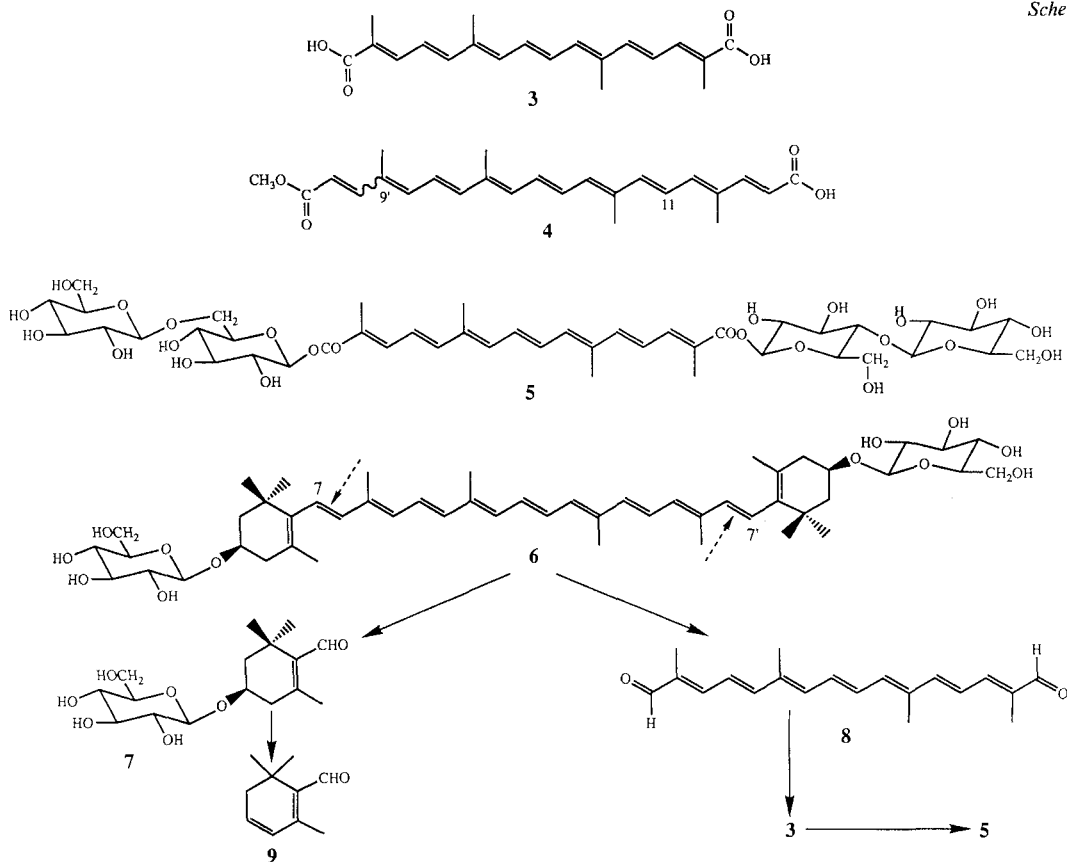
Fig. 5



2

Die korrekten Strukturen von Crocetin (3) und (all-*E*)-Bixin (4; s. *Schema 1*) wurden fast gleichzeitig von *Kuhn* [15] und *Karrer* [16] veröffentlicht. Sie waren indirekt das Produkt der von *Karrer* aufgestellten symmetrischen Struktur für Lycopin, β -Carotin usw. (s. unten).

Schema 1



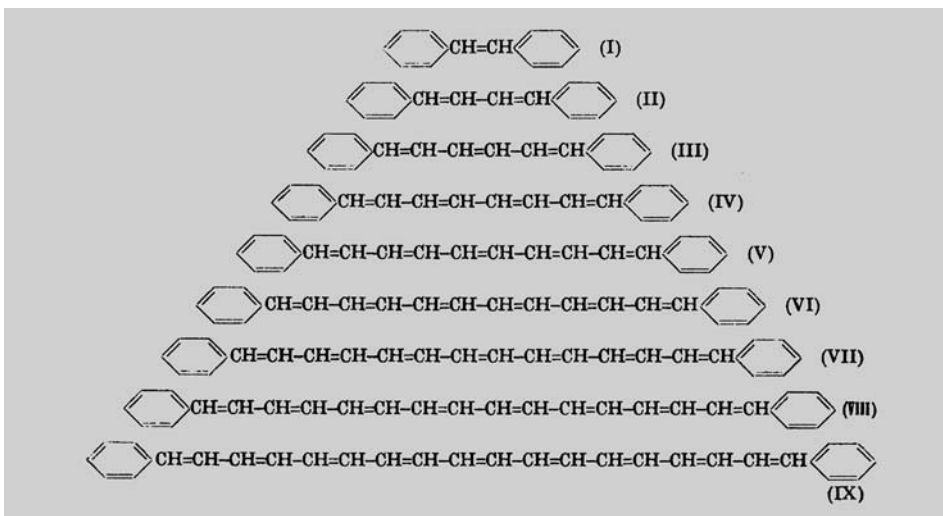
Elektronenspektren haben zu Beginn der Carotin-Forschung eine geringe Rolle gespielt. Mit der Publikation 'Über konjugierte Doppelbindungen I' begann Kuhn eine grössere Reihe über Synthesen von aromatisch substituierten Polyenen [17] (Fig. 6 und 7). Sie hatte ursprünglich das Ziel, gewisse Schlussfolgerungen aus der Theorie von Johannes Thiele über die Partialvalenzen zu prüfen, schwenkte dann aber rasch, wie der Titel der vierten Arbeit zeigt, auf Carotinoide über⁴⁾. Wichtiges Ergebnis war der offen-

**Über konjugierte Doppelbindungen I.
Synthese von Diphenyl-poly-enen¹⁾**
 von Richard Kuhn und Alfred Winterstein.
 (14. X. 27.)

Fig. 6

⁴⁾ Wenn es heute schwerfällt, in der Entwicklung der Carotinoid-Chemie gewisse Prioritäten festzulegen, so liegt das zum Teil im damaligen engen Kontakt der beiden Laboratorien, die auch in den Vorträgen vor der *Zürcher Chemischen Gesellschaft* zum Ausdruck kamen, da häufig über eigene, neueste Resultate referiert wurde.

Fig. 7

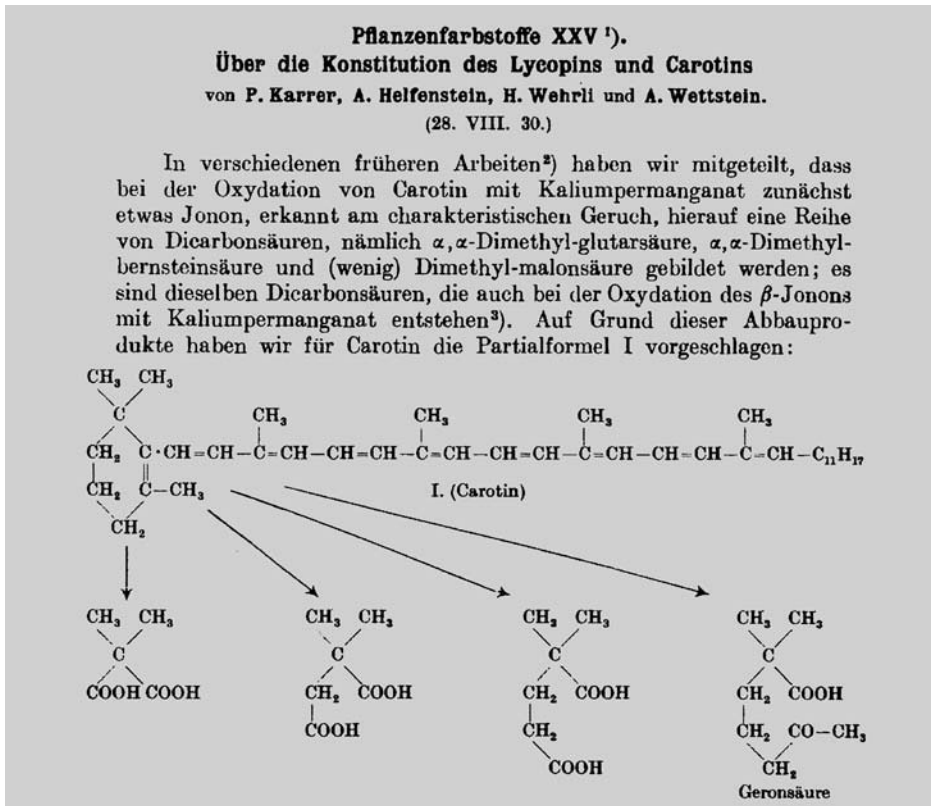


sichtliche Zusammenhang zwischen visueller Farbe und Zahl der konjugierten (C=C)-Bindungen, obschon bereits *König* [18] in einer weniger bekannten Arbeit eine Farbvertiefung bei vinylogenen Polymethin-Farbstoffen mit Absorptionskurven belegt hatte. Wichtig geworden ist *Kuhn's* Übertragung auf Kohlenwasserstoffe und die Schaffung des Begriffes 'konjugierte Doppelbindungen' für die Polyen-Systeme. Absorptionsspektren wurden aber erst ab 1935 mit *Smakula* und *Hausser* veröffentlicht [17]. Zudem muss auf die damals verwirrenden Unterschiede zwischen Carotin-Kohlenwasserstoffen und den ω, ω' -Diphenyl-Polyenen hingewiesen werden: erstere waren instabil und in gewissen Lösungsmitteln leicht löslich, letztere sehr stabil und oft sehr schwerlöslich.

In *Schema 1* sind die gültigen Strukturen für Crocetin (**3**) und Bixin (**4**) aufgeführt und diese Verbindungen gleichzeitig in den grösseren Zusammenhang gestellt. Im Safran kommt Crocetin als doppelter Ester mit Gentiobiose vor und heisst Crocin (**5**); Struktur s. [19]. Neuere Arbeiten von *Pfander* haben im Safran eine Reihe von anderen Glycosiden zum Vorschein gebracht [20]. Die Struktur von Picrocrocin (**7**) ist durch mehrere Arbeiten gesichert (Konstitution: [21], absolute Konfiguration: [22], Synthese: [23]). Bei der Hydrolyse entsteht Safranal (**9**), der typische Geruchstoff des Safrans. Man nimmt an, dass Picrocrocin aus einem Zeaxanthin-diglucosid (**6**) durch enzymatische Spaltung an C(7) und C(7') entsteht. Das postulierte intermediäre Crocetinindial (**8**) ist inzwischen als Naturprodukt gefunden worden [24]. Als Synthese-Produkt [25] ist es heute ein bequemes Ausgangsmaterial zum Aufbau von Carotinoiden. Heute ordnet man Crocetin und Bixin, das in der Natur als (9'Z)-Isomer vorkommt, in die Gruppe der Apocarotinoide ein (s. *Kap. 6*). Zu welcher Vielfalt an Spaltstücken der biologische Abbau von Carotinoiden führen kann, illustrieren bereits jetzt die Spaltstücke **7** und **9**.

3. Lycopin und β -Carotin: Erkennung der symmetrischen Strukturen. – In der berühmten gewordenen Arbeit (*Fig. 8*) zeigen *Karrer et al.*, welche cyclische End-Gruppe im

Fig. 8



β -Carotin vorkommt [26a]. Ihre Argumente stützen sich auf die durch Oxidation gewonnenen Carbonsäuren. Im Verlauf der Argumentation wird aber auch der symmetrische Bau der Polyen-Kette zunächst postuliert und in einer darauffolgenden Arbeit (s. auch [26b]) durch Ozon-Abbau des Lycopins auch bewiesen (Fig. 9 und 10).

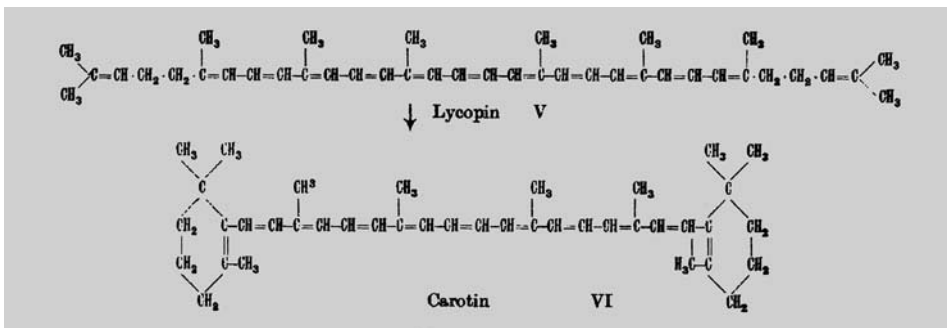


Fig. 9

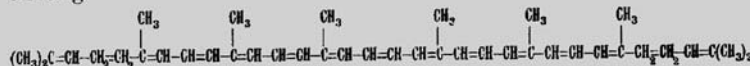
Fig. 10

Pflanzenfarbstoffe XXIX¹⁾.**Die symmetrische Lycopinformel. Perhydro-lycopin**

von P. Karrer, A. Helfenstein, B. Pieper und A. Wettstein.

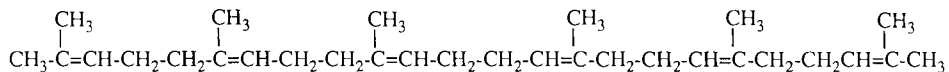
(12. II. 31.)

Die kürzlich²⁾ für Lycopin aufgestellte „symmetrische“ Formulierung



die aus den Ergebnissen des oxydativen Abbaus des Pigmentes abgeleitet worden ist, liess sich dadurch sicher stellen, dass es uns jetzt gelang, beim Ozonabbau des Lycopins mehr als 1 Mol. Aceton, nämlich 1,6 Mol. oder 80% der Theorie, zu fassen. Dadurch ist bewiesen, dass die beiden Enden der langen Molekel gleich, d. h. im Sinne obiger Formel gebaut sind.

Gleichzeitig wurde die unsymmetrische Formel von Squalen [27a] in die heute gültige symmetrische **10** umgewandelt:

**10**

Im allgemeinen bevorzugte *Karrer* die zweiphasige Oxidation mit KMnO_4 in $\text{H}_2\text{O}/$ Benzol. Diese Methode hat bis in die neueste Zeit immer wieder erstaunliche Erfolge für die Gewinnung der verschiedensten Abbaustücke erbracht. Im Gegensatz dazu wandten *Kuhn et al.* CrO_3 an, welches eine andere Selektivität aufweist und sich für eine Isolierung von End-Gruppen in den Spaltstücken deutlich weniger eignet.

Karrers symmetrische Polyen-Kette fand nicht überall Zustimmung. Als erster anerkannte sie *Pummerer* [28]. *Kuhn* liess zwei Jahre verstreichen, bis er sie für seine Bixin- und Azafrin-Konstitutionen anwandte [15] [29]. Und wenn *Grassmann*, seine Biograph [30], später diese Verschiebung einer Me-Gruppe als 'geringfügige Korrektur' bezeichnete, so mag er von einem engen konstitutionellen Gesichtspunkt aus Recht haben. Er übersieht jedoch die ausserordentlichen Folgen, welche die neue Struktur auch für die Chemie und Biochemie der Triterpenoide und Steroide hatte. *Kuhn* hat übrigens den Weg zur richtigen Struktur der Carotinoide durch eine Fehlinterpretation bei seinen Versuchen an Bixin (**4**) verpasst: Bei der Veresterung von **4** entstand ein Methylbixin, dessen Partialverseifung ein Produkt lieferte, das vom Ausgangsmaterial verschieden war und dem der Name Isobixin gegeben wurde. Daraus wurde auf die Nichtäquivalenz, also auf eine unsymmetrische Struktur, der beiden Carboxy-Gruppen geschlossen. *Kuhn* übersah jedoch, dass Bixin ein (*Z*)-Isomer ist, welches bei der Veresterung (oder bei der Verseifung) einer Isomerisierung in die (all-*E*)-Form unterliegt und damit einen vom Edukt verschiedenen Mono-ester ergibt; s. [31a, b].

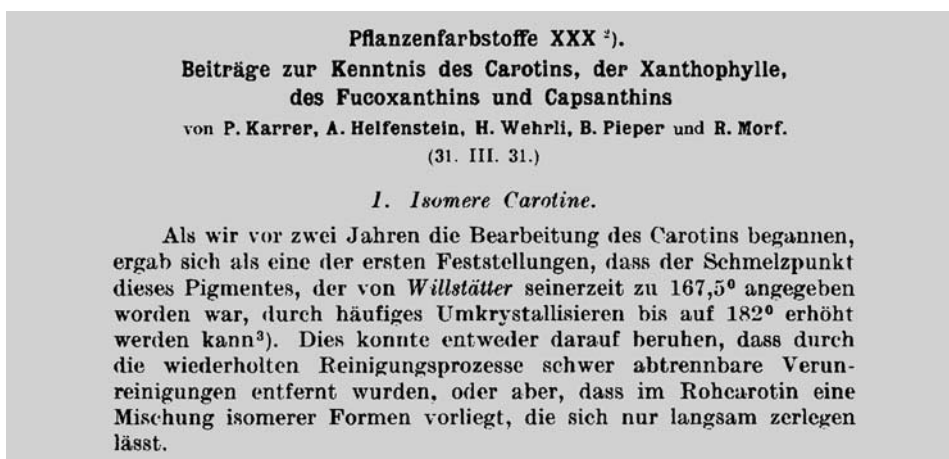
Auch *Heilbron* verhielt sich zunächst skeptisch gegenüber *Karrers* Squalen-Formel. Er schrieb am 4. September 1930 in einem Brief an *Karrer* (zitiert nach [27b])

'I must confess that I do not like the idea of the necessary alteration in the building up of these large terpene molecules involved in your suggestion. Certainly as far as phytol and camphorene are concerned the ordinary head-tail arrangement of the isoprene molecules is maintained, why then should a sudden departure be made in order to arrive at a triterpene?'

Man wird diese Einwände verstehen, denn auch die Faltung der neuen Squalen-Formel gab noch keine Erklärung für die Position der Me-Gruppe in einem Triterpen. Es fehlte eben noch jede Kenntnis der zahlreichen Umlagerungen, die mit dem Ringschluss verbunden sind.

4. Wiederentdeckung der Chromatographie. – Wechselnde Schmelzpunkte und widersprüchliche Angaben über die optische Aktivität von 'Carotin' veranlassten sowohl *Karrer* wie auch *Kuhn*, dessen Einheitlichkeit zu überprüfen (*Fig. 11*). Beide Arbeitsgruppen wandten zunächst Trennversuche durch fraktionierte Kristallisation an und konnten damit auch zeigen, dass das *Willstättersche* Carotin ein Gemisch von viel optisch-inaktivem und viel weniger eines optisch-aktiven Carotins darstellt. Die Isomere erhielten die Namen β -Carotin (heute β,β -Carotin) und α -Carotin (heute β,ε -Carotin). Bald zeigte sich, dass die Trennung besser mit einer von *Tswett* erfundenen Säulenchromatographie [32] ausgeführt werden konnte. *Kuhn* und *Lederer* benutzten die schon von *Tswett* vorgeschlagene Fasertonerde (ein Aluminium-oxid) [33] und später auch Fullererde (eine feine Bleicherde aus der Montmorillonit-Gruppe der Tonmineralien [34]). Später wurde standardisiertes Aluminium-oxid eingeführt [35]. *Karrer* und *Walker* benutzten als erste das billige und sehr gut geeignete Calcium-hydroxid [36] (*Fig. 12*), wie analog *Strain* das MgO [37].

Fig. 11



Die Konstitutionsermittlung von α -Carotin gelang *Karrer et al.* nach etlichen Vorversuchen, aus denen auch nicht zutreffende Formulierungen abgeleitet wurden, 1933 [38] dadurch, als es ihnen gelang, unter den Abbausäuren auch Isogeronsäure (4,4-Dimethyl-6-oxoheptansäure) zu identifizieren (*Fig. 12* und *13*). Von nun an stand der Ausbreitung der Chromatographie in andere Bereiche der Chemie kein Hindernis mehr entgegen. Sie hat die Entwicklung der Naturwissenschaft und der Medizin in fundamentaler Art beeinflusst. Wenn man sich heute immer wieder an die Originalarbeiten von *Tswett* erinnert, so sollte nicht vergessen werden, dass die Gewinnung von reinem α -Carotin half, die verschiedenen Vorurteile, welche der Chromatographie lange Zeit entgegenstanden, zu überwinden.

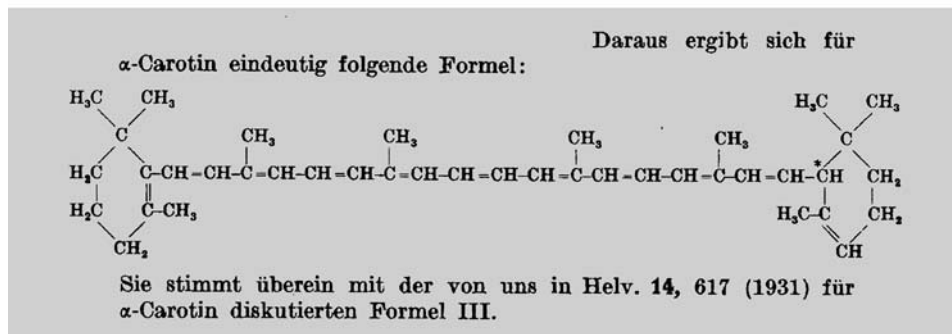
Fig. 12

Pflanzenfarbstoffe LII. Konstitution des α -Carotins

von P. Karrer, R. Morf und O. Walker.

(16. VII. 33.)

Fig. 13

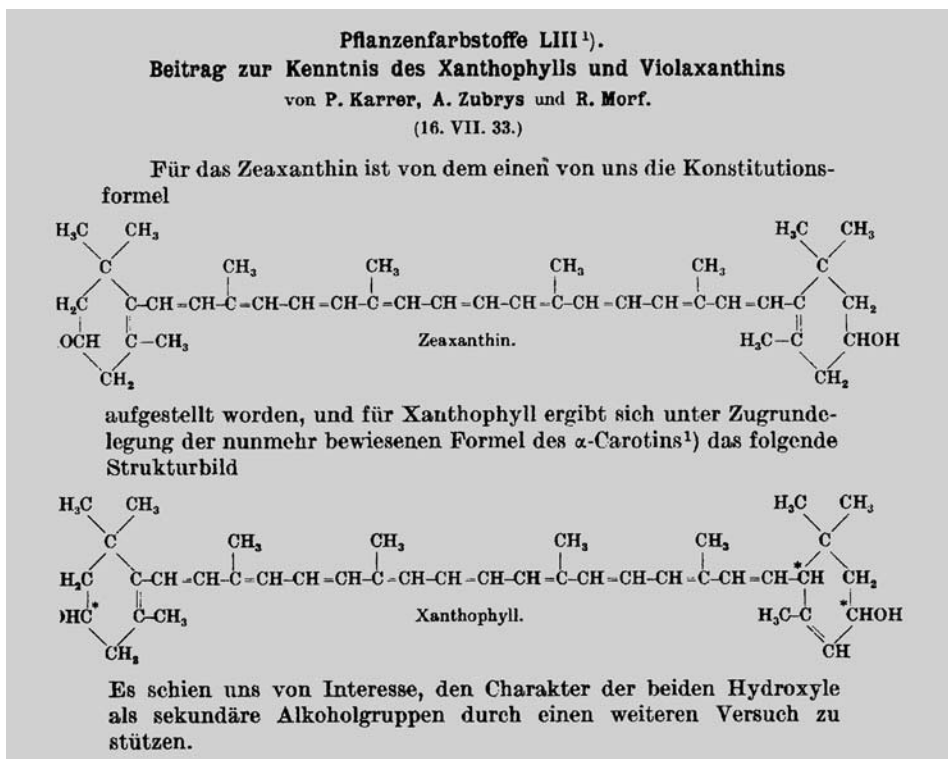


Auf die Bestimmung der absoluten Konfiguration von β,ϵ -Carotin wird in *Kap. 14* eingegangen.

5. Xanthophylle. – In [39a] haben *Karrer* und Mitarbeiter nach mehreren nicht zur korrekten Konstitution führenden Vorversuchen zum erstenmal die richtige Formulierung für Xanthophyll (= Lutein) und Zeaxanthin verwendet (*Fig. 14*).

Xanthophyll war als Blattfarbstoff schon lange bekannt. Seine Summenformel $C_{40}H_{56}O_2$ hatten *Willstätter* und *Mieg* 1907 bestimmt [12]. Das damalige Präparat war kristallin, jedoch, wie wir heute wissen, noch nicht isomerenrein. Für lange Zeit nahm man etherartig gebundenen Sauerstoff an. Erst nach Anwendung der *Zerewitinoff*-Reaktion sowie durch Veresterung wurde erkannt, dass zwei OH-Gruppen vorliegen [39b]. Abbau-Versuche mit $KMnO_4$ ergaben weder Dimethylglutar- noch Geronsäure, woraus auf Stellungen 3 und 3' als Position der OH-Gruppen geschlossen wurde. Dieser Schluss ist übrigens noch viel später von *Goodwin* in Frage gestellt worden [40]; die deutliche Replik von *Karrer* erfolgte unmittelbar danach [41].

Nicht nur war schon früher auf die spektrale Ähnlichkeit zwischen α -Carotin und Xanthophyll hingewiesen worden, sondern Perhydroxanthophyll war auch chemisch mit



Perhydro- α -Carotin verknüpft worden. *Karrer* hat sein ganzes Leben lang am Namen Xanthophyll festgehalten, auch dann noch, als praktisch alle anderen Forscher auf den Namen *Lutein* gewechselt hatten. Dazu bemerkte *Goodwin* [42]:

'In many countries the usual group name for the oxygen-containing carotenoids is xanthophylls. This name is not accepted by the International Commission because Karrer's plea that a worker who first isolated a compound in a pure state has the privilege of naming that compound. The main oxygenated pigment of green leaves was first isolated pure by Karrer [43] and named xanthophyll. Later Kuhn and his collaborators [44] obtained the same pigment, called it lutein and suggested xanthophyll as a group name for the hydroxy carotenoids. One must respect Karrer's plea, but the influence of established custom, be mistaken or not, cannot be completely ignored.'

Heute ist *Lutein* als Substanzname und *Xanthophyll* als Gruppenname derart verbreitet, dass ein Wechsel auf die im Prinzip korrekten Beziehungen nicht mehr möglich ist.

Zeaxanthin wurde fast gleichzeitig von *Kuhn* und *Karrer* [45] (*Fig. 15*) entdeckt. *Kuhn* arbeitete mit den roten, blasigen Kelchen der Lampionblume und nannte den erhaltenen Farbstoff *Physalien*. In der Folge entstanden beträchtliche Schwierigkeiten, bis endlich erkannt wurde, dass es sich um den Dipalmitinsäure-ester von *Zeaxanthin* handelte. *Karrer et al.* hatten ihr *Zeaxanthin* aus Maiskörnern gewonnen. Beide Arbeitsgruppen

Fig. 15

**Über konjugierte Doppelbindungen IX.
Der Farbstoff der Judenkirschen (*Physalis Alkekengi*
und *Physalis Franchetti*)
von Richard Kuhn und Willy Wiegand.
(26. III. 29.)**

bemühten sich in der Folge um die Konstitutionaufklärung von Zeaxanthin [46] [47]. Die zu Beginn dieses Kapitels angeführte Konstitutionsformel ist im wesentlichen das Ergebnis der Arbeiten von *Karrer*, denn die von *Kuhn et al.* [46] unter anderem identifizierten Pyrolyse-Produkte Toluol, *m*-Xylol und 2,6-Dimethylnaphthalin trugen kaum etwas zur Klärung der spezifischen End-Gruppen bei.

Auf die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Zeaxanthin wird in *Kap. 14* eingegangen. Die erste Synthese von optisch-aktivem Zeaxanthin gelang *Rüttmann* und *Mayer* [48a]. Da Zeaxanthin ein erhebliches Interesse als naturidentischer Lebensmittel-farbstoff beansprucht, sind neuerdings auch technische Synthesen ausgearbeitet worden [48b] (*Fig. 16* und *17*). Biogenetisch ist Zeaxanthin ein Folgeprodukt von β,β -Carotin,

Fig. 16

**88. Technical Procedures for the Syntheses of Carotenoids and Related
Compounds from 6-Oxo-isophorone: Syntheses of (3*R*,3'*R*)-Zeaxanthin**

Part II

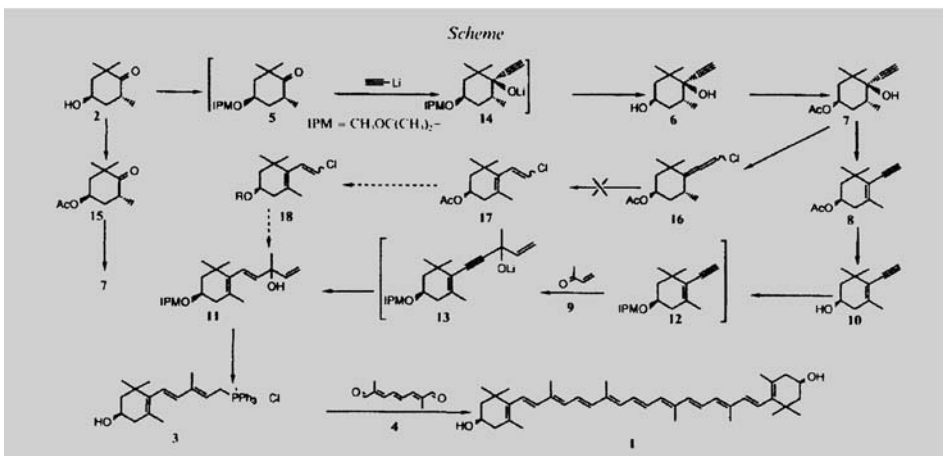
by **Milan Soukup***, **Erich Widmer**, and **Theodor Lukáč**

Central Research Units, *F. Hoffmann-La Roche Ltd.*, CH-4002 Basel

Dedicated to *Dr. Otto Isler* on the occasion of his 80th birthday

(23 IV 69)

Fig. 17



aus dem es durch stereoselektive Hydroxylierung von C(3) und C(3') entsteht. Lutein entsteht andererseits durch Hydroxylierung von β,ϵ -Carotin. Ihre Gesamtmenge in grünen Blättern aller Pflanzen auf der Erde ist sehr gross.

6. Vitamine A₁, A₂, und Apocarotinoide [49a] [49b] (Fig. 18–21). – *Karrers* Interesse am Vitamin-A-Problem geht weit zurück. Schon 1928 und 1929 zeigen Publikationen [49c, d] mit den schwedischen Biochemikern *Beth* und *Hans von Euler* (Stockholm), dass eine ganze Reihe von Carotinoiden incl. Lycopin, Xanthophyll oder Bixin, Crocetin und Capsanthin auf ihre Zuwachswirkung bei Ratten untersucht wurden. Damit ist der Einfluss der von *Steenbock* 1919 aufgestellten Theorie über einen Zusammenhang zwischen der gelben Farbe von Pflanzenteilen und ihrer Vitamin-A-Wirkung [50] klar zu erkennen. Spätere Untersuchungen von zahlreichen Forschern brachten jedoch widersprüchliche Ergebnisse, da noch nicht bekannt war, dass die Vitamin-A-Wirkung mit

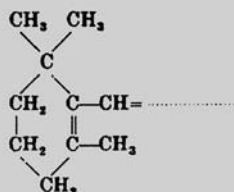
Zur Kenntnis des Vitamins-A aus Fischtranen

von **P. Karrer, R. Morf und K. Schöpp.**

(22. VIII. 31.)

Fig. 18

Das interessanteste Ergebnis lieferte der Ozonabbau. Hierbei entsteht Geronsäure, und zwar um so mehr, je höher die *Lovibond*-Zahl des Präparates ist. Aus 0,7 g Vitamin-A-Präparat mit 10500 C.L.O.-Einheiten erhielten wir 57 mg krystallisiertes Geronsäuresemicarbazon. Aus diesem Versuch ergibt sich eindeutig, dass das Vitamin-A des Lebertrans dasselbe Kohlenstoff-ringsystem wie Carotin und β -Ionon enthält, d. h. die Molekel weist folgende Gruppierung auf:



In diesem Sinne ist also das Vitamin-A aus Lebertran ein Carotinderivat.

Fig. 19

Zur Kenntnis des Vitamins-A aus Fischtranen II

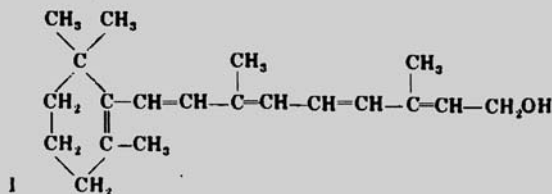
von **P. Karrer, R. Morf und K. Schöpp.**

(5. XI. 31.)

Fig. 20

Fig. 21

Diese Ergebnisse sowie die Resultate der Elementaranalyse und die optische Inaktivität des Vitamin-Präparates sind am besten mit folgender Formel vereinbar, die wir indessen unter ausdrücklichem Vorbehalt in Erwägung ziehen:



einer spezifischen End-Gruppe von Carotinoiden zusammenhängt und keiner der Untersucher mit reinen Carotinoiden arbeitete. *Karrers* Untersuchungen mit möglichst reinen Carotinoiden waren demnach der einzige Weg, die Zusammenhänge aufzuklären. Wie seine Arbeit [49a] (Fig. 18 und 20) mit *Morf* und *Schöpp* zeigt, bemühte er sich auch um die Isolierung von Vitamin A aus Lebertran. Nach Verseifung und Verteilungsverfahren folgte 'die fraktionierte Adsorption an Tonerde (Fasertonerde Merck), und zwar in der Form der Tswettschen chromatographischen Methode'. Damit wurde eine bislang unerreichte Anreicherung des Vitamin A erreicht, dessen Abbau den ersten Hinweis auf eine wichtige Struktur-Einheit lieferte (s. oben). Die nachfolgende Arbeit [49b] (Fig. 20 und 21) mit *Morf* und *Schöpp* bezieht sich auf Veresterungen und Verbrennungsanalysen. Daraus wird zum erstenmal auf die korrekte Konstitution (**I**) von Vitamin A geschlossen. Das war nur ein Jahr nach der Aufstellung der Konstitutionsformel für β -Carotin. Umfangreiche Untersuchungen zeigten anschliessend, dass nur die unversehrte β -End-Gruppe in Carotinen für eine Vitamin-A-Wirkung verantwortlich ist. Von diesen Entdeckungen gingen gewaltige Impulse auf die Carotin-Chemie und verwandte Gebiete aus, hatte doch eine eher akademisch interessante Gruppe von Naturfarbstoffen unversehens Bedeutung für die Ernährung von jedermann erhalten.

Die erste einwandfreie und auch im technischen Maßstab durchführbare Synthese [51a] (Fig. 22) wurde von *Otto Isler et al.* in der chemischen Fabrik *F. Hoffmann-La Roche AG* in Basel durchgeführt. Sie stellt zugleich den Beginn einer ganzen Reihe von Publikationen über Synthesen von Polyenen in den *HCA* dar.

Als bekannt wurde, dass Süßwasserfische ein anderes Vitamin A enthalten, versuchten *Karrer et al.* auch dieses zu isolieren und seine Struktur aufzuklären (Fig. 23) [51b] [51c], diesmal jedoch ohne Erfolg.

Damals waren bereits zwei Konstitutionsvorschläge publiziert worden, nämlich **11** [52] und **12** [53].

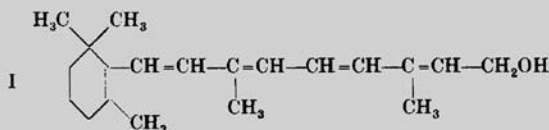
Auf Grund von Abbau-Versuchen und Überlegungen zu den UV-Spektren kamen *Karrer et al.* zum Schluss, dass Vitamin A₂ das Lycopin-Derivat **13** sei. Zu Unrecht, denn später zeigte es sich, dass nur Formel **12** zutrifft (Synthese s. z. B. [54]). Bemerkenswert an den Diskussionen über die UV-Spektren ist, dass damals der Einfluss der starken Verdrillung um die (C(6)–C(7))-Bindung in **11** noch nicht erkannt war. Dies hatte schon früher, z. B. beim Vergleich der Spektren von α - und β -Carotin, bzw. von Lutein und Zeaxanthin

238. Synthese des Vitamin A¹⁾

von **O. Isler, W. Huber, A. Roneo und M. Kofler.**

(10. IX. 47.)

Das Vitamin A, das schon 1911 entdeckt worden ist, besitzt eine mannigfaltige biologische Bedeutung. Es ist unentbehrlich für das Wachstum, das Sehvermögen und für die normale Entwicklung von Haut und Schleimhäuten. Zur biologischen Bestimmung des Vitamin A in natürlichen Materialien wurde ein Wachstumstest an jungen Ratten entwickelt. Diese Tiere magern ohne Vitamin A-Gaben ab, sie bekommen Augenschäden, erblinden und sterben. Zwei physikalische Bestimmungsmethoden sind auf der Beobachtung aufgebaut worden, dass alle Vitamin A-Konzentrate im Ultravioletspektrum ein Absorptionsmaximum bei 328 m μ zeigen und dass sie mit Antimontrichlorid eine charakteristische Blaufärbung, die sog. *Carr-Price*-Reaktion, mit Absorptionsmaximum bei 620 m μ geben²⁾. Die Isolierung des Vitamin A erfolgte aus Fischleberölen, in denen es teils als freier Alkohol und teils als Ester vorkommt. Die Reindarstellung und die Aufklärung der Konstitution durch Abbau erfolgte 1931 und 1932 durch *P. Karrer*³⁾ in Zürich und *I. M. Heilbron*⁴⁾ in London.

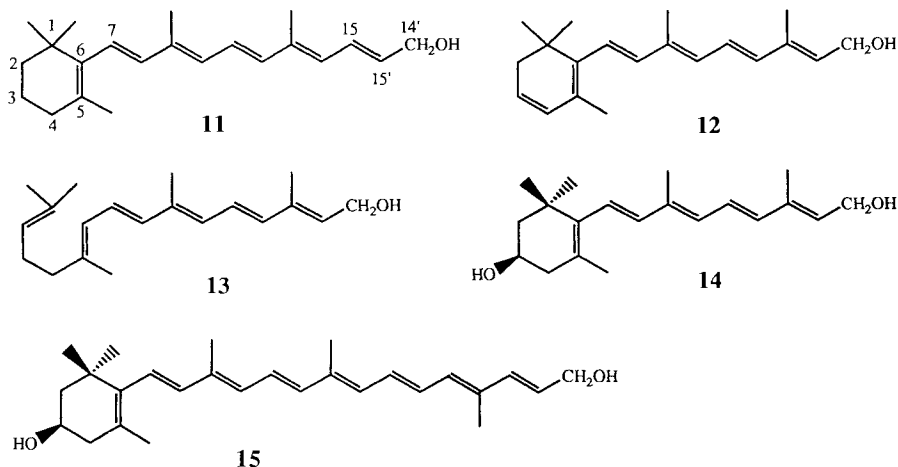


XVIII. Über das sog. Vitamin A₂

von **P. Karrer, A. Geiger und E. Bretscher.**

(21. X. 41.)

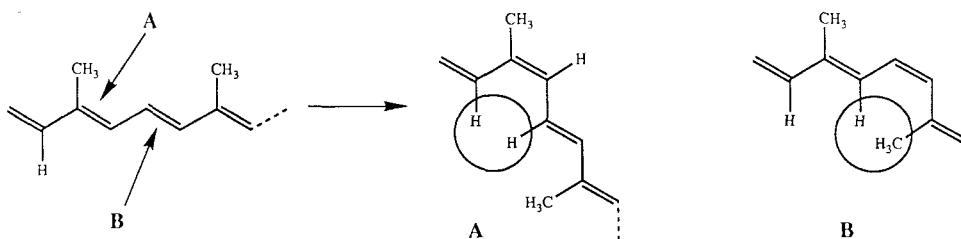
Schon in einem frühzeitigen Stadium der Vitamin-A-Forschung (1931) beobachteten *Heilbron, Gillam und Morton*¹⁾, dass manche Leberöle von Fischen bei der Einwirkung von Antimontrichlorid-Chloroformlösung neben den Absorptionsbanden, die dem Vitamin A zugeschrieben wurden (620 und 580 m μ), weitere Absorptionsbanden erkennen lassen, insbesondere solche mit den Maxima 693, 680, 656, 645 und 635 m μ . 1937 konnten dann *Lederer und Rosanova*²⁾ zeigen, dass die Leberöle vieler Süßwasserfische bei der Ausführung der *Carr-Price*'schen Farbreaktion neben der für Vitamin A (*Axerophthol*) charakteristischen 620 m μ -Bande eine solche bei 693 m μ zeigen, die in manchen Fällen die 623 m μ -Bande an Intensität weit übertraf. Dasselbe „693-Chromogen“ fand *Wald*³⁾ kurz darauf in der Retina vieler Süßwasserfische.



Schwierigkeiten gegeben. Wie vielfältig die Struktur der Vitamin-A-Analogen in den Augen verschiedener Lebewesen ist, zeigt das Zeaxanthin-Abbauprodukt **14** aus den Augen der Stubenfliege [55] (Synthese: [56]) und **15** aus der Retina von Hühnern [57]. Vitamin A (**1**, Fig. 21) und die Verbindungen **14** und **15** sind Spaltstücke von Carotinoiden. Man nennt sie nach einem früheren Vorschlag von *Karrer Apocarotinoide*. Danach wäre **11** heute als 14'-Apo- β -carotin-14'-ol zu bezeichnen, wobei die Ziffer vor dem Präfix 'apo' angibt, dass alle folgenden C-Atome verlorengegangen sind. Dazu kommt der Name des betroffenen Carotinoids und die Position der funktionellen Gruppen. So sind auch Crocetin (**3**) und Bixin (**4**) Apocarotinoide, allerdings doppelter Art. Hingegen zählt man Picrocrocetin (**7**), obschon ein carotinoides Spaltstück, wegen des Fehlens von konjugierten (C=C)-Bindungen nicht zu den Apocarotinoiden.

Apocarotinoide sind von *Karrer, Kuhn, Zechmeister* und Mitarbeitern im Verlauf der Konstitutionsermittlung in grösserer Zahl hergestellt worden. Am fruchtbarsten erwies sich dabei die Oxidation mit KMnO_4 in $\text{H}_2\text{O}/\text{Benzol}$. Heute erkennt man immer deutlicher, dass der biologische Abbau von Carotinoiden zu einer enormen Fülle von Spaltstücken – farbigen und farblosen! – führt, von denen viele eine bedeutende Rolle als Farbstoffe in Früchten und Blüten spielen. Andere sind wichtig als Aromastoffe in Tee, Wein, Fruchtsäften usw. Noch andere besitzen hormonalen Charakter, wie Xanthoxin, Abszissinsäure usw.

7. Die (Z/E)-Isomerie. – Da jedes 1,2-disubstituierte Alken in je einer (Z)- und (E)-Struktur auftreten kann, lassen sich für Carotinoide sehr viele Mono-, Di- oder Poly-(Z/E)-Isomere voraussehen. Trotzdem überwog lange die Meinung, dass die (all-E)-Formen wegen der Konjugationsenergie so viel stabiler seien, dass nur sie eine wesentliche Rolle unter den Naturprodukten spielten. Zu dieser Meinung hat auch die grosse Stabilität der *Kuhnschen* ω,ω' -Diphenyl-Polyene beigetragen. Zwar hatte schon *Karrer* 1929 eine (Z/E)-Isomerie für das 'labile' und 'stabile' Bixin postuliert [31], doch trat erst 1935 eine neue Orientierung ein, als es *Gillam et al.* glückte zu zeigen, dass Carotinoide durch verschiedene Reagentien leicht in isomere Formen umgewandelt werden können [58]. Eine Beziehung zu Naturprodukten wurde jedoch noch nicht erkannt. Das Phäno-



men wurde durch *Zechmeister* aufgegriffen [59] und in der Folge systematisch und monographisch bearbeitet [60]. In Zusammenarbeit mit *Pauling* (Pasadena) ergaben sich darauf die bekannten theoretischen Arbeiten mit der Deutung, weshalb bei der I_2 -Isomerisierung von Carotinoiden nur eine beschränkte Zahl von (*Z*)-Isomeren zu beobachten ist [61]. *Pauling* unterschied zwischen ungehinderten (*Z*)-Doppelbindungen (z. B. in **A**) und gehinderten (z. B. in **B**), woraus im praktischen Gebrauch der Chemiker rasch 'erlaubte' und 'verbotene' ($C=C$)-Bindungen entstanden. *Karrer* stand dieser Deutung stets skeptisch gegenüber, da er immer noch an die von ihm [62a] durch Abbau-Versuche hergeleitete ($11'Z$)-Konfiguration von Bixin (**4**) glaubte, die tatsächlich eine gehinderte ($C=C$)-Bindung enthalten hätte. Tatsächlich liegt die ($9Z$)-Konfiguration vor [31b]. Mit neuen Experimenten versuchte er, *Paulings* Theorie zu widerlegen (*Fig. 24* [62b]):

166. Oxydation von 4-Methyl-o-benzoquinon zu cis-cis- β -Methylmuconsäure-anhydrid

von P. Karrer, R. Schwyzer und A. Neuwirth.

(9. VI. 48.)

Die vorsichtige Oxydation von α -Diketonen mit Phtalpersäure hat sich als eine nützliche Reaktion erwiesen, um in manchen Fällen bisher nicht zugängliche Carbonsäure-anhydride herzustellen. So liess sich Di- $[\omega$ -phenyl-butadienyl]-diketon auf diesem Weg in δ -Phenylpentadien-(2,4)-säure-anhydrid überführen¹) und aus dem o-Naphtochinon das Anhydrid der Allo-zimt-o-carbonsäure²) gewinnen.

In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir die Oxydation von 4-Methyl-ortho-benzoquinon (I) mit Phtalpersäure, die uns aus verschiedenen Gründen interessierte. In einer Ausbeute von ca. 25% erhielten wir dabei cis-cis- β -Methylmuconsäure-anhydrid (II) und aus diesem durch Verseifen mit Wasser cis, cis- β -Methylmuconsäure (III).

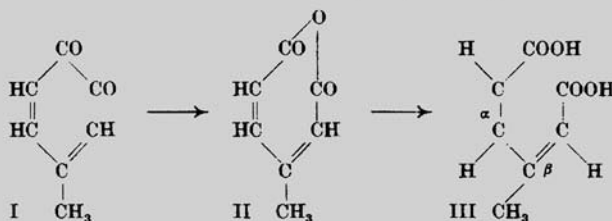


Fig. 24

Durch Oxidation von 4-Methylorthobenzochinon mit Perphthalsäure wurde ein Anhydrid gewonnen, das durch milde Hydrolyse in die vermeintliche (2*E*,4*Z*)-3-Methylmuconsäure (= 2-*cis*, 4-*cis*) übergeführt wurde (I → II → III). Ihre Existenz wurde als Beispiel für die Nichtgültigkeit von *Paulings* Theorie der 'gehinderten' und 'nichtgehinderten' (C=C)-Bindungen in Carotinoiden interpretiert. *Paulings* ausführliche Antwort erschien ein Jahr darauf [62c] (Fig. 25):

Fig. 25

291. Zur *cis-trans*-Isomerisierung von Carotinoiden

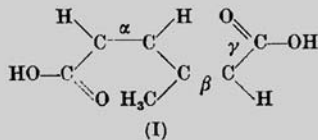
von **Linus Pauling.**

(16. VI. 49.)

Es wurde vor zehn Jahren mitgeteilt¹⁾, dass durch die integrierten Intensitäten der Lichtabsorption von isomeren Carotinoiden die Auffassung gestützt wird, dass diese Isomerieerscheinung auf verschiedenen *cis-trans*-Konfigurationen um Doppelbindungen beruht. Ferner wurde auf Grund der Atomdimensionen und der interatomaren Distanzen vorausgesagt, dass für gewisse Doppelbindungen des konjugierten Systems, nicht aber für die übrigen, die *cis*-Konfiguration unbeständig sein wird.

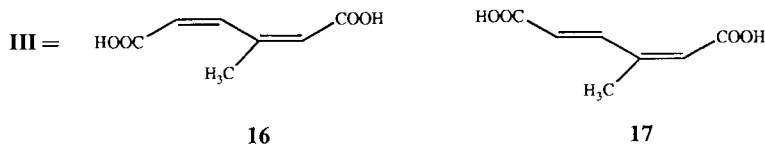
Dieser Gedankengang sowie die Diskussion einer andern spektroskopischen Erscheinung („*cis*-peak“²⁾) hat es dann ermöglicht, gewissen räumlichen Formen von Carotinoiden (und ähnlichen Substanzen) versuchsweise Konfigurationen zuzuteilen³⁾.

Neuerdings haben nun *Karrer, Schwyzer* und *Neuwirth*⁴⁾ über die gelungene Synthese der *cis,cis*- β -Methylmuconsäure (I) berichtet. Diese Autoren sind der Meinung, dass demzufolge einer unserer erwähnten Gedankengänge unzuverlässig sei. Sie schreiben:



Nach erneuter Darlegung des Konzeptes wurde die Bedeutung der Konjugationsenergie in den Vordergrund gestellt und die Struktur der sogenannten *cis,cis*- β -Methylmuconsäure von *Karrer et al.* als Ausnahme angenommen, da sie eine niedrigere Konjugationsenergie besass.

Damit war auch das Interesse der englischen Arbeitsgruppe um *Linstead* geweckt, die eine grosse Erfahrung mit stereoisomeren Lactonen besass. In kurzer Zeit konnte sie zeigen, dass *Karrers* Struktur III (= 16) gar nicht zutrif, sondern dass die Methylmuconsäure die (2*Z*,4*Z*)-Konfiguration 17 besass [63a]. Offenbar war die leicht eintretende (*Z/E*)-Isomerisierung bei der Hydrolyse übersehen worden. Sie fassten zusammen: '*Karrer's criticism of the Pauling-Zechmeister theory of stereoisomerism in the carotenoids thus loses its basis*'.



Ein neuer, diesmal erfolgreicher Versuch zur Prüfung der *Pauling*’schen Theorie ergab sich nach unseren Synthesen von Carotinoiden [63c] (Fig. 26 und 27; s. Kap. 5). Da sie über C₄₀-Verbindungen mit Acetylen-Bindungen an C(11)–C(12) bzw. C(11')–C(12') verläuft, lag es nahe, die ‘gehinderten’ (C=C)-Bindungen durch Partialhydrierungen herzustellen (s. a. [64]). *Pauling* reagierte hierauf mit einem Brief an *Karrer* und akzeptierte die Schlussfolgerungen⁵⁾.

172. Carotinoidsynthesen XIII.
Über zwei isomere cis-β-Carotine mit cis-Konfiguration an
„behinderten“ Doppelbindungen¹⁾
 von **C. H. Eugster, C. F. Garbers und P. Karrer.**
 (24. VII. 53.)

Fig. 26

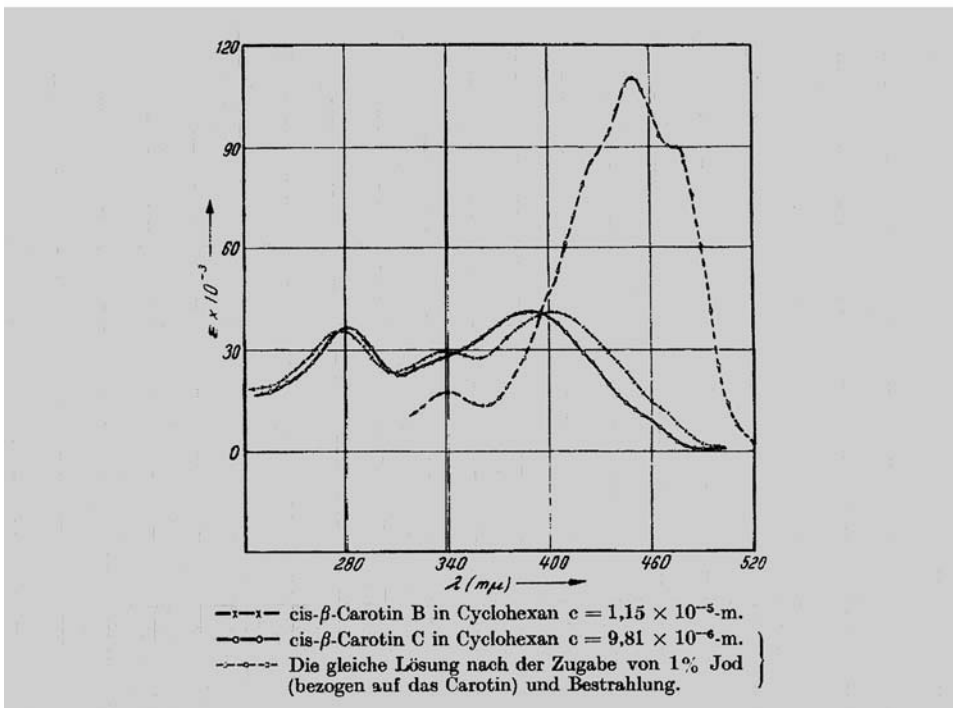
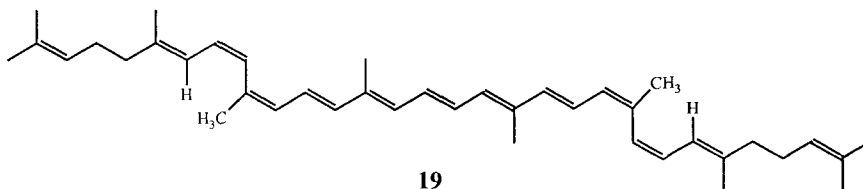
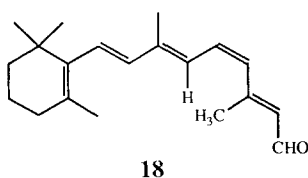


Fig. 27

⁵⁾ Leider existiert dieser Brief nicht mehr, da *Karrer* noch vor seinem Tod die umfangreiche Korrespondenz verbrennen liess.

Die Synthese von (11*Z*,11'*Z*)- β,β -Carotin wurde später von *Isler et al.* wiederholt und bestätigt [65].

An den Carotinoiden mit 'gehinderten' (C=C)-Bindungen überraschten vor allem die völlig degradierten Elektronenspektren (s. oben) und die thermische Stabilität. Als ich am 1.4.1953 am Treffen der Chemiker aus Österreich, Deutschland und der Schweiz in Innsbruck über unsere Synthesen mit allen ihren Implikationen vortrug, war das Echo enttäuschend gering. Zudem meinte der Vorsitzende, Prof. *Bernd Eistert* (Universität Saarbrücken), zu einem Diskussionsvotum trocken, dass unsere Befunde nicht ungewöhnlich seien, da es noch viele derartige Phänomene gebe. Kurze Zeit darauf zeigten *Brown* und *Wald* [66], s. auch [67], dass nur (11*Z*)-Retinal (**18**) imstande ist, mit Opsin zum Sehpurpur (Rhodopsin) zu koppeln! Ohne das 'gehinderte' (11*Z*)-Retinal gibt es überhaupt keinen Sehvorgang. Seither sind auch die Strukturen von ungewöhnlichen Carotinoiden, z. B. dem Prolycopin [68], im Sinn von **19** aufgeklärt worden [69]. Von den vier (Z)-Bindungen sind nicht weniger als zwei 'gehinderte'.

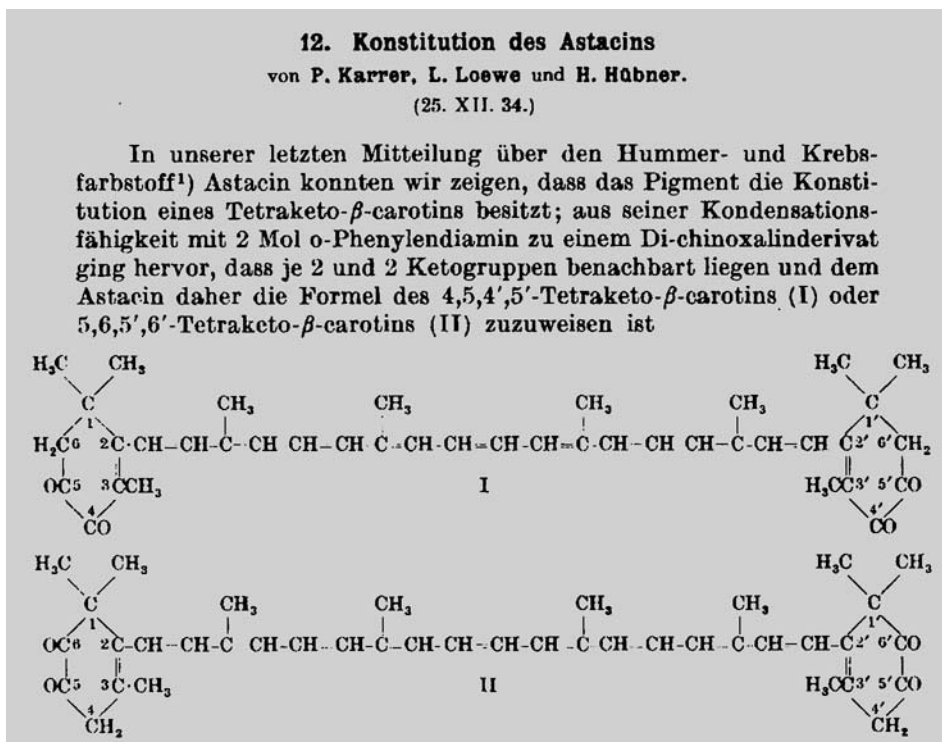


Es ist heute klar, dass *Paulings* Theorie der sterischen Hinderung bei (Z)-(C=C)-Bindungen vom Typus **B** richtig ist; die Koplanarität des π -Systems wird sehr stark gestört. Hingegen muss seine Voraussage über eine Instabilität von solchen Carotinoiden modifiziert werden: sie gilt nur für *thermodynamisch-kontrollierte* Versuchsbedingungen, also z. B. für eine I_2 -Isomerisierung, nicht aber für *kinetisch-kontrollierte* Reaktionen, wie sie bei einer Partialhydrierung einer Acetylen-Bindung vorliegen.

8. Astacin und Astaxanthin. – Viele tierische Färbungen werden durch Carotinoide oder Carotinoid-Protein-Komplexe verursacht. Da aber Tiere keine Carotinoide *de novo* synthetisieren können, müssen diese aus der Nahrung aufgenommen werden. Sie unterliegen dann oft strukturellen Veränderungen. Ein bekanntes Beispiel für einen Farbstoff, der aus einem Komplex zwischen einem Carotinoid und einem Protein besteht, wird in der Hummerschale gefunden. Beim Kochen schlägt die grau-grüne Farbe wegen Denaturierung nach Rot um. Als erstes kristallines Carotinoid haben *Kuhn* und *Lederer* [70] aus

dieser Quelle *Astacin* isoliert⁶⁾. Fast gleichzeitig hatten auch *Karrer et al.* begonnen, in allen erreichbaren Zürcher Restaurants die anfallenden Hummerschalen zu sammeln und zu extrahieren [72]. Durch Hydrierungen, KMnO_4 -Oxidationen, Oxim- und Phenazin-Derivaten kamen sie rasch zur Struktur **I** bzw. deren Enol-Form für *Astacin* [72d] (*Fig. 28*). Sie übersahen aber, dass *Astacin* kein genuines Produkt darstellt. Es bildet sich

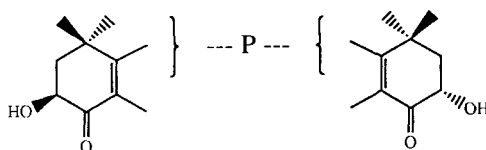
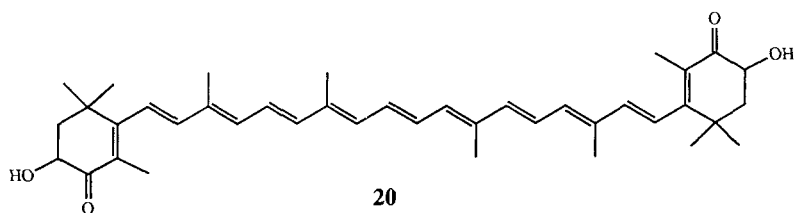
Fig. 28



durch eine sehr leicht eintretende Oxidation während der Verseifung der Ester des ursprünglichen *Astaxanthins* (**20**). Diesem kamen *Kuhn et al.* [70] [73] durch einen günstigen Zufall auf die Spur. Bei der Extraktion von Hummereiern fiel ein neuer, kristalliner Farbstoff an, welcher zunächst als Ester betrachtet und als *Ovoester* bezeichnet wurde. Er lieferte bei der Verseifung *Astacin*. Im Verlauf dieser Untersuchung [73] zeigte sich, dass gar kein Ester vorlag. Der neue Farbstoff erhielt jetzt den Namen *Astaxanthin* und die Konstitution **20** zugewiesen. Dabei glaubten *Kuhn et al.* noch, dass es sich um eine optisch-inaktive Molekel handle.

Nach 1970 geriet *Astaxanthin* aus verschiedenen Gründen in den Mittelpunkt des akademischen und industriellen Interesses an Carotinoiden. Zunächst wurde gezeigt, dass

⁶⁾ *Lederer* ist später ein Pionier in der Erforschung der Carotinoide aus Tieren geworden, vgl. [71].



es sich um eine optisch-aktive Verbindung handelt und seine absolute Konfiguration im Sinne von **21** (3*S*,3'*S*) in umfangreichen Arbeiten bewiesen [74].

Später wurde auch das Enantiomer von **21** entdeckt [75]. Heute ist nachgewiesen, dass gewisse Hefen und in sehr seltenen Fällen auch Pflanzen enantiomerenreines Astaxanthin, jedoch mit unterschiedlicher Chiralität, aufbauen, dass in Tieren jedoch auch *meso*- und *rac*-Formen vorkommen. Zum Nachweis sind wirksame HPLC-Methoden entwickelt worden (s. Fig. 29 [76a] und [76b]).

Fig. 29

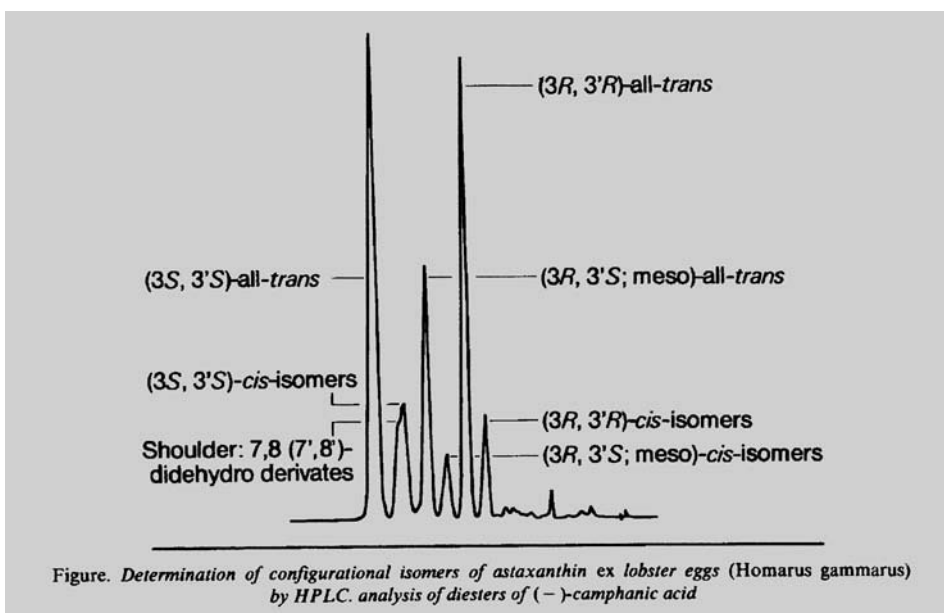


Fig. 30

239. Technische Verfahren zur Synthese von Carotinoiden und verwandten Verbindungen aus 6-Oxo-isophoron. II. Ein neues Konzept für die Synthese von (3*RS*,3'*RS*)-Astaxanthin¹)²

von Erich Widmer, Reinhard Zell, Emil Albin Broger, Yvo Cramer, Hans Peter Wagner, Josef Dinkel, Markus Schlageter und Teodor Lukáč

Zentrale Forschungseinheiten der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, CH-4002 Basel

(19. VI. 81)

Technical Procedures for the Synthesis of Carotenoids and Related Compounds from 6-Oxo-isophorone. II. A Novel Concept for the Synthesis of (3*RS*,3'*RS*)-Astaxanthin

Summary

Starting from 6-oxo-isophorone (**2**) a new concept for a seven-step synthesis of (3*RS*,3'*RS*)-astaxanthin (**1**) has been developed. As a key feature of the new approach, the oxidation state of astaxanthin (**1**) is adjusted already at an early stage of the synthesis. Thus, manipulation on more complex intermediates later in the synthesis is reduced to a minimum. Acetonide **10** or dimer **13** represent the key intermediates of this concept (*Scheme 2*). The whole sequence has been run on a kg scale with an overall yield of 52% (s. *Scheme 5*).

Während ursprünglich Synthesen von enantiomerenreinem **21** angestrebt wurden, haben diese Befunde das Interesse an technisch brauchbaren Synthesen von racemischen Präparaten verstärkt [76c] (Fig. 30). Astaxanthin ist nämlich ein wichtiger Nahrungszusatz für die Züchtung von Lachsen in abgeschlossenen Räumen geworden. Ohne diesen Zusatz tritt weder eine normale Entwicklung der Eier ein, noch erhält das Fleisch die für den Verkauf benötigte typische Farbe.

9. Bakterien-carotinoide. – 9.1. *Photosynthetisierende Bakterien.* Nach einer ersten orientierenden Untersuchung über die Farbstoffe von Schwefel-Bakterien [77] nahmen Karrer *et al.* eine Reihe von Arbeiten über Purpurbakterien auf (s. Fig. 31 [77b] und [78]).

167. Die Carotinoide der Purpurbakterien I

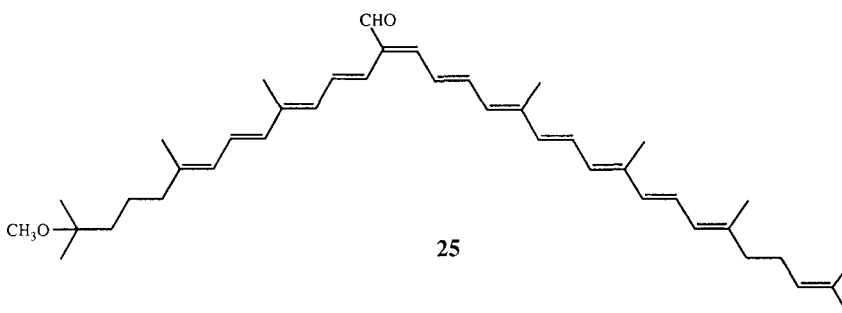
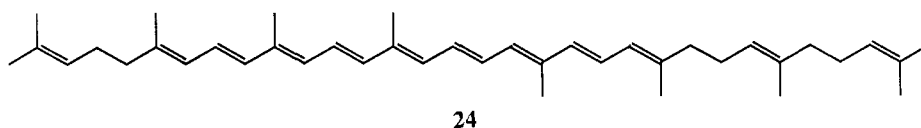
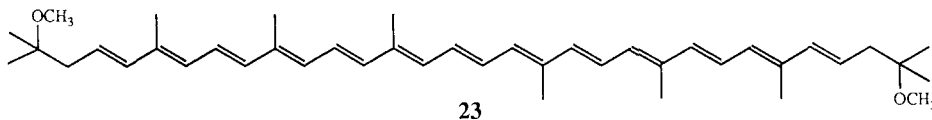
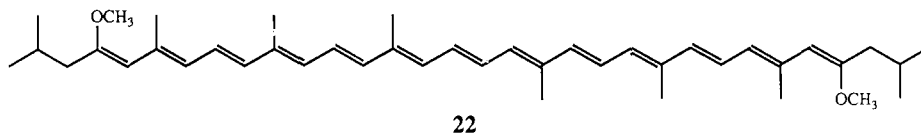
von P. Karrer und U. Solmssen.

(20. IX. 35.)

Fig. 31

Diese hatten schon lange das Interesse der Biologen erweckt, da sie eigentümliche Chlorophylle enthalten und zur Photosynthese fähig sind. Ihre roten Farbstoffe sind, wie sich bald herausstellte, Carotinoide von ganz eigener Struktur.

Aus Kulturen einer *Rhodovibrio*-Art wurden sechs verschiedene Carotinoide isoliert und kristallisiert. Der Hauptfarbstoff erhielt die Bezeichnung 'Rhodoviolascin' und



wurde als methoxy-substituiertes Lycopin erkannt: 'er gehört zu den schönsten Verbindungen der Carotinoidgruppe'. Ihm wurde Konstitution **22** zugewiesen. Da *van Niel* die selbe Verbindung einige Monate früher beschrieben hatte [79], erhielt sie den in der Folge erhalten gebliebenen Name *Spirilloxanthin*. *Karrers* Konstitutionsvorschlag **22** wurde später durch **23** ersetzt [80] [81].

Eine weitere, von *Karrer et al.* ebenfalls kristallisiert erhaltene, orange Verbindung erhielt den Namen *Flavorhodin*. Sie erwies sich als identisch [82] mit dem viel später aus Mutanten von Hefe isolierten [83] *Neurosporin* (**24**). *Karrers* Bezeichnung hätte eigentlich Priorität. Durchgesetzt hat sich jedoch der Name *Neurosporin*.

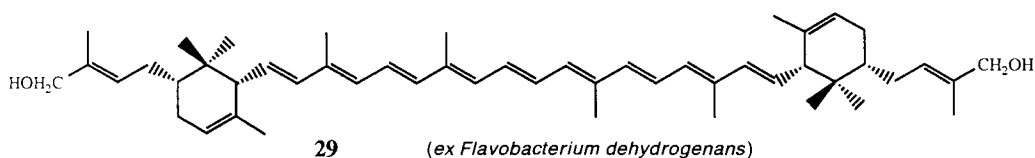
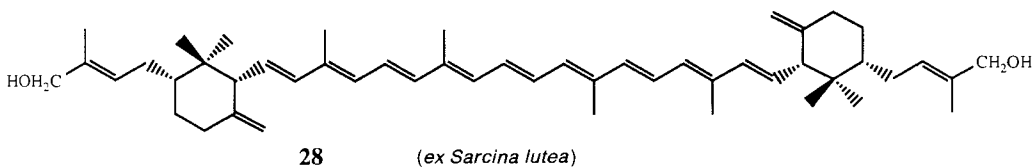
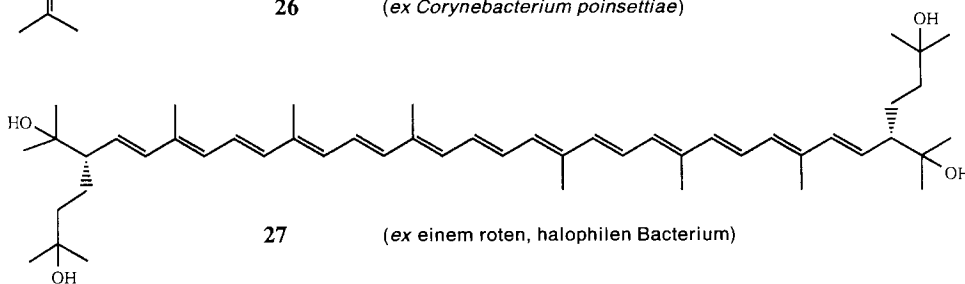
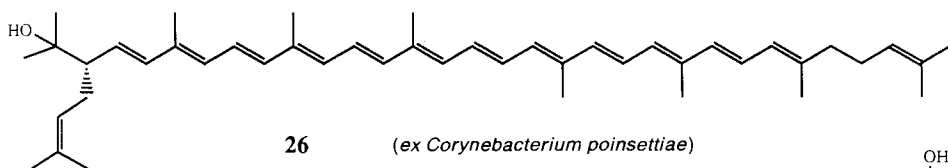
Purpurbakterien und andere photosynthetisierende Bakterien sind später intensiv untersucht worden. Sie erwiesen sich als reiche Quelle von modifizierten Lycopinen, wie auch an Seitenketten oxidierten, z.B. *Rhodopinal* (**25**) [84]. Zu den auffallenden Strukturmerkmalen der Carotinoide aus Purpur- und anderen photosynthetisierenden Bakterien gehören die stärkere Dehydrierung und die Oxigenierung an C(1) und C(1'), ohne dass eine Cyclisierung mit der Doppelbindung C(5)=C(6) stattfindet. Die 13 konjugierten (C=C)-Bindungen in **23** gehen über die in höheren Pflanzen vorherrschenden elf konjugierten (C=C)-Bindungen in Lycopin (s. z. B. **64**) hinaus.

Eine ganz neue Entwicklung in der Erforschung der photosynthetisierenden Bakterien fand statt, als es gelang, ihr Reaktionszentrum zu kristallisieren und mittels Röntgen-

strukturanalyse zu klären [85] [86]. Allerdings sind in diesen Aufnahmen die Carotinoide, welche die Funktion von Lichtsammlern spielen, noch nicht zu erkennen.

9.2. *Nicht-photosynthetisierende Bakterien: prenyl-homologe Carotinoide.* Einige wenige der nicht-photosynthetisierenden Bakterien bauen auch aus unerfindlichen Gründen Carotinoide auf. Darunter befinden sich solche mit C_{45} - und C_{50} -Summenformeln. Ihre Strukturaufklärung hat aus mehreren Gründen grosse Mühe gemacht. Zunächst ging man, wie es bei fast allen Chemikern üblich ist, von bereits Bekanntem aus und postulierte demzufolge Struktur-Modifikationen von C_{40} -Carotinoiden. Erst die Anwendung der Massenspektroskopie zeigte, dass höhere Molekulargewichte vorlagen und das ganz neue End-Gruppen angenommen werden mussten [87].

Zur Zeit sind etwa acht gut charakterisierte C_{45} - und C_{50} -Carotinoide mit acyclischer Struktur, z. B. 2-Isopentenyl-3,4-didehydrolycopin (**26**) und (2*S*,2'*S*)-Bacterioruberin (**27**) bekannt, sowie etwa 20 mit cyclischen End-Gruppen, wie z. B. Sarcinaxanthin (**28**) und Decaprenoxanthin (**29**). Nicht geringe Schwierigkeiten, vor allem bei den acyclischen Vertretern, bot die Interpretation der *Cotton*-Effekte und die Herleitung der absoluten Konfigurationen. Wie die Formeln **26–29** zeigen, stehen die zusätzlichen Prenyl-Reste



stets an C(2) oder C(2') des ursprünglichen, normalen Carotinoid-Gerüsts. Dabei hat die Benennung von **29** mit Decaprenoxanthin offenbar nicht beachtet, dass mit der Vorsilbe 'Decapreno' oder 'Dodecapreno' eine Verlängerung der Polyen-Kette bezeichnet worden ist [88].

Mit den schwierigen Synthesen von optisch-aktiven C₄₅- und C₅₀-Carotinoiden haben sich in den letzten Jahren *Hp. Pfander et al.* (s. Fig. 32 und 33 [89a, b] und [89c–g]) intensiv und mit Erfolg beschäftigt. Dabei spielte die Gewinnung von geeigneten End-Gruppen,

Fig. 32

68. C₄₅- und C₅₀-Carotinoide
4. Mitteilung¹⁾

**Synthese von optisch aktiven cyclischen C₂₀-Bausteinen und von
(2*R*,2'*R*)-2,2'-Bis(4-hydroxy-3-methyl-2-butenyl)-β,β-carotin (= C.p. 450)²⁾**

von Heinz Wolleb³⁾ und Hanspeter Pfander*

Institut für organische Chemie, Universität Bern, Freiestr. 3, CH-3012 Bern

(14. II. 86)

**C₄₅- and C₅₀-Carotenoids: Synthesis of Optically Active Cyclic C₂₀-Building Blocks and of
(2*R*,2'*R*)-2,2'-Bis(4-hydroxy-3-methyl-2-butenyl)-β,β-carotene (= C.p. 450)**

The synthesis of the optically active C₂₀-building blocks (*R*)-**26** and (*R*)-**39** and of the optically active cyclic C₅₀-carotenoid C.p. 450 (**3**) starting from (–)-β-pinene is reported.

Fig. 33

19. C₄₅ und C₅₀-Carotinoide
6. Mitteilung¹⁾

**Synthese eines optisch aktiven cyclischen C₂₀-Bausteins und von Decaprenoxanthin
(= (2*R*,6*R*,2'*R*,6'*R*)-2,2'-Bis(4-hydroxy-3-methylbut-2-enyl)-ε,ε-carotin)**

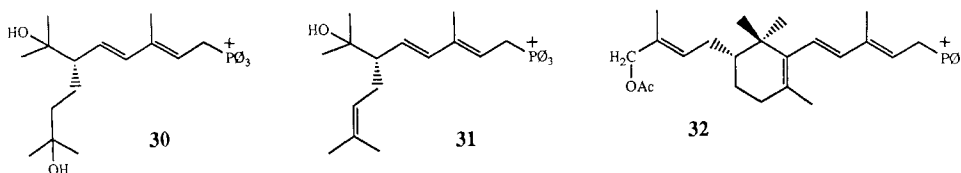
von Marc Gerspacher²⁾ und Hanspeter Pfander*

Institut für organische Chemie, Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

(3. X. 88)

**C₄₅- and C₅₀-Carotenoids: Synthesis of an Optically Active Cyclic C₂₀-Building Block and of Decaprenoxanthin
(= (2*R*,6*R*,2'*R*,6'*R*)-2,2'-Bis(4-hydroxy-3-methylbut-2-enyl)-ε,ε-carotene)**

The synthesis of the optically active cyclic C₂₀-building block (*R*,*R*)-**15** and of the optically active C₅₀-carotenoid (2*R*,6*R*,2'*R*,6'*R*)-decaprenoxanthin (**1**) starting from (–)-β-pinene ((*S*)-**2**) is reported.



wie 30–32, eine grosse Rolle. Seit einiger Zeit haben C₃₀-Carotinoide ein Interesse wegen ihrer Fähigkeit, Bakterienmembranen zu stabilisieren, geweckt (s. Fig. 34 und 35 [89h]).

2. Organization of Carotenoid-Phospholipid Bilayer Systems

Incorporation of Zeaxanthin, Astaxanthin, and their C₃₀ Homologues into Dimyristoylphosphatidylcholine Vesicles

by Alain Milon, Geneviève Wolff, Guy Ourisson*, and Yoichi Nakatani

Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles, Université Louis Pasteur, Centre de Neurochimie CNRS,
5, rue Blaise Pascal, F-67084 Strasbourg

Fig. 34

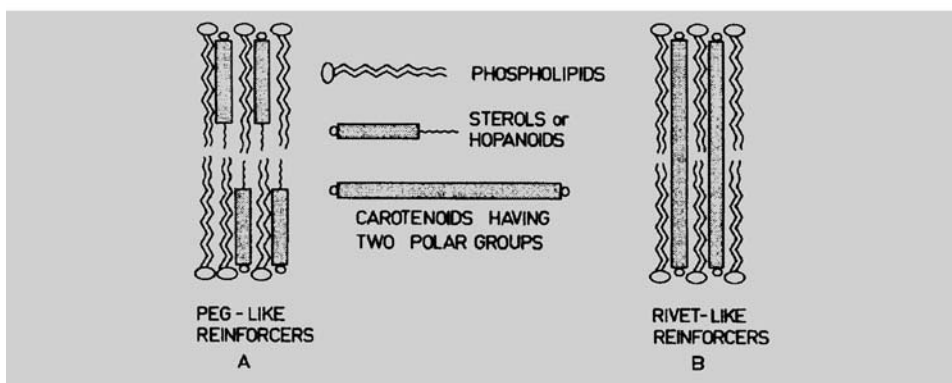
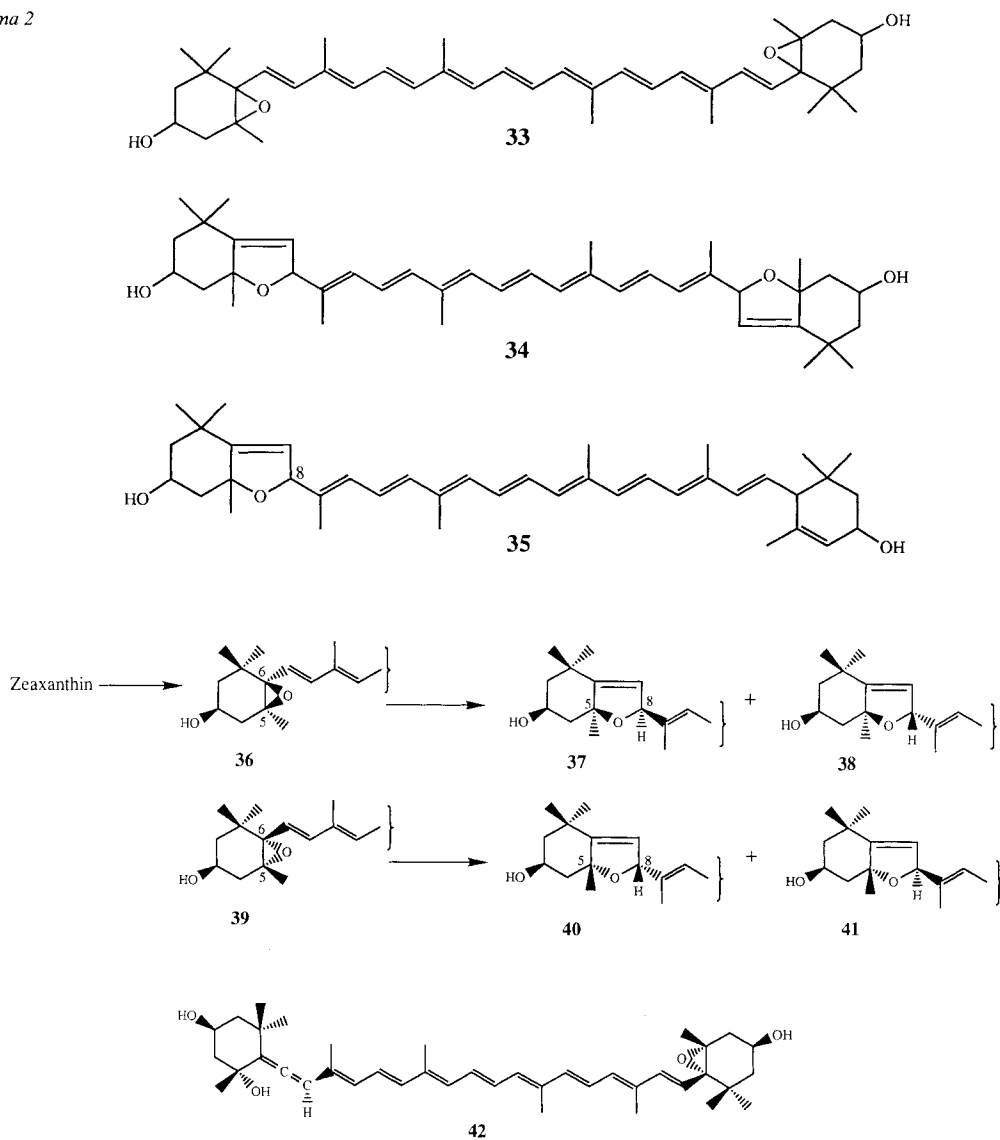


Fig. 35

10. Carotenoid-epoxide. – Carotenoid-epoxide gehören zu den in Pflanzen weitverbreiteten Farbstoffen. Es verwundert deshalb kaum, dass einzelne von ihnen schon früh in reinem Zustand isoliert worden sind. So wurde Violaxanthin (33; Schema 2) von Kuhn und Winterstein schon 1931 aus Blüten von gelben Stiefmütterchen isoliert und kristallisiert [90]. Auffallend ist aber, wie lange es dauerte, bis ihre Konstitution und noch länger, bis ihre absolute Konfiguration aufgeklärt werden konnte, denn es handelt sich bei Violaxanthin doch um eine Verbindung, welche immer wieder bearbeitet wurde, so vor allem von Karrer *et al.* [91], ohne dass er zu einem tieferen Einblick in ihre Konstitution gelangt wäre. Kuhn und Winterstein hatten zwar die Summenformel C₄₀H₅₆O₄ sichergestellt, doch misslang die Festlegung der Funktion der O-Atome. Ähnliches gilt für Flavoxanthin (35), das Kuhn und Brockmann aus den Blüten von Hahnenfuss (*Ranuncu-*

Schema 2



lus acer) isoliert hatten [92]. Erst 1944 kamen *Karrer* und *Rutschmann* in einer ausführlichen Arbeit zum Schluss, dass nur zwei veresterbare OH-Gruppen vorliegen. Dazu wurde auch eine säurekatalysierte Umlagerung von Violaxanthin in Auroxanthin (**34**) beobachtet [93], so dass die naheliegende Schlussfolgerung – sie wurde aber nicht ausgesprochen – auf das Vorliegen eines Oxiran-Ringes in der Luft lag.

Es ist anzunehmen, dass sie die nachfolgende, entscheidende Arbeit gedanklich beeinflusst hat (*Fig. 36* und *37* [94a]).

35. Partialsynthesen des Flavoxanthins, Chrysanthemaxanthins, Antheraxanthins, Violaxanthins Mutatoxanthins und Auroxanthins

von P. Karrer und E. Jucker.

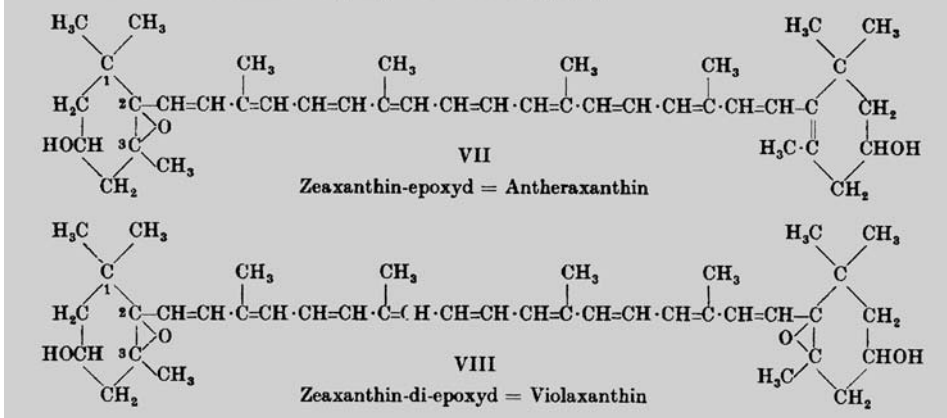
(27. I. 45.)

Fig. 36

II. Oxydationsprodukte des Zeaxanthins.

Auf Grund der bei der Xanthophylloxydation gemachten Erfahrungen war es wahrscheinlich, dass es auch gelingen würde, Zeaxanthin mit Phtalpersäure in ein Epoxyd VII überzuführen; da aber Zeaxanthin 2 β -Jononringe enthält, schien auch die Bildung eines Zeaxanthin-di-epoxydes VIII möglich.

Fig. 37



In der Arbeit von *Karrer* und *Jucker* wurden verschiedene Carotinoide, vor allem Lutein (Xanthophyll) und Zeaxanthin, mit *ca.* 1 mol-equiv. Monoperphthalsäure umgesetzt und die Reaktionsprodukte als 5,6- oder 5,8-Epoxide erkannt⁷⁾. Damit wurde auf einen Schlag die Natur von zahlreichen Naturprodukten erkannt. Die im Titel erwähnten Flavoxanthin und Chrysanthemaxanthin sind C(8)-Epimere von **35**, Antheraxanthin ist das Mono-epoxid von Zeaxanthin, Mutatoxanthin sein 5,8-Epoxid, Violaxanthin ist **33** und Auroxanthin **34**. In der Arbeit wurde auch ein Mechanismus für die Umlagerung von 5,6- in 5,8-Epoxide postuliert. Er ist bis in die neuere Zeit angenommen worden. Die wichtige Arbeit regte viele weitere Arbeiten über neue Carotinoid-epoxide an. In diesem Zusammenhang wurden auch neue Epoxide entdeckt, wie z. B. das Trollixanthin [94b, c], das sich später als identisch mit (all-*E*)-Neoxanthin (**42**) erwies [95]. Zur Zeit dieser Entdeckungen kannte man die Absolutkonfigurationen der Carotinoide und damit der Epoxide noch nicht. Trotzdem erstaunt die Behauptung, dass die partialsynthetisch hergestellten Epoxide mit den Naturprodukten identisch gewesen sein sollen; denn heute

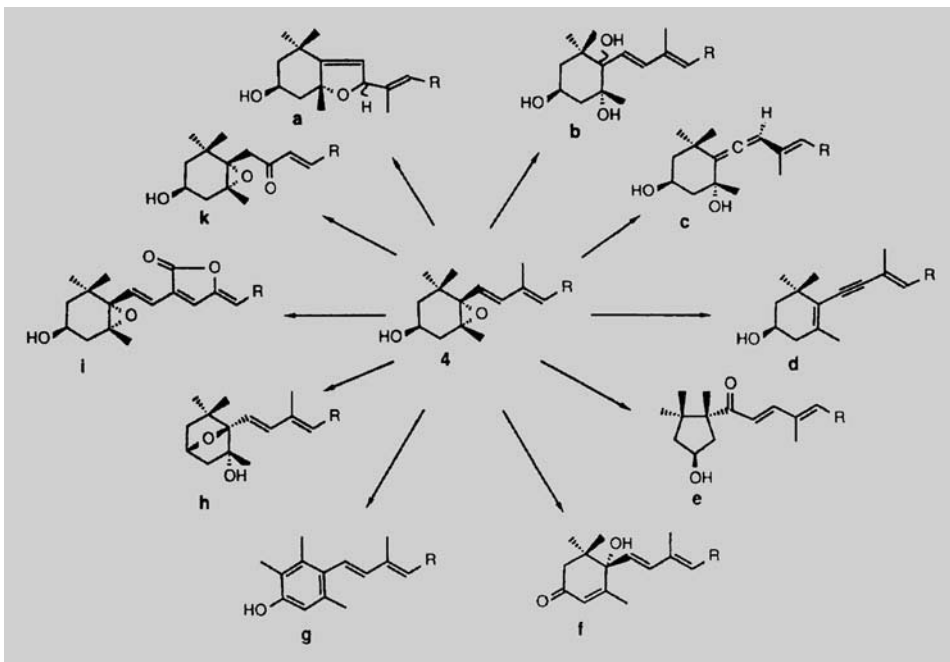
⁷⁾ Die in den Formeln **VII** und **VIII** verwendete Numerierung entspricht nicht mehr der heutigen Nomenklatur.

ist bekannt, dass die Epoxidierung grösstenteils *cis* zur OH-Gruppe erfolgt: Zeaxanthin gibt viel **36** und dann die 5,8-Epoxide **37** und **38**, während die Naturprodukte eine zur OH-Gruppe *trans*-ständige Epoxid-Gruppe wie in **39** besitzen und bei der Umlagerung **40** und **41** ergeben. Man muss wohl annehmen, dass die damaligen Trenntechniken zu wenig wirksam für die an und für sich unproblematische Differenzierung der genannten Produkte waren. Die absolute Konfiguration der 5,6- und 5,8-Epoxide im Sinne von **39–41** wurde erst später in mehreren Arbeiten geklärt [96].

Die Verkürzung des chromophoren Systems durch die Einführung einer Oxiran-Gruppe hat eine deutliche Verschiebung der Absorptionsmaxima nach kürzeren Wellenlängen zur Folge. Noch grösser ist diese bei der Umlagerung in die 5,8-Epoxide. Das hat zur Folge, dass dies in Blüten zu sehr reinen Gelbnuancen mit hoher Sättigung führt.

Epoxide sind wegen ihrer Empfindlichkeit zu vielen Umlagerungsprodukten fähig (Beispiele s. Fig. 38 [97a]). Diese und ihre Abbau-Produkte spielen in Pflanzen eine grosse, in neuerer Zeit immer deutlicher erkannte Rolle. In einigen wenigen Fällen sind auch andere als 5,6-Epoxide in β -Ringern aufgefunden worden, so in Tomaten die 1,2-Epoxide von Lycopin [97b] (Struktur **43**; Synthese s. [98a, b]).

Fig. 38



Dabei wurde auch der Frage nachgegangen, ob diese Epoxylicopine, wie **43**, analog zum biologischen Verhalten von 1,2-Epoxysqualen auch cyclisiert werden können. Dabei entstünden 2-Hydroxycarotinoide (s. Fig. 39 [98c]), die bislang allerdings nur in seltenen Fällen in der Natur gefunden wurden (s. Schema 3). Dies gelang an einem Vorprodukt der Synthese. Jedoch hat das Produkt **44** die (2*S*)- statt die (2*R*)-Chiralität wie das Naturprodukt **45** aus Algen.

60. Synthese von (*R*)- β , β -Carotin-2-ol und (2*R*,2'*R*)- β , β -Carotin-2,2'-diol

von Samuel Gut¹), Heinz Wolleb²) und Hanspeter Pfander*

Institut für organische Chemie, Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

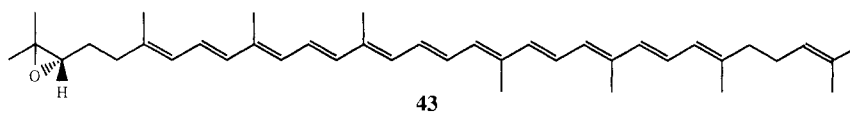
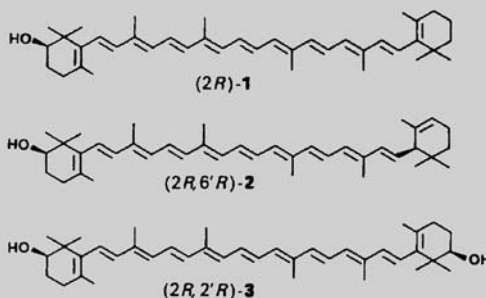
(13.II.89)

Fig. 39

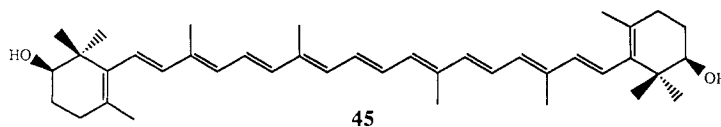
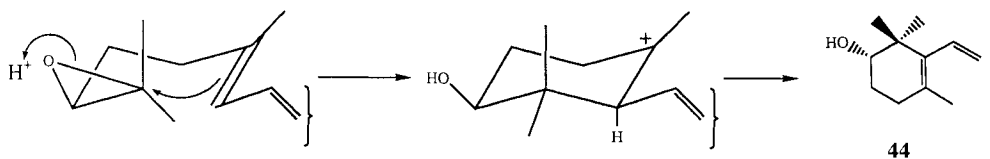
Synthesis of (*R*)- β , β -Caroten-2-ol and (2*R*,2'*R*)- β , β -Carotene-2,2'-diol

Starting from geraniol, the two carotenoids (*R*)- β , β -caroten-2-ol (**1**) and (2*R*,2'*R*)- β , β -carotene-2,2'-diol (**3**) were synthesized. The optically active cyclic building block was obtained by an acid-catalysed cyclisation of the epoxide (*R*)-**4**. The enantiomeric excess of the product was > 95%.

Einleitung. - Carotinoide mit der 2-Hydroxy- β -ionon-Endgruppe wurden erstmals von Kjösen *et al.* [1] aus der Grünalge *Trentepohlia iolithus* isoliert. Dabei wurde neben 2-Hydroxy- β -carotin (= β , β -Carotin-2-ol; **1**) und 2-Hydroxy- α -carotin (= β , ϵ -Carotin-2-ol; **2**) auch 2,2'-Dihydroxy- β -carotin (= β , β -Carotin-2,2'-diol; **3**) isoliert.

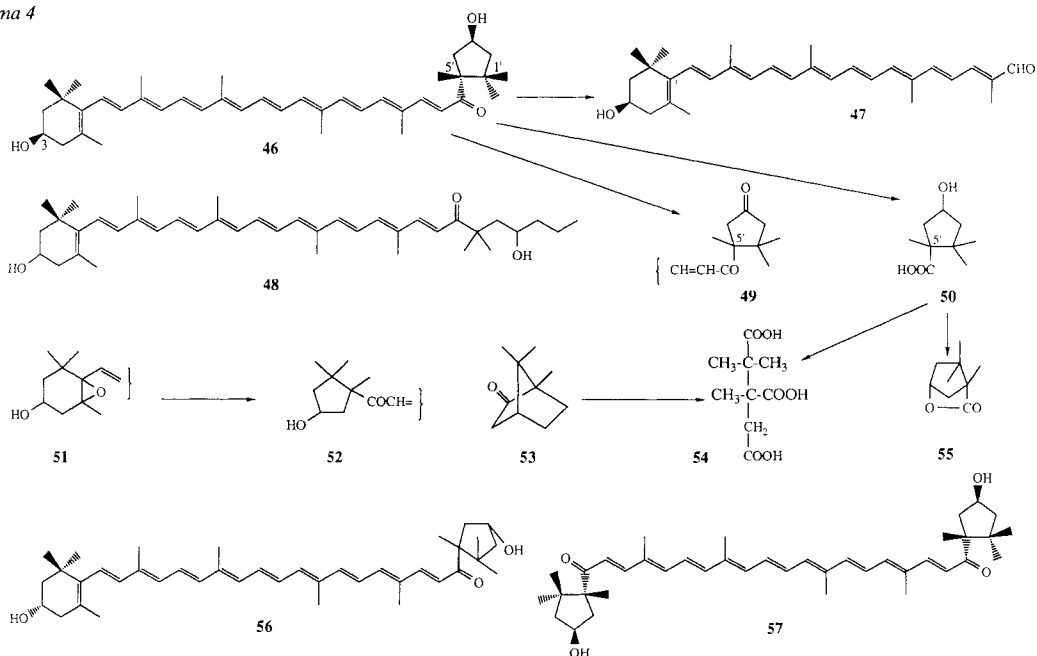


Schema 3



11. Capsanthin und Verwandte. – Capsanthin (**46**; *Schema 4*) ist der Hauptfarbstoff des roten Paprika (Frucht von *Capsicum annuum*). Es kommt aber auch in anderen Pflanzen vor, z. B. Staubbeutel von Lilien [99]. Seit seiner ersten Kristallisation durch *Zechmeister* und *Cholnoky* (Universität Pécs, Ungarn) [100] entwickelte sich die Erforschung der Paprika-Farbstoffe bis in die neueste Zeit zu einer Art eines ungarischen Nationalunternehmens, leider ohne endgültigen Erfolg bei der Strukturbestimmung. Dazu trug bei, dass es sich um eines der schwierigeren und ungewöhnlichen Strukturprobleme handelte. *Karrer* hatte die Bearbeitung von Capsanthin bereits 1929 aufgenommen [47b] [49] und dann bis über seinen Rücktritt im Lehramt fortgesetzt [101].

Schema 4



Wichtig war der definitive Nachweis von zehn konjugierten (C=C)-Bindungen, denn *Karrer* und *Entschel* konnten zeigen, dass die von einem höheren H_2 -Verbrauch vorgetauschten elf (C=C)-Bindungen durch eine Reduktion der (C=O)-Gruppe verursacht waren [101c]. Diese (C=O)-Gruppe war schon viel früher durch *Zechmeister* und *Cholnoky* nachgewiesen worden, und dass sie am Ende der konjugierten Kette stand, bewies die *retro*-Aldol-Spaltung zu β -Citraurin (**47**) [102]⁸⁾. Daraus, sowie aus weiteren Befunden, wurde die Konstitution **48** für Capsanthin erschlossen (s. z. B. [101b]). Sie erzeugte aber bei allen Beteiligten Unbehagen. Als es dann *Karrer* und *Entschel* gelang [101c], durch *Oppenauer*-Oxidation an Capsanthin und Capsorubin (einem Paprika-Nebenfarbstoff, s. unten) Ketone mit kurzweiligen IR-Banden ($5,75 \mu$) zu erzeugen, war das Vor-

⁸⁾ Absolute Konfigurationen in **46** und **47** waren zu Beginn dieser Arbeiten noch nicht bekannt.

handensein eines 5gliedrigen Ringes bewiesen. Zu einem analogen Resultat kamen etwas später auch *Weedon* und Mitarbeiter [103]. Aus diesem Resultat schlossen *Karrer* und *Entschel* sofort auf die biogenetische Bildung der neuen End-Gruppe durch Pinakolin-Umlagerung eines 5,6-Diols, das aus der Epoxid-Endgruppe **51** entstanden sein könnte (\rightarrow **52**). Durch Ozonolyse gelang es, aus den Paprika-Farbstoffen eine Hydroxy-trimethylcyclopentan-carbonsäure zu fassen, für welche Konstitution **50** in Betracht gezogen wurde. Da ihre Verwandtschaft mit Abbau-Säuren aus Campher vermutet wurde, ergab sich hier eine Möglichkeit, die absolute Konfiguration von Capsanthin usw. zu bestimmen. Tatsächlich ergab der Chromsäure-Abbau von **50** die (–)-L-Camphoronsäure (**54**), identisch mit einer aus (+)-Campher (**53**) erhaltenen Probe. Nun war die Konfiguration von C(5') gesichert (s. a. [104]). Die Konfiguration an C(3') glaubten *Faigle* und *Karrer* dadurch erschliessen zu können, dass sie auf *cis*-Stellung von OH und COOH schlossen, weil ihnen die Thermolyse von **50** ein Lacton **55** lieferte. Sie übersahen dabei die eintretende S_N2-Reaktion an C(3')! Aus diesen Ergebnissen leiteten sie Struktur **56** für Capsanthin ab. Die Korrektur erfolgte durch *Cooper et al.* [105]. Damit war schliesslich die

192. Synthese von optisch aktiven, natürlichen Carotinoiden und strukturell verwandten Naturprodukten. X.

Synthese von (3*R*,3'*S*,5'*R*)-Capsanthin, (3*S*,5*R*,3'*S*,5'*R*)-Capsorubin, (3'*S*,5'*R*)-Kryptocapsin und einigen verwandten Verbindungen. Ein neuer Zugang zu optisch aktiven Fünfring-Carotinoidbausteinen durch Hydroborierung¹

von August Rüttimann^{a*}, Gerhard Englert^b) und Hans Mayer^d)

Abteilung für Vitamin- und Ernährungsforschung^a) und Zentrale Forschungseinheiten^b),
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH 4002 Basel

und Gerard P. Moss und Basil C.L. Weedon²)

Department of Chemistry, Queen Mary College, Mile End Road, London E1 4NS, U.K.

(12.VII.83)

Synthesis of Optically Active Natural Carotenoids and Structurally Related Compounds. X. Synthesis of (3*R*,3'*S*,5'*R*)-Capsanthin, (3*S*,5*R*,3'*S*,5'*R*)-Capsorubin, (3'*S*,5'*R*)-Cryptocapsin, and Some Related Compounds. A New Approach to Optically Active, Five-Membered-Ring Carotenoid Building Units by Hydroboration

Summary

The synthesis of (3*R*,3'*S*,5'*R*)-capsanthin (**1**), (3*S*,5*R*,3'*S*,5'*R*)-capsorubin (**2**), and (3'*S*,5'*R*)-cryptocapsin (**3**), found in the red paprika *Capsicum annuum*, is described using (+)-camphor (**7**) as a readily available starting material. As the key reaction, the unsaturated acetal **16** is hydroborated with (+)-diisopinocampheylborane to give the hydroxy ketone **12a** in very high chemical and optical yield. A subsequent aldol condensation with **13** in THF/toluene gives **2** in high yield. The C₄₀-compounds **1** and **3** are synthesized using the same type of condensation. The pigments **1–3** are transformed by an *Oppenauer* oxidation to (3*R*,5'*R*)-capsanthone (**5**), (5*R*,5'*R*)-capsorubone (**4**) and (5'*R*)-cryptocapsone (**6**), respectively.

Fig. 40

absolute Konfiguration von Capsanthin im Sinne von **46** geklärt und der Nebenfarbstoff Capsorubin erhielt Struktur **57**. Somit handelt es sich um biologische Umwandlungsprodukte von Antheraxanthin und Violaxanthin, wobei die Einzelheiten noch nicht geklärt sind.

Jedenfalls ist das biologische Argument benutzt worden, um auch die Konfiguration von C(3) herzuleiten. Alle diese Schlussfolgerungen sind später durch die Synthese der enantiomerenreinen Paprika-Farbstoffe durch *Rüttimann et al.* (Fig. 40 [106]) bestätigt worden. Capsanthin und seine Verwandten zählen demnach zu den ersten Carotinoiden, denen eine absolute Konfiguration zugeordnet werden konnte (s. a. Kap. 14).

12. Biogenese der Carotinoide. – Wer sich nicht nur über Vorkommen, Struktur und Synthese von Carotinoiden, sondern auch über ihre biologische Entstehung und ihre Funktion orientieren möchte, wird durch Publikationen in den *HCA* eher enttäuscht. Die Kargheit dieser Art von Beiträgen fällt auf. Sie beginnen mit einer kurzen Arbeit von *Karrer und Kramer* [107a], führen dann zu *Turian* (Genève) [107b] und *Grob* (Bern) [108]. Das ist alles in allem im Vergleich zur neueren Literatur über die Biogenese recht wenig. Fassen wir trotzdem zusammen.

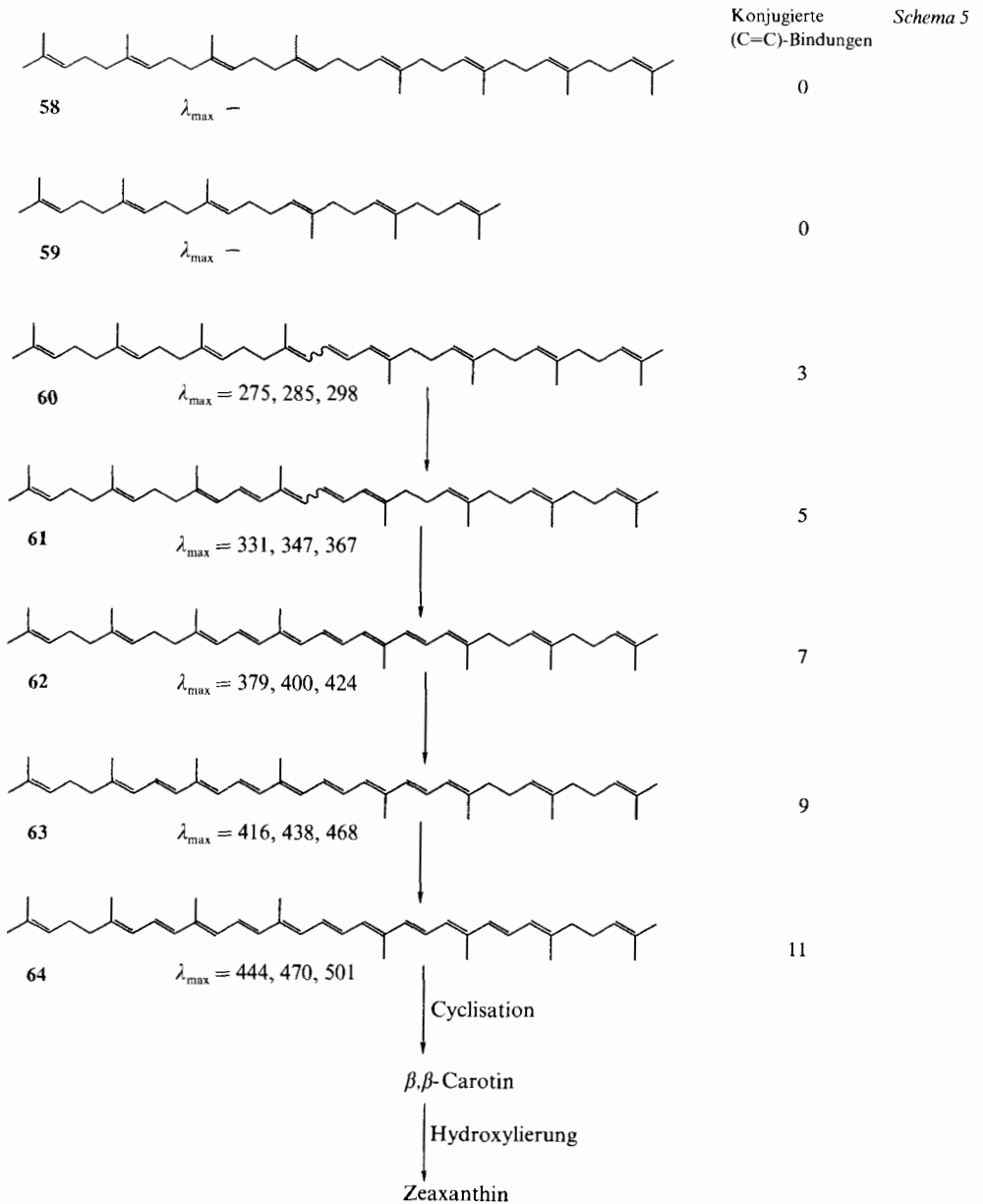
Karrers und *Kramers* Beitrag betrifft die Synthese eines C₄₀-Kohlenwasserstoffs, welchen sie in Anlehnung an Lycopin aus *Solanum lycopersicum* *Lycopersen* (**58**) nannten. Als Grund für dessen Synthese wurde die Analogie zu Squalen (**59**) und die enge strukturelle Beziehung zum Lycopin (**64**) genannt, ohne dass weitere Worte darüber verloren wurden. Tatsächlich fällt diese Synthese in eine Zeit, in der in den USA die einzelnen Glieder der Biogenese-Reihe (s. *Schema 5*) dank der Hilfe des neu entwickelten, bequemen Spektrophotometers *Beckman DU* entdeckt wurden.

Zuerst war es ζ -Carotin (**62**) [109], dann 1944 Phytofluin (**61**) [110] und 1946 Phytoin (**60**) sowie Neurosporin (**63**) [78] [83] [112]. Die Einordnung in eine biogenetische Sequenz wurde erstmals von *Porter* und *Lincoln* [113] vorgenommen und in der Folge trotz widersprüchlichen Ergebnissen in den heutigen Kanon aufgenommen (vgl. [114]). Somit entstehen farbige Carotinoide durch stufenweise Dehydrierung von farblosen Vorstufen⁹⁾ und kompliziertere Strukturen aus einfacheren. Das widerspricht natürlich der früheren Definition, wonach Carotinoide 'gelbe bis rote Farbstoffe mit isoprenoidem Bau' seien [115]¹⁰⁾. Die von *Karrer* und *Kramer* unausgesprochene Annahme [107a], dass *Lycopersen* das biologische Ausgangsmaterial für Lycopin sein könnte, ist dann von einigen Autoren übernommen worden [116] [117]. Heute steht fest, dass es kein biologischer Vorläufer von Carotinoiden ist. Der Aufbau führt über Geranylgeranyl-Pyrophosphat (2 × C₂₀) in komplizierten Schritten zum (15Z)-**60** und nicht zu **58** [114].

Die Untersuchungen von *Turian* betrafen die Faktoren, welche die Carotinoid-Bildung bei Kulturen des nicht photosynthetisierenden *Mycobacterium phlei* beeinflussen. Er benutzte dabei die Hemmung der Farbstoff-Bildung durch *Diphenylamin*. *Turians* Experimente hätten wohl mehr Erfolg gehabt, wenn er über bessere analytische Metho-

⁹⁾ Auch Squalen (**59**) wird in einigen Bakterien wie *Streptomyces faecium*, *Staphylococcus aureus* zu farbigen Kohlenwasserstoffen und Xanthophyllen dehydriert bzw. oxygeniert (s. [114]).

¹⁰⁾ Ich erinnere mich an einen Professor aus Neapel, der zu dieser Zeit am Chemischen Institut der Universität einen mitgebrachten, praktisch farblosen Extrakt auf Carotinoide aufarbeiten wollte und dann von uns entsprechend belehrt wurde. Möglicherweise hätten wir die Verbindungen **60–62** finden können! Das erste Spektrophotometer *Beckman DU* wurde um 1947/1948 angeschafft.



den zur Trennung, Identifizierung und Quantifizierung seiner Carotinoide verfügte hätte. Später sind ähnliche Hemmversuche für die Klärung von Biogenese-Sequenzen wichtig geworden. Ich erinnere an Herbizide, welche die Cyclisierung von **64** zu β -Carotin hemmen und dadurch Pflanzen zum Absterben am Licht bringen, weil nur Carotinoide mit cyclischen End-Gruppen den Schutz des Chlorophylls übernehmen können.



E. C. Grob

Bedeutender waren die Ergebnisse von *Grob* und *Bütler* (Fig. 41 [108]). Sie konnten mit eingehenden Inkorporationsversuchen am Pilz *Mucor hiemalis* mit radioaktiver

Fig. 41

223. Über die Biosynthese des β -Carotins bei *Mucor hiemalis* Wehmer. Die Beteiligung der Essigsäure am Aufbau der Carotinmolekel, insbesondere in den Jonongruppierungen, untersucht mit Hilfe von ^{14}C -markierter Essigsäure.

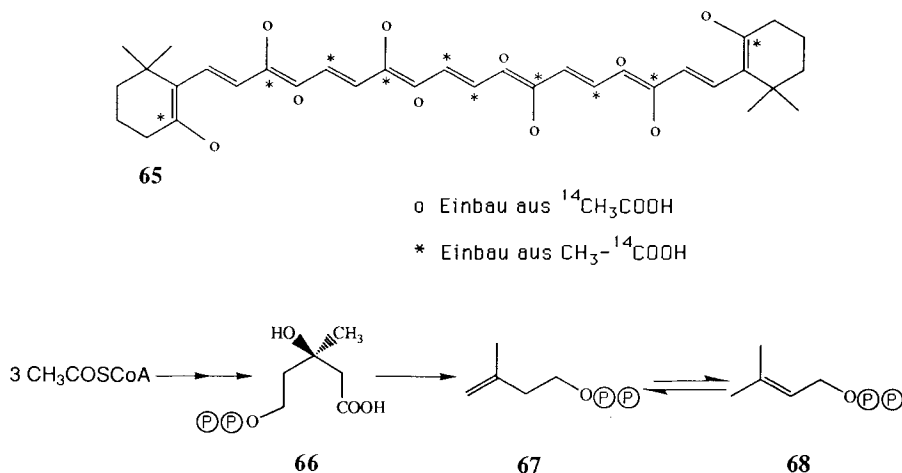
II. Mitteilung¹⁾

von E. C. Grob und R. Bütler.

(27. VIII. 54.)

Essigsäure beweisen, dass diese alternierend in β -Carotin eingebaut wird und dass eine zentrale, symmetrische Verknüpfung eintritt (s. *Schema 6*).

Heute weiss man allerdings, dass die eigentlichen Terpen-Bausteine zwar aus aktivierter Essigsäure *via* Mevalonsäure-pyrophosphat (**66**) gebildet werden, dass sie aber Isopentenyl-pyrophosphat (**67**, IPP) und das enzymatisch damit im Gleichgewicht stehende Dimethylallyl-pyrophosphat (**68**, DMAPP) sind (s. [114]). Mit spezifisch markierten **67**



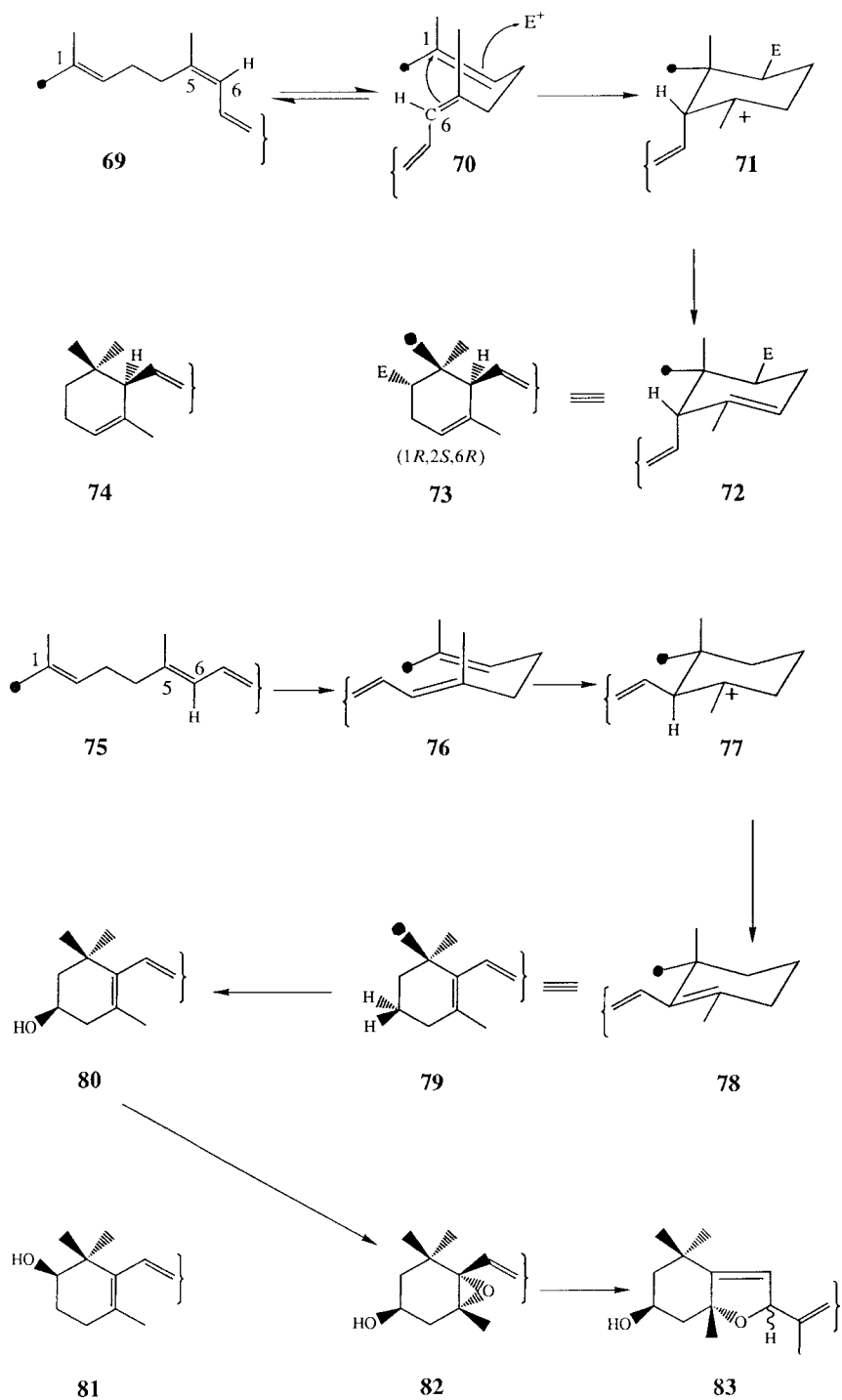
und **68** sind, vor allem in England, viel weitergehende Kenntnisse über die Biogenese der Carotinoide erarbeitet worden. Grobs Arbeiten stehen aber am Anfang dieser Entwicklung.

13. Spektroskopie. – Heute ist kein bedeutungsvoller Beitrag zur Carotinoid-Chemie ohne Beizug von spektroskopischen und analytischen Methoden mehr denkbar. Jede neuere Arbeit verwendet UV/VIS-, CD-, IR-, Massen- und NMR-Spektren. Dem Charakter der *HCA* entsprechend sind aber in ihr keine fundamentalen Beiträge zu diesen Methoden oder praktische Übersichten zu finden. Relevante Publikationen müssen in anderen Zeitschriften gesucht werden [118]. Am eingehendsten sind in der *HCA* noch die Anwendungen und die Interpretationen von CD-Spektren behandelt worden (s. *Kap. 14*).

14. Absolute Konfiguration. – Viele der natürlich vorkommenden Carotinoide sind chiral und optisch-aktiv und zudem nach bisherigen Erfahrungen auch enantiomerenrein. Ausnahmen finden sich bei Tieren, wo Racemate oder partielle Racemate vorkommen. Zwar wurde während längerer Zeit angenommen, dass etliche Carotinoide aus Pflanzen, z. B. Zeaxanthin [119], optisch inaktiv seien. Das war natürlich auf die grossen Schwierigkeiten bei Drehungsmessungen an stark gefärbten Lösungen zurückzuführen. Aus solchen und anderen Gründen folgt, dass Carotinoide zur letzten der klassischen Naturstoff-Gruppen gehören, bei denen die absolute Konfiguration bestimmt werden konnte.

Ist die Chiralität durch eine ε -End-Gruppe, wie im α -Carotin (= β,ε -Carotin) verursacht, so hat sie ihre Ursache in der enantioselektiven Faltung des acyclischen Vorläufers, welche der Cyclisierung zugrundeliegt (s. [120] und *Schema 7*). In allen anderen Fällen, wie z. B. in einer Zeaxanthin- oder Violaxanthin-Endgruppe, ist sie durch eine enantioselektive Substitution einer prochiralen CH-Gruppe bzw. durch Addition an einer (C=C)-Bindung einer achiralen Molekel entstanden.

Schema 7



Vorstellungen, wie die ε - (74) und die β -End-Gruppe (79) aus den Vorläufern 69 bzw. 75 zustandekommen, s. *Schema 7*. Das Elektrophil E^+ ist in der Natur H^+ . Dass die Identität der Me-Gruppen an C(1) im cyclisierten Produkt erhalten bleibt, ist durch einen Punkt markiert. Cyclisierungen zu β -End-Gruppen sind im allgemeinen viel häufiger als zu ε -End-Gruppen. Von zentraler Bedeutung ist die Hydroxylierung der β - zur Zeaxanthin-Endgruppe, denn davon leiten sich sehr viele natürliche Carotinoide, wie 82 und 83, ab. Äusserst selten ist das Vorkommen von 2-Hydroxy- β -carotinen (81). Struktur 80 wurde 1969 durch eine Röntgenstruktur-Analyse an einem Derivat mit Schweratom hergeleitet [121]. Dem folgte eine breite ORD-Untersuchung an weiteren Carotinoiden [122]. Mit der Annahme, dass sich die kurzwelligen *Cotton*-Effekte der End-Gruppen additiv verhalten, konnten etwa zwölf Carotinoide in ihrer absoluten Konfiguration geklärt werden [122]. Diejenige der ε -End-Gruppe widerstand jedoch allen Interpretationen. Die Synthesen von $(-)\beta,\varepsilon$ -Carotin, $(-)\varepsilon,\varepsilon$ -Carotin aus $(-)\alpha$ -Ionon und ihrer Enantiomeren aus $(+)\alpha$ -Ionon waren schon 1957 durchgeführt worden [123], so dass noch die Absolutkonfiguration der enantiomeren α -Ionone zu bestimmen war. Sie gelang 1969 [124a] (s. a. *Fig. 42* [124b]).

Fig. 42

263. Absolute Konfiguration der enantiomeren α -Cyclogeraniumsäuren, α -Cyclogeraniale, α -Jonone, γ -Jonone, α - und ε -Carotine

von Richard Buchecker¹⁾ Robert Egli²⁾, Helen Regel-Wild³⁾,
Christoph Tschärner⁴⁾ und Conrad Hans Eugster

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, 8001 Zürich

und Gerald Uhde und Günther Ohloff

Laboratoire de Recherche *Firmenich SA*, Genève

(27. VIII. 73)

Summary. By chemical correlation with manool and ambrein the absolute configurations of the enantiomeric α -cyclogeranic acids, α -cyclogeranials, α -ionones and α - and ε -carotenes have been elucidated.

Einleitung. – Die vorliegende Arbeit ergänzt und erweitert unsere vorläufige Mitteilung von 1969 [5].

Die Zahl der strukturell bekannten Carotinoide dürfte heute gegen 300 betragen. Von diesen sind mehr als 200 chiral. Zu Beginn dieser Arbeit war noch von keinem einzigen Carotin die absolute Konfiguration bekannt. ...

¹⁾ Diplomarbeit, Zürich 1969 [1].

²⁾ Diplomarbeit, Zürich 1970 [2].

³⁾ Diplomarbeit, Zürich 1970 [3].

⁴⁾ Dissertation, Zürich 1960 [4].

Nun folgte die Chiralität einer Reihe von anderen Carotinoiden mit ε -End-Gruppen, wobei ihre Absolutkonfigurationen mit Hilfe der CD-Spektren hergeleitet wurde [125]. Am wichtigsten wurde die Untersuchung am Lutein (Xanthophyll), denn es zeigte sich, dass der β -Ring wie im Zeaxanthin, der ε -Ring aber anders hydroxyliert wird [126] (s. *Fig. 43* [126d]).

Fig. 43

72. Absolute Konfiguration von Xanthophyll (Lutein)

von Richard Buchecker¹⁾, Peter Hamm und Conrad Hans Eugster

(Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, 8001 Zürich

(31. I. 74)

Zusammenfassung. Aufgrund von Abbauresultaten an natürlichem (+)-Xanthophyll (Lutein) und Xanthophylläthern und eingehender NMR.-Analyse (insbesondere am Abbau-Ionon V), Synthesen und chiroptischen Korrelationen wird bewiesen, dass (+)-Xanthophyll (3*R*:3'*R*:6'*R*)-Chiralität hat. Früher gemachte Vorschläge anderer Autoren sind zu korrigieren.

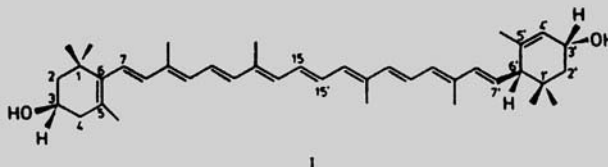
Reduktion von Xanthophyll mit LiAlH₄/AlCl₃ gibt 3-(*R*)-Hydroxy-3',4'-dehydro-6(ξ)-β,γ-carotin. Mit 1-Phenyl-5-chlortetrazol(Base) tritt Wasserabspaltung im β-Ring zu 3,4-Dehydro-6'-(*R*)-3'-(*R*)-hydroxy-β,ε-carotin ein.

Die nun bekannte Chiralität von (+)-Zeaxanthin ((3*R*:3'*R*)-Dihydroxy-β,β-carotin) und von (+)-Xanthophyll ((3*R*:3'*R*)-Dihydroxy-β,ε-carotin) schliesst eine biologische Interconversion aus: sie würde *meso*-Zeaxanthin ((3*R*:3'*S*)-Dihydroxy-β,β-carotin) ergeben.

Es wird eine Hypothese für die Hydroxylierung von α- bzw. β-Carotin aufgestellt.

Einleitung. – Xanthophyll (Lutein²⁾) ist, was Verbreitung und Menge betrifft, eines der wichtigsten natürlichen Carotinoide. Seine Konstitution ist von *Karrer et al.* [1] in klassischen Arbeiten aufgeklärt worden.

Da Xanthophyll ein α-Carotinderivat ist, haben wir im Anschluss an die Bestimmung der Chiralität von α-Carotin [3] auch seine absolute Konfiguration zu ermitteln versucht. Vorliegende Arbeit bringt eine Zusammenfassung unserer Argumente³⁾. Es ergibt sich daraus eindeutig, dass natürliches (+)-Xanthophyll (3*R*:3'*R*:6'*R*)-Chiralität und somit Struktur I besitzt [4] [5].



Bedeutsam geworden für die Interpretation der CD-Spektren sind folgende Arbeiten (Fig. 44 und 45 [126e] bzw. [126f]).

Fig. 44

195. Conformation and Optical Activity of all-*trans*, mono-*cis*, and di-*cis* Carotenoids: Temperature Dependent Circular Dichroism

by Klaus Noack

Central Research Units, F. Hoffmann-La Roche & Co., Ltd., CH 4002 Basle

and Andrew J. Thomson

School of Chemical Sciences, University of East Anglia, Norwich NR4 7TJ, England

(I.VI.79)

113. Classification of the CD. Spectra of Carotenoids

by Verena Sturzenegger, Richard Buchecker and Georges Wagnière

Institute of Physical Chemistry and Institute of Organic Chemistry, University of Zürich,
Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(19.III.80)

Fig. 45

Die wichtigsten Ergebnisse dieser umfangreichen Studien sind: die Erkennung einer starken Temperaturabhängigkeit der CD-Spektren von Carotinoiden mit Zeaxanthin-Endgruppen; die Deutung der Vorzeichenumkehr der *Cotton*-Effekte bei Einführung einer (*Z*)-Doppelbindung; die Bedeutung des Drehwinkels um die (C(6)–C(7))-Bindung und seine starke Abhängigkeit von benachbarten Gruppen; die Einteilung der *Cotton*-Kurven in zwei extreme Gruppen, nämlich *konservative* Spektren, das sind solche mit mehreren im Vorzeichen alternierenden Banden, und *nichtkonservative*, das sind solche mit gleichem Vorzeichen. Leider ist es in etlichen Fällen immer noch nicht möglich, aus einer CD-Kurve auf die absolute Konfiguration des gemessenen Carotinoids zu schliessen, wie die folgenden Beispiele zeigen (Fig. 46 (127a)).

273. Absolute Configuration of Actinioerythrin

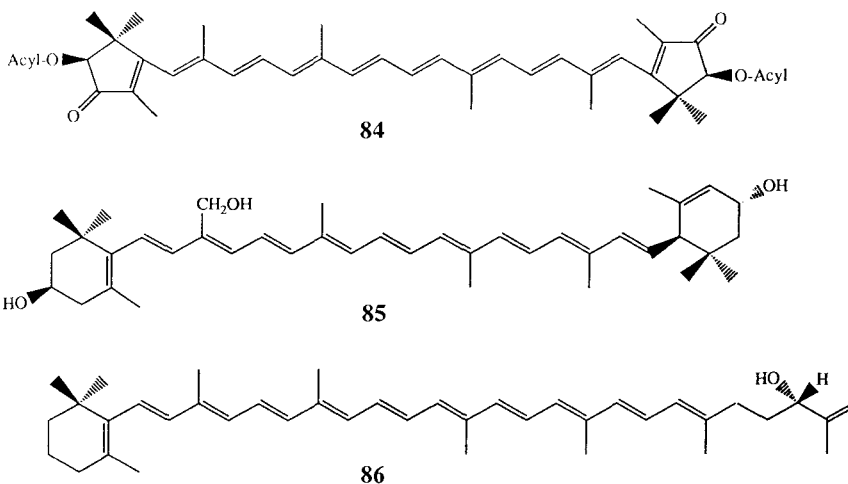
by Robert K. Müller, Hans Mayer, Klaus Noack and John J. Daly

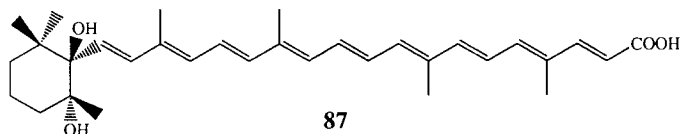
Department of Vitamin and Nutritional Research and Central Research Units,
F. Hoffmann-La Roche & Co. Ltd., CH 4002 Basle, Switzerland

and James David Tauber and Synnøve Liaaen-Jensen

Organic Chemistry Laboratories, Norwegian Institute of Technology, University of Trondheim,
Trondheim, Norway

Fig. 46





Die Ring-Verengung im Actinioerythrin (**84**) und die damit verbundene Änderung des Drehwinkels um C(6)–C(7) führen zu einem CD-Spektrum, das nicht ohne weiteres interpretiert werden konnte und die Synthese der Enantiomeren zum Vergleich mit dem Naturprodukt notwendig machte. Die OH-Gruppe an C(19) im Loroaxanthin (**85**) machte den CD-Vergleich mit der unsubstituierten Verbindung (Lutein) unmöglich [127b], ebenso bot die acyclische End-Gruppe im Aleuriaxanthin (**86**) Schwierigkeiten [128]. Auch die 5,6-Dihydroxy-Endgruppe im Azafrin (**87**) machte eine chemische Korrelationsarbeit notwendig [129]. Insgesamt steht nun heute ein so umfangreiches Material von CD-Spektren zur Verfügung, dass chemische Abbau-Reaktionen zu Korrelationszwecken nur noch selten notwendig sind. Eher wird man heute enantioselektive Synthesen zur Klärung von Chiralitätsproblemen anwenden.

15. Die Entwicklung der Synthesen von Carotinoiden. – Beim Stichwort ‘Synthese’ verbindet wohl mancher Leser seine Vorstellungen mit der Anwendung von neueren Olefinierungsmethoden zum Aufbau von Polyen-Ketten. Tatsächlich überwiegen solche Arbeiten in den Publikationen der *HCA* der letzten Jahre. Dabei darf aber nicht übersehen werden, dass früher ganz andere Synthesen von *Grundkohlenwasserstoffen* zur Sicherung von Carotinoid-Strukturen ausgeführt wurden. Beispiele sind: die Synthese von Perhydrolycopin [130] und von Perhydrocrocetin-ester und Perhydronorbixin [16] [131]. Dabei standen für den Vergleich mit Naturprodukten nur Siedepunkte und Brechungsindizes zur Verfügung!

Den Durchbruch bei der Synthese von Polyenen brachte die Anwendung der *Acetylen-Chemie*, insbesondere die Addition von Acetylen und von Propargyl-Magnesiumsalzen an ungesättigte Carbonyl-Verbindungen¹⁾. Notwendig war auch die Synthese von Mittelstücken und von modifizierten End-Gruppen (s. *Fig. 47* und *48* [135b]).

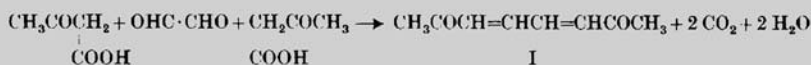
Fig. 47

257. Darstellung und einige Umsetzungen des Octadien-(3,5)-dions-(2,7)

von P. Karrer und C. H. Eugster.

(24. VIII. 49.)

Kürzlich¹⁾ haben wir mitgeteilt, dass sich Glyoxal unter ganz bestimmten Bedingungen mit Acetessigsäure zu Octadien-(3,5)-dion-(2,7) (I) kondensieren lässt:



¹⁾ Frühere Anwendungen, s. [132] und [133] [134] [135a].

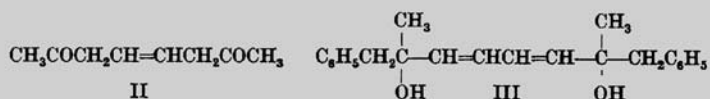


Fig. 48

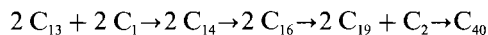
Das erste und dann für eine Weile vielfach verwendete Mittelstück für die Addition von Acetylidien war Oct-4-en-2,7-dion. Seine Verwendung zur ersten Synthese von kristallinem β,β -Carotin erfolgte nach dem Aufbauprinzip



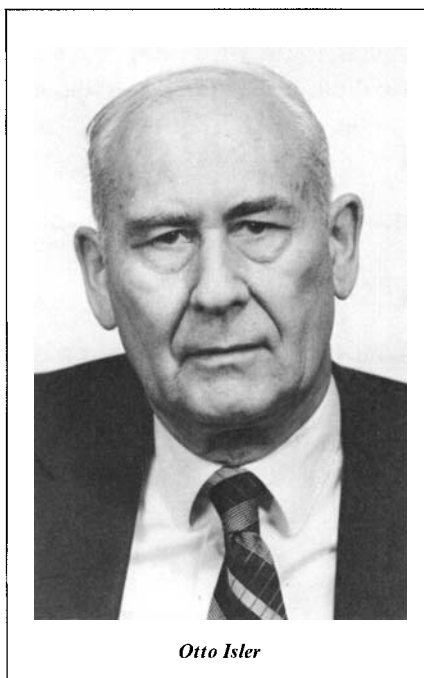
Für Einzelheiten s. Fig. 49 [135c].

Nach demselben Verfahren wurde mit variierten End-Stücken eine Reihe verschiedener Carotinoide hergestellt.

Ein anderes und, wie sich in der Folge zeigte, technisch überlegenes Verfahren geht zurück auf eine Arbeit von *Inhoffen et al.* [136] und wurde von *Isler et al.* zur technischen Reife ausgearbeitet (s. Fig. 50 [136d]). Es benutzt als Aufbau-Schema folgende Schritte:



Ausgangsmaterial ist wieder β -Ionon.



Otto Isler

Fig. 49

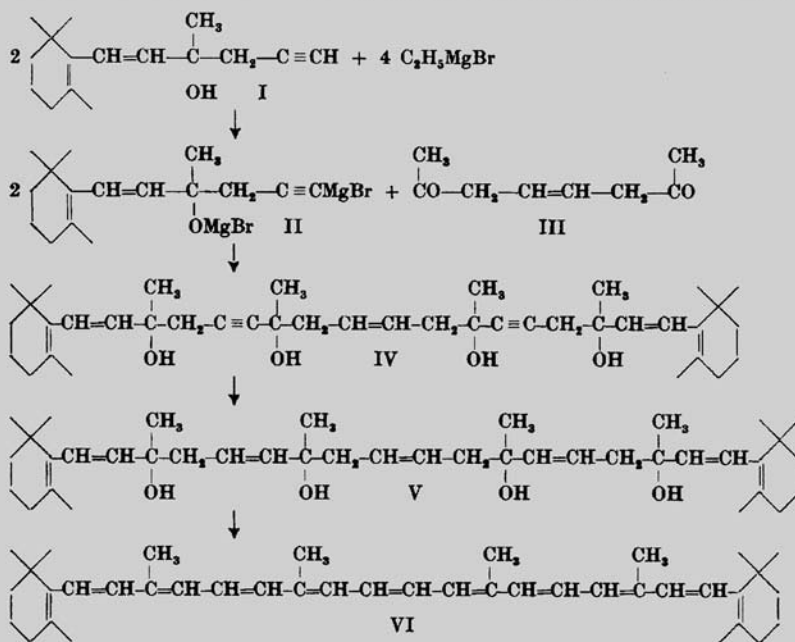
150. Synthese von Carotinoiden II. Totalsynthese des β -Carotins I¹⁾

von P. Karrer und C. H. Eugster.

(17. V. 50.)

Auf dem von uns kürzlich²⁾ vorausgesehenen Weg ist es gelungen, β -Carotin zu synthetisieren.

Die zu der Synthese dienenden Ausgangs- und Zwischenprodukte werden durch die Formeln I—V wiedergegeben. Ausgehend vom [1'1'5'-Trimethyl-c.-hexen-(5')-yl-(6')]-3-methyl-hexen-(1)-in-(5)-ol-(3) (I) haben wir die Magnesiumverbindung II dargestellt und diese mit dem Octen-(4)-dion-(2,7) (III) kondensiert. Dabei entstand das ungesättigte Tetraol IV, das wir nicht in kristallisiertem Zustande isolierten. Es dürfte eine Mischung verschiedener stereoisomerer Formen sein. Nach der chromatographischen Reinigung dieses Tetraols haben wir die in ihm vorhandenen zwei Acetylenbindungen mit



¹⁾ Vorläufige Mitteilung siehe C. r. 230, 1920 (1950).

²⁾ Helv. 33, 444 (1950).

27. Synthesen in der Carotinoid-Reihe.

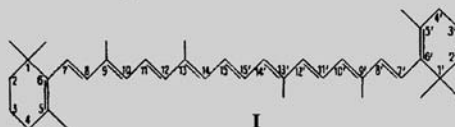
1. Mitteilung¹⁾.

Die technische Synthese von β -Carotin

von O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg und P. Zeller.

(14. XII. 55.)

β -Carotin (I) ist der in der Natur am weitesten verbreitete Fettfarbstoff und stellt für Mensch und Tier die natürliche Quelle für das lebenswichtige Vitamin A dar. Die Gewinnung des Pigmentes in reiner Form aus Carotten, Alfalfa oder rotem Palmöl bietet in technischem Maßstab grosse Schwierigkeiten.



Wir berichten nun über eine Synthese, nach welcher in der Schweiz und in den USA. reines β -Carotin in technischem Maßstab hergestellt wird. Unser Verfahren basiert auf *Inhoffen's*²⁾ β -Carotin-Synthese mit dem Aufbauprinzip $C_{19} + C_2 + C_{19} = C_{40}$. Für den β - C_{19} -Aldehyd wurde eine neue, einfache Synthese gefunden.

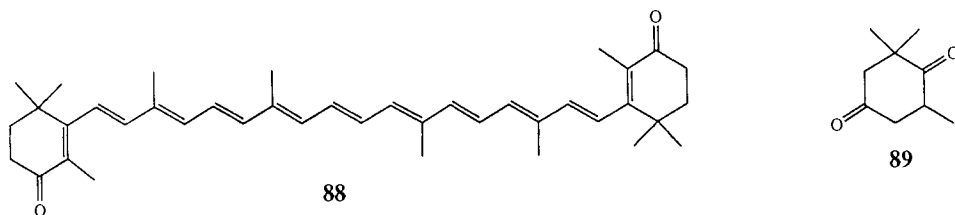
Bemerkenswert sind die angewandten Aufbau-Schritte: Die Verlängerung um eine C_1 -Einheit und die Bildung eines Aldehyds gelang mit einer Glycidester-Kondensation mit nachfolgender Verseifung und Decarboxylierung. Die weitere Verlängerung zu ungesättigten Aldehyden benutzt die Vinyl-ether-Kondensation [136a, b, c]. Dann wurde der C_{19} -Aldehyd mit $BrMg-C\equiv C-MgBr$ zum acetylenischen C_{40} -Carotin kondensiert, partiell hydriert und durch H_2O -Abspaltung in β,β -Carotin übergeführt. Für die partielle Hydrierung stand bereits der hochselektive Hydrierkatalysator von *Lindlar* zur Verfügung (*Fig. 51* [136e]).

57. Ein neuer Katalysator für selektive Hydrierungen

von H. Lindlar.

(3. I. 52.)

β -Carotin war nun so leicht zugänglich geworden, dass es auch als Ausgangsmaterial für Canthaxanthin (**88**) dienen konnte. Dazu wird β -Carotin mit *N*-Bromosuccinimid in den Allyl-Stellungen C(4), C(4') bromiert und nach *Entschel* und *Karrer* [137] solvolysiert, verseift und oxidiert; s. aber auch [138a].



In der Folge wurde auch eine Reihe von Apocarotinoiden hergestellt (s. Fig. 52 [138b]), von denen einige als Lebensmittelfarbstoffe Bedeutung erlangten.

Fig. 52

42. Synthesen in der Carotinoid-Reihe

20. Mitteilung¹⁾

Neue Synthesen von Apocarotinoiden

von U. Schwietler, H. Gutmann, H. Lindlar, R. Marbet, N. Rigassi, R. Rüegg,
S. F. Schaeren und O. Isler

(8. X. 65)

Mit der Verwendung von 2,2,6-Trimethylcyclohexan-1,4-dion (**89**) gelang auch die erste Synthese eines Gemisches von *meso*- und *rac*-Zeaxanthin [139] [140a]. Die erste Anwendung der *Wittig*-Reaktion erfolgte 1957 zur Synthese der Ester des klassischen Crocetins und Bixins (Fig. 53 [140b]). Sie löste dann die älteren Methoden fast vollständig ab. Noch häufiger wird heute allerdings die *Horner*-Modifizierung verwendet.

Fig. 53

139. Synthesen in der Carotinoid-Reihe.

10. Mitteilung¹⁾.

Anwendung der *Wittig*-Reaktion zur Synthese von Estern des Bixins und Crocetins

von O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser und P. Zeller.

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein zum 60. Geburtstag gewidmet.

(29. V. 57.)

Heute stehen im Vordergrund der Aktivität, wie bereits bemerkt wurde, Synthesen von enantiomerenreinen Carotinoiden. Sie sind nicht nur wichtig zur direkten Strukturbestimmung von Naturprodukten, die nur in sehr kleinen Mengen als Isolat zur Verfügung stehen, sondern natürlich auch in allen Fällen, wo grosse Mengen an naturidentischen Carotinoiden zur Verfügung stehen müssen. Die erste Synthese von enantiomerenreinen Carotinoiden wurde, wie bereits in Kap. 14 erwähnt, 1957 ausgeführt [123]. Einen

eigentlichen Aufschwung nahm diese Entwicklung mit dem Entschluss, in der Industrie technische Synthesen von (3*S*,3'*S*)-Zeaxanthin und (3*S*,3'*S*)-Astaxanthin zu entwickeln (s. Kap. 5, 8, 9.2, sowie [23]). Zur eigentlichen Schlüsselverbindung entwickelte sich das (4*R*,6*R*)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon (s. Fig. 54 und 55 [140c]). Diese Verbin-

189. Synthese von optisch aktiven, natürlichen Carotinoiden und strukturell verwandten Naturprodukten. I. Synthese der chiralen Schlüsselverbindung (4*R*,6*R*)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon

von **Hans Georg Wilhelm Leuenberger, Walter Boguth, Erich Widmer und Reinhard Zell**

Zentrale Forschungseinheiten der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel

(28. IV. 76)

Fig. 54

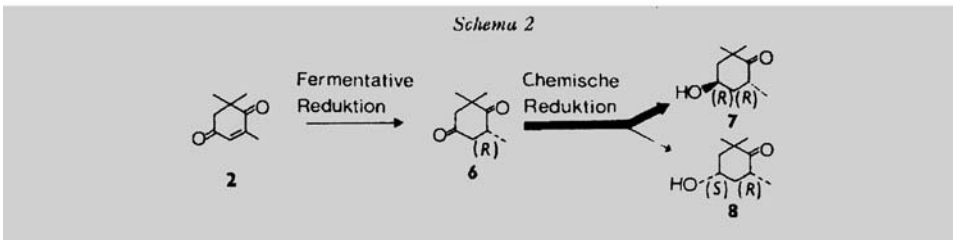


Fig. 55

dung ist in der Folge auch für etliche andere Synthesen von optisch-aktiven Carotinoiden wichtig geworden (s. Fig. 56 [140d]). Die Gewinnung weiterer optisch-aktiver Bausteine durch Pfander *et al.*, s. Kap.9.2. Ein neues optisch-aktives und vielfach verwendbares

153. Synthese von optisch aktiven, natürlichen Carotinoiden und strukturell verwandten Naturprodukten

IV. Synthese von (3*R*,3'*R*,6'*R*)-Lutein

Vorläufige Mitteilung

von **Hans Mayer und August Rüttimann**

Abteilung für Vitamin- und Ernährungsforschung, *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*,
CH-4002 Basel

Herrn Dr. *Otto Isler* zum 70. Geburtstag gewidmet

(4. VI. 80)

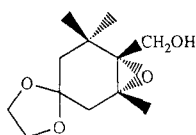
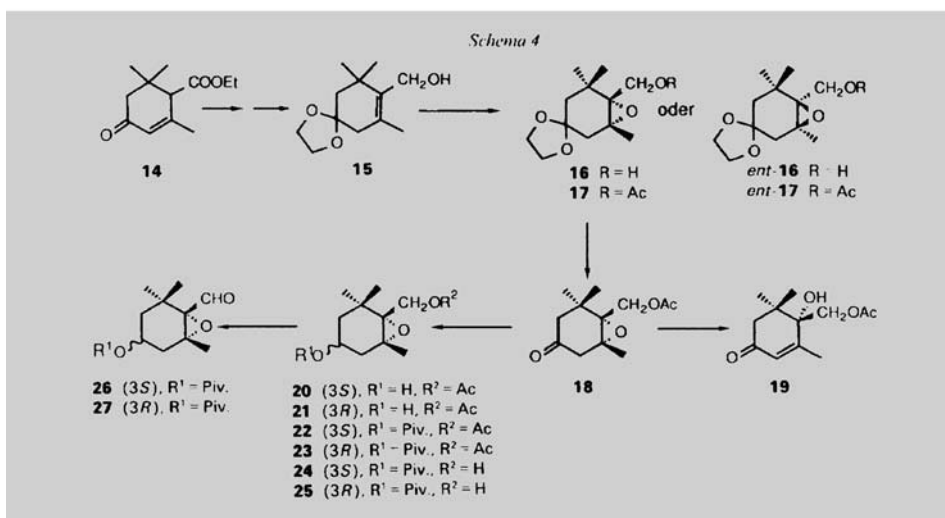
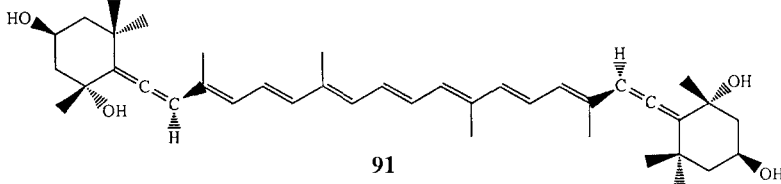
Fig. 56

Synthon wurde in der Verbindung **90** gefunden (s. *Fig. 57* und *58* [141a]). Hier wurde die Chiralität durch die Epoxidierung eines geeigneten, cyclischen Allyl-alkohols nach dem Verfahren von *Sharpless-Katsuki* eingeführt. Die Verbindung **90** war ein geeigneter Baustein zur Synthese von enantiomerenreinem Violaxanthin und zahlreicher seiner Apocarotinoide. Auch liess sich **90** in einigen Schritten in die Allen-Endgruppe umwandeln [141b, c], wodurch Synthesen von Carotinoiden, die solche Allen-Gruppen besitzen, wie das Mimulaxanthin (**91**), erstmals möglich wurde.

Fig. 57



Fig. 58

**90****91**

Damit ist gleichzeitig eine der neuesten Synthesen im Jahrgang 1991 der *HCA* angesprochen, und diese Besprechung soll damit enden.

Wenn ich an die sehr arbeitsintensive Zeit denke, die 1947 meinem Eintritt in Prof. Paul Karrers Privatlabor folgte, während der ich – neben anderem – die Synthese von β,β -Carotin ausarbeitete, und sie mit den methodischen und apparativen Möglichkeiten von heute vergleiche, so wird mir deutlich, wie viele Forscher in den verschiedensten Ländern zu dieser Verbesserung beigetragen haben. Es ist aber auch ebenso deutlich, dass – ein genügend grosses Interesse an Carotinoiden vorausgesetzt – noch viele Verbesserungen nachfolgen werden.

16. Schlusswort. – Der Leser, welcher mir durch die vorangegangenen Kapitel gefolgt ist, wird meiner Auffassung wohl zustimmen, dass die in den *HCA* veröffentlichten Arbeiten zur Chemie der Carotinoide auch ein zuverlässiges Bild für die allgemeine Entwicklung auf diesem Gebiet geben. (Ausnahmen sind ja benannt worden!) Dies trifft in hohem Masse für die klassische Zeit zu, in welcher die Hauptakteure *Karrer*, *Kuhn*, *Heilbron*, *Zechmeister* die Gangart bestimmten. Zwar haben diese Autoren, mit Ausnahme von *Karrer* und dem jungen *Kuhn*, in anderen Zeitschriften publiziert. Trotzdem habe ich versucht, auch auf diese Leistungen hinzuweisen.

Schon während des 2. Weltkrieges zeichnete sich unter dem Einfluss von *Strain* und dem emigrierten *Zechmeister* in den USA eine durchaus eigenständige Entwicklung der Carotinoide-Chemie und -Biochemie ab. Dieser folgte England und manche andere Forschungszentren in anderen Ländern, so dass die Palette der Journale, welche Arbeiten über Carotinoide veröffentlichen, immer bunter geworden ist. Das relative Gewicht der *HCA* ist damit natürlich geringer geworden, doch werden ihre Beiträge zu diesem speziellen Gebiet international immer noch beachtet, nicht zuletzt wegen der aus der industriellen Forschung stammenden Publikationen. Mögen diese der Zeitschrift erhalten bleiben!

Werfen wir nochmals einen Blick zurück in die Zeit vor 1950 – eine entsprechende Betrachtung für die nachfolgenden Jahre ist weniger notwendig, da viele Arbeiten aus der neueren Zeit noch eher präsent sind – und vergegenwärtigen uns, dass *Karrers* hauptsächliche Mitarbeiter fast immer Doktoranden waren. Wenn ich heute ihre Dissertationen oder Arbeitsberichte sowie die daraus entstandenen Publikationen durchblättere, so berührt mich tief zu erkennen, mit welcher Energie, mit welchem Enthusiasmus viele von ihnen ihre schwierigen Aufgaben angepackt und oft auch gelöst haben. Etliche dieser Mitarbeiter wären durchaus für eine akademische Laufbahn prädestiniert gewesen, doch hat kein einziger diese Möglichkeit ergriffen. Es wäre wohl verfehlt, hier auf die Gründe für dieses Verhalten näher einzugehen. Auch ist kaum einer davon in seiner späteren Tätigkeit Carotinoide-Chemiker geworden.

Von den Postdoktoranden, die von einer fremden Hochschule an die Universität Zürich kamen und später selber Professoren wurden, seien genannt¹²⁾: *Werner Emanuel Bachmann* (13.11.1901–22.3.1951), ein in den USA geborenen Auslandschweizer, kam mit einem *Rockefeller*-Stipendium nach Zürich [26]. Er wurde später an der University of Michigan für seine ersten Synthesen von Stereoid-Hormonen berühmt, sowie *Georg Wald*, der in Zürich erstmals Vitamin A aus der Retina isoliert hat [142], später das

¹²⁾ Da ich über die Lebensumstände anderer, vor allem auch japanischer Postdoktoranden nicht unterrichtet bin, müssen diese unerwähnt bleiben.

(11Z)-Retinal als Konjugationspartner von Opsin identifizierte (s. Kap. 6) und für seine Untersuchungen über den Sehvorgang den Nobelpreis erhielt.

Mit der Erwähnung der Mitarbeiter ist nun auch eine andere Seite der Carotinoid-Forschung in der klassischen Zeit angesprochen, denn durch die zahlreichen, gut ausgebildeten und motivierten Teilnehmer an der Forschung erhielt sie eine vielseitige Ausstrahlung, die man allzuleicht übersieht, wenn man nur die Namen der Hauptakteure zitiert.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Kuhn, F. L'Orsa, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, 64, 1732.
 [2] P. Karrer, H. Salomon, *Helv. Chim. Acta* **1928**, 11, 513.
 [3] P. Karrer, H. Salomon, *Helv. Chim. Acta* **1928**, 11, 711.
 [4] R. Kuhn, A. Winterstein, W. Wiegand, *Helv. Chim. Acta* **1928**, 11, 716.
 [5] R. Kuhn, A. Winterstein, *Helv. Chim. Acta* **1928**, 11, 427.
 [6] L. Zechmeister, L. v. Cholnoky, V. Vrabély, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1928**, 61, 566.
 [7] R. Pummerer, L. Rebmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1928**, 61, 1099.
 [8] C. Liebermann, G. Mühle, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, 48, 1653.
 [9] J. Herzig, F. Faltis, *Liebigs Ann. Chem.* **1923**, 431, 40.
 [10] J. F. B. van Hasselt, *Chem. Weekblad* **1909**, 6, 480; *Recl. Trav. Chim. Pay-Bas* **1911**, 30, 1; *ibid.* **1914**, 33, 192.
 [11] J. Herzig, F. Faltis, *Monatsh. Chem.* **1914**, 35, 997.
 [12] R. Willstätter, W. Mieg, *Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 355, 19.
 [13] P. Karrer, A. Helfenstein, R. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1928**, 11, 1201.
 [14] F. G. Fischer, K. Löwenberg, *Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 464, 69.
 [15] R. Kuhn, A. Winterstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1932**, 65, 646.
 [16] P. Karrer, P. Benz, R. Morf, H. Raudnitz, M. Stoll, T. Takahashi, *Helv. Chim. Acta* **1932**, 15, 1218, 1399.
 [17] R. Kuhn, A. Winterstein, *Helv. Chim. Acta* **1928**, 11, 87, 116, 123, 144, 427; *ibid.* **1929**, 12, 493, 899; K. W. Hausser, R. Kuhn, A. Smakula, *Z. Phys. Chem. B*, **1935**, 29, 363, 371, 378, 384, 391, 417, 657.
 [18] W. König, *Z. Angew. Chem.* **1925**, 38, 743.
 [19] P. Karrer, K. Miki, *Helv. Chim. Acta* **1929**, 12, 985; R. Kuhn, Yu Wang, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1939**, 72, 871.
 [20] Hp. Pfänder, F. Wittwer, *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 1608, 2233; *ibid.* **1979**, 62, 1944; M. Rychener, P. Bigler, Hp. Pfänder, *ibid.* **1984**, 67, 386.
 [21] R. Kuhn, A. Winterstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1934**, 67, 344.
 [22] R. Buchecker, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 1121.
 [23] H. Mayer, *Pure Appl. Chem.* **1979**, 51, 535; H. Mayer, J.-M. Santer, *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 1463.
 [24] C. H. Eugster, H. Hürlimann, H. J. Leuenberger, *Helv. Chim. Acta* **1969**, 52, 806; J. S. Tandon, S. B. Katti, P. Rüedi, C. H. Eugster, *ibid.* **1979**, 62, 2706.
 [25] O. Isler, H. Gutmann, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* **1956**, 39, 463.
 [26] a) P. Karrer, A. Helfenstein, H. Wehri, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1930**, 13, 1084; b) P. Karrer, W. E. Bachmann, *ibid.* **1929**, 12, 285; c) P. Karrer, A. Helfenstein, B. Pieper, A. Wettstein, *ibid.* **1931**, 14, 435.
 [27] a) I. M. Heilbron, W. M. Owens, J. A. Simpson, *J. Chem. Soc.* **1929**, 873, 883; b) P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1960**, 43, 885.
 [28] R. Pummerer, L. Rebmann, W. Reindel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, 64, 492.
 [29] R. Kuhn, A. Deutsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, 66, 883.
 [30] W. Grassmann, *Jahrb. Bayerisch. Akad. Wiss. München* **1969**, 231.
 [31] a) P. Karrer, A. Helfenstein, R. Widmer, T. B. van Itallie, *Helv. Chim. Acta* **1929**, 12, 714; b) P. Karrer, T. Takahashi, *ibid.* **1933**, 16, 287; c) M. S. Barber, A. Hardisson, L. M. Jackman, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1961**, 1625.
 [32] M. S. Tswett, *Ber. Dtsch. Bot. Ges.* **1906**, 24, 316, 384; *ibid.* **1908**, 26, 1352; V. G. Berezkin, Ed., 'Selected Works of Mikhail Semenovich Tswett in Chromatographic Adsorption Analysis', Ellis Horwood, Simon & Schuster International Group, Hemstead, England 1990.

- [33] R. Kuhn, E. Lederer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, *64*, 1349.
- [34] R. Kuhn, H. Brockmann, *Z. Physiol. Chem.* **1931**, *200*, 255.
- [35] R. Kuhn, H. Brockmann, *Z. Physiol. Chem.* **1932**, *206*, 41; L. Zechmeister, L. v. Chohnoky, *Liebigs Ann. Chem.* **1934**, *509*, 269; L. Zechmeister, L. v. Chohnoky, 'Die Chromatographische Adsorptionsmethode', Springer, Wien, 1937.
- [36] P. Karrer, O. Walker, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 641.
- [37] H. H. Strain, *J. Biol. Chem.* **1934**, *105*, 523.
- [38] P. Karrer, R. Morf, O. Walker, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 975.
- [39] a) P. Karrer, A. Zubrys, R. Morf, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 977; b) P. Karrer, H. Wehrli, A. Helfenstein, *ibid.* **1939**, *13*, 268.
- [40] T. W. Goodwin, M. M. Taha, *Biochem. J.* **1950**, *47*, 244; *ibid.* **1951**, *48*, 513.
- [41] P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 2160.
- [42] T. W. Goodwin, 'The Comparative Biochemistry of the Carotenoids', Chapman & Hall Ltd., London, **1954**, S. 4.
- [43] P. Karrer, H. Salomon, H. Wehrli, *Helv. Chim. Acta* **1929**, *12*, 790.
- [44] R. Kuhn, A. Winterstein, E. Lederer, *Z. Physiol. Chem.* **1931**, *197*, 141.
- [45] a) P. Karrer, H. Salomon, H. Wehrli, *Helv. Chim. Acta* **1927**, *12*, 790; b) R. Kuhn, W. Wiegand, *ibid.* **1929**, *12*, 499.
- [46] R. Kuhn, A. Winterstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1932**, *65*, 1873; *ibid.* **1933**, *66*, 429; R. Kuhn, A. Winterstein, *ibid.* **1930**, *63*, 1489.
- [47] a) P. Karrer, H. Wehrli, A. Helfenstein, *Helv. Chim. Acta* **1930**, *13*, 268, 1095; b) P. Karrer, A. Helfenstein, H. Wehrli, B. Pieper, R. Morf, *ibid.* **1931**, *14*, 614; c) P. Karrer, R. Morf, E. v. Krauss, A. Zubrys, *ibid.* **1932**, *15*, 490.
- [48] a) A. Rüttimann, H. Mayer, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1456; b) M. Soukup, E. Widmer, Th. Lukáč, *ibid.* **1990**, *73*, 868.
- [49] a) P. Karrer, R. Morf, K. Schöpp, *Helv. Chim. Acta* **1931**, *14*, 1036; b) *ibid.* **1931**, *14*, 1431; c) P. Karrer, B. v. Euler, H. v. Euler, *Svensk. Vet. Akad. Arkiv Kemi* **1928**, *10*, No 2; d) B. v. Euler, H. v. Euler, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1929**, *12*, 278.
- [50] H. Steenbock, *Science* **1919**, *50*, 352; H. Steenbock, Bontwell, *J. Biol. Chem.* **1920**, *41*, 81; H. Steenbock, Mariana T. Sell, E. M. Nelson, Mary V. Buell, *Proc. Am. Soc. Biol. Chemists*, Chicago, Dez. 1920, *J. Biol. Chem.* **1921**, Proc. XXXII.
- [51] a) O. Isler, W. Huber, A. Ronco, M. Kofler, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1911; b) P. Karrer, A. Geiger, E. Bretscher, *ibid.* **1941**, *24*, E161; c) P. Karrer, E. Bretscher, *ibid.* **1943**, *26*, 1758.
- [52] A. E. Gillam, I. M. Heibron, W. E. Jones, E. Lederer, *Biochem. J.* **1938**, *32*, 405.
- [53] E. LeB. Grey, *J. Biol. Chem.* **1939**, *131*, 317; E. LeB. Grey, J. D. Cawley, *ibid.* **1940**, *134*, 397.
- [54] U. Schwieter, G. Saucy, M. Montavon, C. v. Planta, R. Rüegg, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 517.
- [55] K. Vogt, *Z. Naturforsch., C* **1984**, *39*, 196.
- [56] H. Mayer, J.-M. Santer, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1467.
- [57] T. H. Goldsmith, J. S. Collins, S. Licht, *Vision Res.* **1984**, *24*, 1661.
- [58] A. E. Gillam, M. S. El Ridi, *Nature (London)* **1935**, *136*, 914; *Biochem. J.* **1936**, *30*, 1735; A. E. Gillam, M. S. El Ridi, S. K. Kon, *ibid.* **1937**, *31*, 1605; G. P. Carter, *ibid.* **1939**, *32*, 1305.
- [59] L. Zechmeister, P. Tuzson, *Nature (London)* **1938**, *141*, 249; *Biochem. J.* **1938**, *32*, 1305; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1939**, *72*, 1340.
- [60] L. Zechmeister, 'Cis-Trans Isomeric Carotenoids, Vitamin A and Arylpolyenes', Springer, Wien, 1962.
- [61] L. Pauling in Zechmeister, Ed. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1939**, *3*, 203.
- [62] a) P. Karrer, U. Solmssen, *Helv. Chim. Acta* **1937**, *20*, 1396; b) P. Karrer, R. Schwyzer, A. Neuwirth, *ibid.* **1948**, *31*, 1210; c) L. Pauling, *ibid.* **1949**, *32*, 2241.
- [63] a) J. A. Elvidge, R. P. Linstead, P. Sims, *J. Chem. Soc.* **1951**, 3398; b) P. Brassard, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 262; c) C. H. Eugster, C. F. Garbers, P. Karrer, *ibid.* **1953**, *36*, 1378.
- [64] W. Oroshnik, G. Karmas, A. D. Mebane, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 295; C. F. Garbers, C. H. Eugster, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 1850; *ibid.* **1953**, *36*, 562; C. F. Garbers, P. Karrer, *ibid.* **1953**, *36*, 828.
- [65] O. Isler, L. H. Chopard-dit-Jean, M. Montavon, R. Rüegg, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1256.
- [66] P. K. Brown, G. Wald, *J. Biol. Chem.* **1956**, *222*, 865.
- [67] R. A. Morton, G. A. J. Pitt, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* (Ed. Zechmeister) **1957**, *14*, 244.
- [68] A. L. LeRosen, L. Zechmeister, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1075.
- [69] J. M. Clough, P. Pattenden, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 616; G. Englert, B. Brown, G. P. Moss, *ibid.* **1979**, 545; G. Englert, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1497.

- [70] R. Kuhn, E. Lederer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, *66*, 488.
- [71] E. Lederer, 'Les Caroténoides des Animaux', Hermann, Paris, 1935.
- [72] a) P. Karrer, F. Benz, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 412; b) P. Karrer, Lotte Loewe, *ibid.* **1934**, *17*, 745; c) P. Karrer, H. Hübner, *ibid.* **1936**, *19*, 479; d) P. Karrer, L. Loewe, H. Hübner, *ibid.* **1935**, *18*, 96.
- [73] R. Kuhn, N. A. Sörensen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1938**, *71*, 1879.
- [74] A. G. Andrewes, G. Borch, S. Liaaen-Jensen, G. Snatzke, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1974**, *28*, 730; A. Veerman, G. Borch, R. Pedersen, S. Liaaen-Jensen, *ibid.* **1975**, *29*, 525.
- [75] A. G. Andrewes, M. P. Starr, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1009.
- [76] a) H. Rønneberg, B. Rennstrøm, K. Aareskjold, S. Liaaen-Jensen, M. Vecchi, F. J. Leuenberger, R. K. Müller, H. Mayer, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 711; b) M. Vecchi, R. K. Müller, *J. High Resol. Chromatogr., Chromatogr. Commun.* **1972**, *2*, 195; c) E. Widmer, R. Zell, E. A. Broger, Y. Cramer, H. P. Wagner, J. Dinkel, M. Schlageter, T. Lukáč, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2436.
- [77] P. Karrer, U. Solmssen, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 25; *ibid.* **1935**, *18*, 1306.
- [78] P. Karrer, U. Solmssen, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, 3, 1019; P. Karrer, U. Solmssen, H. Koenig, *ibid.* **1938**, *21*, 454; P. Karrer, H. Koenig, *ibid.* **1940**, *23*, 460.
- [79] C. B. van Niel, J. H. C. Smith, *Arch. Mikrobiol.* **1935**, *6*, 219; A. Polgár, C. B. van Niel, L. Zechmeister, *Arch. Biochem.* **1944**, *5*, 243.
- [80] S. Liaaen-Jensen, *Acta Chem. Scand.* **1959**, *13*, 381.
- [81] M. S. Barber, L. M. Jackman, B. C. L. Weedon, *Proc. Chem. Soc. (London)* **1959**, 96.
- [82] S. Liaaen-Jensen, A. Jensen, 'Recent Progress in Carotenoid Chemistry', in 'Progress in the Chemistry of Fats and other Lipids', Ed. R. T. Holman, Pergamon Press Ltd., London, 1965, Vol. 8, S. 161/162.
- [83] J. A. Bonner, A. Sandoval, Y. W. Tang, L. Zechmeister, *Arch. Biochem.* **1946**, *10*, 113; F. Haxo, *ibid.* **1949**, *20*, 400; L. Zechmeister, B. K. Koe, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2923.
- [84] A. J. Aasen, S. Liaaen-Jensen, *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 2185; G. W. Francis, S. Liaaen-Jensen, *ibid.* **1970**, *24*, 2705.
- [85] R. Cogdell, 'The Function of Pigments in Chloroplasts', in 'Plant Pigments', Ed. T. W. Goodwin, Academic Press, London, 1988.
- [86] J. Deisenhofer, O. Epp, K. Miki, R. Huber, H. Michel, *Nature (London)* **1985**, *318*, 618.
- [87] S. Liaaen-Jensen, *Experientia* **1970**, *26*, 697.
- [88] P. Karrer, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 28, 1805; P. Karrer, C. H. Eugster, M. Faust, *ibid.* **1951**, *34*, 823.
- [89] a) H. Wolleb, Hp. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 646; b) M. Gerspacher, Hp. Pfander, *ibid.* **1989**, *72*, 151; c) Hp. Pfander, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 23; d) 'Carotenoids, Chemistry and Biology', Ed. N. I. Krinsky, M. M. Mathews-Roth und R. F. Taylor, Plenum Press, New York, 1989, S. 125; e) A. Kramer, Hp. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 21; f) J.-P. Wolf, Hp. Pfander, *ibid.* **1986**, *69*, 62; g) H. Wolleb, Hp. Pfander, *ibid.* **1986**, *69*, 1505; h) A. Milon, G. Wolff, G. Ourisson, Y. Nakatani, *ibid.* **1986**, *69*, 12.
- [90] R. Kuhn, A. Winterstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, *64*, 326.
- [91] P. Karrer, R. Morf, *Helv. Chim. Acta* **1931**, *14*, 1044; P. Karrer, A. Zubrys, R. Morf, *ibid.* **1933**, *16*, 977; P. Karrer, U. Solmssen, *ibid.* **1936**, *19*, 1024.
- [92] R. Kuhn, H. Brockmann, *Z. Physiol. Chem.* **1932**, *213*, 192.
- [93] P. Karrer, J. Rutschmann, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1684.
- [94] a) P. Karrer, E. Jucker, *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 300; b) *ibid.* **1946**, *29*, 1539; c) P. Karrer, E. Krause-Voith, *ibid.* **1947**, *30*, 1772.
- [95] R. Buchecker, S. Liaaen-Jensen, C. H. Eugster, *Phytochemistry* **1975**, *14*, 797.
- [96] H. Cadosch, U. Vögeli, P. Rüedi, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 783; W. Eschenmoser, E. Märki-Fischer, C. H. Eugster, *ibid.* **1984**, *67*, 170; E. Märki-Fischer, R. Buchecker, C. H. Eugster, *ibid.* **1984**, *67*, 461, 2143; M. Acemoglu, C. H. Eugster, *ibid.* **1984**, *67*, 471; M. Acemoglu, P. Uebelhart, M. Rey, C. H. Eugster, *ibid.* **1988**, *71*, 931.
- [97] a) M. Acemoglu, P. Uebelhart, M. Rey, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 831; b) A. Ben-Aziz, G. Britton, T. W. Goodwin, *Phytochemistry* **1973**, *12*, 2759.
- [98] a) D. Berset, Hp. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 964; b) M. Kamber, Hp. Pfander, K. Noack, *ibid.* **1984**, *67*, 968; c) S. Gut, H. Wolleb, Hp. Pfander, *ibid.* **1989**, *72*, 496.
- [99] P. Karrer, A. Oswald, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 1303.
- [100] L. Zechmeister, L. v. Cholnoky, *Liebigs Ann. Chem.* **1927**, *454*, 54.

- [101] a) P. Karrer, H. Hübner, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, 474; b) P. Karrer, E. Jucker, *ibid.* **1945**, *28*, 1145, 1588; c) R. Entschel, P. Karrer, *ibid.* **1960**, *43*, 89; d) H. Faigle, P. Karrer, *ibid.* **1961**, *44*, 1257, 1904; e) J. W. Faigle, H. Müller, W. v. Philipsborn, P. Karrer, *ibid.* **1964**, *47*, 741.
- [102] L. Zechmeister, L. v. Cholnoky, *Liebigs Ann. Chem.* **1935**, *516*, 30; *ibid.* **1937**, *530*, 291.
- [103] M. S. Barber, L. M. Jackman, C. K. Warren, B. C. L. Weedon, *Proc. Chem. Soc.* **1960**, 19; *J. Chem. Soc.* **1961**, 4019.
- [104] L. Cholnoky, J. Szabolcs, *Experientia* **1960**, *16*, 483.
- [105] R. D. G. Cooper, L. M. Jackman, B. C. L. Weedon, *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 215.
- [106] a) A. Rüttimann, G. Englert, H. Meyer, G. P. Moss, B. S. Weedon, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1939; b) P. Karrer, H. Kramer, *ibid.* **1944**, *27*, 1301.
- [107] G. Turian, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 13, 1303, 1988; *ibid.* **1951**, *34*, 917, 1060; *ibid.* **1953**, *36*, 937.
- [108] a) E. C. Grob, R. Bütler, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1908; b) *ibid.* **1955**, *38*, 737, 1313, 1657; c) *ibid.* **1956**, *39*, 168, 1975.
- [109] H. H. Strain, *J. Biol. Chem.* **1939**, *127*, 191; H. H. Strain, W. M. Manning, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2258; H. A. Nash, F. W. Quackenbush, J. W. Porter, *ibid.* **1948**, *70*, 3613.
- [110] L. Zechmeister, A. Polgar, *Science* **1944**, *100*, 317; L. Zechmeister, A. Sandoval, *Arch. Biochem.* **1945**, *8*, 425; *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 197; L. Zechmeister, *Experientia* **1954**, *10*, 1; B. K. Koe, L. Zechmeister, *Arch. Biochem. Biophys.* **1953**, *46*, 100; W. J. Rabourn, Abstr. 132nd Meeting, *Am. Chem. Soc.* **1957**, 88C.
- [111] J. W. Porter, F. P. Zscheile, *Arch. Biochem.* **1946**, *10*, 547; W. J. Rabourn, F. W. Quackenbush, *Arch. Biochem. Biophys.* **1956**, *61*, 111; F. B. Jungalawa, J. W. Porter, *ibid.* **1965**, *110*, 291.
- [112] P. Karrer, U. Solmssen, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 1306.
- [113] J. W. Porter, R. E. Lincoln, *Arch. Biochem.* **1950**, *27*, 390.
- [114] T. W. Goodwin, 'The Biochemistry of the Carotenoids', Chapman and Hall, London, 1980, Vol. 1.
- [115] P. Karrer, E. Jucker, 'Carotinoide', Birkhäuser, Basel, 1948, S. 11.
- [116] E. C. Grob, A. Boschetti, *Chimia* **1962**, *16*, 15.
- [117] E. Nusbaum-Cassau, J. Villoutreix, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1965**, *260*, 1013.
- [118] U. Schwieter, H. R. Bolliger, L. H. Chopard-dit-Jean, G. Englert, M. Kofler, A. König, C. v. Planta, R. Rüegg, W. Vetter, O. Isler, *Chimia* **1965**, *19*, 294; U. Schwieter, G. Englert, N. Rigassi, W. Vetter, *Pure Appl. Chem.* **1969**, *20*, 365; C. R. Enzell, *ibid.* **1969**, *20*, 497; G. Englert, 'Carotenoid Chemistry and Biochemistry', Ed. G. Britton und T. W. Goodwin, Pergamon Press, London, 1982, S. 107; G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.* **1976**, *47*, 97; G. Englert, *ibid.* **1985**, *57*, 801.
- [119] R. Kuhn, H. Brockmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1934**, *67*, 596.
- [120] H. P. Märki, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1257.
- [121] T. E. Deville, M. B. Hursthouse, S. W. Russel, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 754, 1311.
- [122] L. Bartlett, W. Klyne, W. P. Mose, P. M. Scopes, G. Galasko, A. K. Mallams, B. C. L. Weedon, J. Szabolcs, Gy. Tóth, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2527.
- [123] Ch. Tschärner, C. H. Eugster, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1676; *ibid.* **1958**, *41*, 32.
- [124] a) C. H. Eugster, R. Buchecker, Ch. Tschärner, G. Uhde, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1729; b) R. Buchecker, R. Egli, H. Regel-Wild, Ch. Tschärner, C. H. Eugster, G. Uhde, G. Ohloff, *ibid.* **1973**, *56*, 2548.
- [125] R. Buchecker, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 327.
- [126] a) C. H. Eugster, *Angew. Chem.* **1970**, 259; b) R. Buchecker, P. Hamm, C. H. Eugster, *Chimia* **1971**, *25*, 192; c) *ibid.* **1972**, *26*, 134; d) R. Buchecker, P. Hamm, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *54*, 631; e) K. Noack, A. J. Thomson, *ibid.* **1979**, *62*, 1902; f) V. Sturzenegger, R. Buchecker, G. Wagnière, *ibid.* **1980**, *63*, 1074.
- [127] a) R. K. Müller, H. Mayer, K. Noack, J. J. Daly, J. D. Tauber, S. Liaaen-Jensen, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2881; b) P.-A. Bütikofer, C. H. Eugster, *ibid.* **1983**, *66*, 1148; c) E. Märki-Fischer, P.-A. Bütikofer, R. Buchecker, C. H. Eugster, *ibid.* **1983**, *66*, 1175.
- [128] W. Eschenmoser, P. Uebelhart, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 82.
- [129] W. Eschenmoser, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1722.
- [130] P. Karrer, R. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1928**, *11*, 751.
- [131] P. Karrer, F. Benz, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 297.
- [132] R. Kuhn, K. Wallenfels, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1938**, *71*, 1889.
- [133] W. Reppe, *Experientia* **1949**, *5*, 93.

- [134] E. R. H. Jones, J. T. McCombie, *J. Chem. Soc.* **1943**, 261; I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, J. T. McCombie, *ibid.* **1944**, 134; I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, R. N. Lacey, J. T. McCombie, R. Raphael, *ibid.* **1945**, 77; I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *ibid.* **1945**, 81; I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, J. T. McCombie, B. C. L. Weedon, *ibid.* **1945**, 90; I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, D. G. Lewis, B. C. L. Weedon, *ibid.* **1949**, 2023; G. W. H. Cheeseman, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, F. Sondheimer, B. C. L. Weedon, *ibid.* **1949**, 2031.
- [135] a) R. A. Raphael, 'Acetylenic Compounds in Organic Synthesis', Butterworth's Scientific Publications, London, 1955; b) P. Karrer, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 1934; c) P. Karrer, C. H. Eugster, *ibid.* **1950**, 33, 1172.
- [136] a) M. Müller-Cunradi, K. Pieroh, U. S. Pat. 2165962; *Chem. Abstr.* **1939**, 33, 8210; b) R. I. Hoaglin, D. H. Hirsch, *J. Amer. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3468; c) S. M. Makin, *Pure Appl. Chem.* **1976**, 47, 97; d) O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* **1956**, 39, 249; e) H. Lindlar, *ibid.* **1952**, 35, 446.
- [137] R. Entschel, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1958**, 41, 402, 983.
- [138] a) P. Zeller, F. Bader, H. Lindlar, M. Montavon, P. Müller, R. Rüegg, G. Ryser, G. Saucy, S. F. Schaeren, U. Schwieter, K. Stricker, R. Tamm, P. Zürcher, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1959**, 42, 841; b) U. Schwieter, H. Gutman, H. Lindlar, R. Marbet, N. Rigassi, R. Rüegg, S. F. Schaeren, O. Isler, *ibid.* **1966**, 49, 369.
- [139] O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, G. Saucy, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* **1956**, 39, 2041.
- [140] a) J. D. Surmatis, A. Walser, J. Gibas, U. Schwieter, R. Thommen, *Helv. Chim. Acta* **1970**, 53, 974; b) O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser, P. Zeller, *ibid.* **1957**, 40, 1242; c) H. G. W. Leuenberger, W. Boguth, E. Widmer, R. Zell, *ibid.* **1976**, 59, 1832; d) H. Mayer, A. Rüttimann, *ibid.* **1980**, 63, 1451.
- [141] a) M. Acemoglu, P. Uebelhart, M. Rey, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 931; b) A. Baumeler, W. Brade, A. Haag, C. H. Eugster, *ibid.* **1990**, 73, 700; c) A. Baumeler, C. H. Eugster, *ibid.* **1991**, 74, 469.
- [142] G. Wald, *Nature (London)* **1933**, 132, 316.