

1. Die *Helvetica Chimica Acta* und die Vitamine

von Andor Fürst, Georg Brubacher, Werner Meier und August Rüttimann*

F. Hoffmann-La Roche AG, CH-4002 Basel

1. Einleitung. – In dieser Rückschau wird eine Auswahl aus über 1000 Veröffentlichungen früherer Jahrgänge der *Helvetica Chimica Acta* (*HCA*) betrachtet, unter Beibehaltung der üblichen Einteilung in wasser- und fettlösliche Vitamine. Es wird auch auf Einflüsse hingewiesen, welche die Vitamin-Forschung auf andere Arbeitsgebiete ausgeübt hat, soweit diese aus den *HCA* ersichtlich sind.

Auf Schwierigkeiten einer Definition der Vitamine hat bereits 1936 *Leopold Ruzicka* – kein Vitaminforscher! – in einem Vortrag, dessen Text in den *HCA* erschienen ist (*Fig. 1*) [1], hingewiesen.

Ein Merkmal bei den Vitaminen und Hormonen ist aber doch auffallend: die geringe Quantität, die in der Regel genügt zur Ausübung der wichtigen physiologischen Funktion. Allerdings kann auch dieses Quantitätsprinzip nicht streng definiert werden, da z. B. die von einem Organismus benötigten Mengen Vitamin C der Grössenordnung nach ungefähr gleichkommen können der zur Aufrechterhaltung des Lebens notwendigen Mengen gewisser Aminosäuren. Umgekehrt sind nicht einmal alle Säugetiere auf Vitamin C angewiesen. Will man also die Bezeichnung Vitamine und Hormone beibehalten, so sind dafür vor allem Zweckmässigkeits- und systematische Gründe massgebend.

Zürich, Laboratorium für organische Chemie
an der Eidg. Techn. Hochschule.

Fig. 1

Unter den Forscherpersönlichkeiten, die Marksteine gesetzt haben – ungezählte Mitarbeiter haben die Voraussetzungen dafür geschaffen! – ist in erster Linie *Paul Karrer* [2]



Karrer-Medaille

Fig. 2

- Über konjugierte Doppelbindungen V²).
Bemerkungen zur Konstitution des Carotins und des Bixins
von Richard Kuhn und Alfred Winterstein.
(17. III. 28.)
- Zur Kenntnis hochkonzentrierter Vitamin-A-Präparate
von H. v. Euler und P. Karrer.
(27. VIII. 31.)
- Die Synthese der d-Ascorbinsäure (d-Form des C-Vitamins)
(Vorläufige Mitteilung)
von T. Relehnstein, A. Grüssner und R. Oppenauer.
(5. IV. 33.)
53. The Primary Product of the Synthesis of Ascorbic
Acid and its Analogues.
Observations complementary to the preceding paper,
by W. N. Haworth and E. L. Hirst.
(24. II. 34.)
128. Flavinphosphorsäure aus Leber
von H. Theorell, P. Karrer, K. Schöpp und P. Frei.
(29. VI. 35.)
- Pyridin, der wasserstoffübertragende Bestandteil
von Gärungsfermenten
von Otto Warburg und Walter Christian.
(18. VII. 36.)
132. Neuere Untersuchungen über die Reaktionskette
der alkoholischen Gärung²)
von O. Meyerhof.
(8. VII. 35.)
40. Isolierung des Vitamins K in hochgereinigter Form¹)
von H. Dam, A. Geiger, J. Glavind, P. Karrer, W. Karrer, E. Rothschild
und H. Salomon.
(31. I. 39.)

1. Die Isolierung von (-)- β -Methoxy-adipinsäure aus den Oxydationsprodukten von Calciferol-methyläther

von Sune Bergström.

(28. X. 48.)

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

von Linus Pauling.

(16. VI. 49.)

35. Stereochemie der enzymatischen Carboxylierung von (2*R*)-2-³H-Propionyl-Coenzym A

von D. Arigoni, F. Lynen und J. Rétey¹⁾

(8. X. 65)

75. The Crystal and Molecular Structure of rac-15-Cyano-1,2,2,7,7,12,12-heptamethyl Corrin Hydrochloride, Metal Free Corrin

by Eric D. Edmond* and Dorothy Crowfoot-Hodgkin

Laboratory of Chemical Crystallography, Oxford (England)

(5. XII. 74)

221. A Model for Nicotinamide-Tryptophane Charge-Transfer Interactions: the Complexation of Nicotinamide-Ammonium Salts by a Macrocyclic Receptor Molecule Bearing Tryptophane Side Chains

by Jean-Paul Behr and Jean-Marie Lehn

Institut Le Bel, Université Louis Pasteur, 4, rue Blaise-Pascal, F-67000 Strasbourg¹⁾

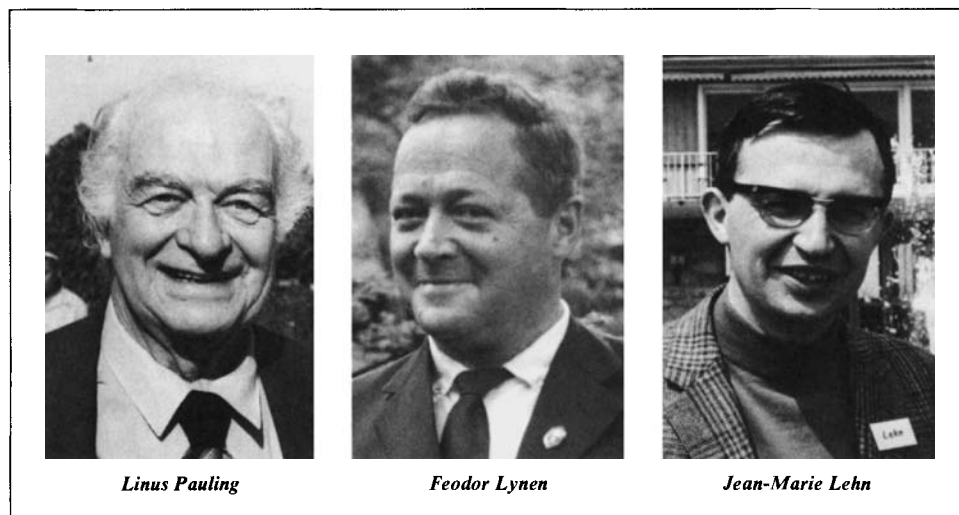
(11. VI. 80)

Fig. 2
(Forts.)

zu nennen, der in den Jahren 1927–1965 mehr als 600 einschlägige Arbeiten¹⁾ allein in den *HCA* veröffentlicht hat.

Als weitere Pioniere ragen hervor: *Tadeus Reichstein*²⁾, der mit seiner Synthese der Ascorbinsäure die Epoche der industriellen Vitamin-Produktion eingeläutet hat. *Otto Isler*³⁾, ein führender Industriechemiker, hat mit technifizierbaren Synthesen von fettlöslichen Vitaminen und Carotinoiden Aufmerksamkeit erregt.

Bemerkenswert ist, dass ausser *Karrer* und *Reichstein* noch zwölf weitere Nobelpreisträger die *HCA* mit Beiträgen über Vitamine oder damit eng verbundenen Themen geehrt haben: *Sune Bergström*, *Dorothy Crowfoot-Hodgkin*, *H. Dam*, *H. v. Euler*, *W.N. Haworth*, *Richard Kuhn*, *Jean-Marie Lehn*, *F. Lynen*, *O. Meyerhof*, *Linus Pauling*, *H. Theorell*, *Otto Warburg* (Fig. 2). Wir werden *Vladimir Prelog* mit einem Beitrag beim Vitamin B₁₂ antreffen, wobei er jedoch nicht als Autor figuriert.



Linus Pauling

Feodor Lynen

Jean-Marie Lehn

Aufgenommen von *Vladimir Prelog*

Kurz hingewiesen sei noch auf die gesundheitliche und wirtschaftliche Bedeutung der Vitamine. Sie widerspiegelt sich u. a. im 'bulk'-Wert der Jahresproduktion von ca. 5 Mia. sFr. Der Wert der aus den 'bulk'-Vitaminen gewonnenen Spezialitäten ist vielfach höher.

Vielen Entwicklungen liegen Veröffentlichungen in den *HCA* zugrunde, und es ist sicher kein Zufall, dass die weltweit bedeutendste Produzentin von Vitaminen in der Schweiz beheimatet ist.

¹⁾ Inklusive Carotinoide mit Vitamin A, s. [3].

²⁾ Prof. *T. Reichstein* feierte am 20. Juli 1992 seinen 95. Geburtstag; Foto und Gratulation der *HCA*-Redaktion, s. [4].

³⁾ Zum 80. Geburtstag wurden Dr. *Isler* 1990 in den *HCA* zahlreiche Arbeiten gewidmet. Foto in [5]. *Otto Isler* verstarb am 28. September 1992.

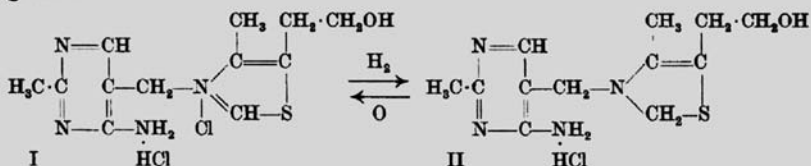
2. Vitamin B₁ (Thiamin). – Anfangs der vierziger Jahre begann sich *Karrer* für Vitamin B₁ zu interessieren; es erschienen Arbeiten über die chemischen Eigenschaften von Thiamin (Formel I in *Fig. 3*) [6] [7], und mit *Max Viscontini* als Koautor solche über Thiamin-diphosphat, der sogenannten Cocarboxylase, und über Thiamin-triphosphat [8] [9], wobei die erste Synthese von Thiamin-diphosphat beschrieben wurde [9]. Bemerkenswert ist, dass diese Synthese erst etwa 10 Jahre nach der Struktur-Aufklärung durch *Lohmann* und *Schuster* [10] erfolgte. Die Arbeiten hatten zum Ziel, den Wirkungsmechanismus der Cocarboxylase aufzuklären, und machten wahrscheinlich, dass es sich dabei nicht um einen Oxydo-Reduktionsvorgang handeln konnte, wie von anderen Autoren angenommen (*Fig. 3*) [9].

90. Zur Frage des Wirkungsmechanismus des Vitamins B₁ und zur Kenntnis der Cocarboxylase

von **P. Karrer** und **Max Viscontini**.

(29. III. 46.)

Über die Wirkungsweise des Vitamins B₁ (Aneurin, Thiamin) in der lebenden Zelle sind verschiedene Ansichten geäußert worden. Nach der einen¹⁾ sollte Aneurin (I) mit einem Dihydroderivat (II) ein Redoxsystem bilden und in dieser Form in Zellreaktionen eingreifen:



Diese Auffassung war von Anfang an unwahrscheinlich, da die durch Na₂S₂O₄ reduzierten Aneurinlösungen keine Vitamin-B₁-Wirkung zeigten. Sie musste völlig aufgegeben werden, als wir nachweisen konnten²⁾, dass bei der Reduktion des Aneurins mit Natrium-dithionit nicht ein Dihydroderivat gebildet, sondern die Verbindung reduktiv unter Freisetzung von 4-Methyl-5-oxyäthyl-thiazol gespalten wird.

Experimenteller Teil.

Synthetische Darstellung von Aneurin-pyrophosphat und Aneurin-monophosphat.

Die Darstellung des Aneurin-pyrophosphats (Cocarboxylase) führten wir nach dem Prinzip von *J. Weijlard* und *H. Tauber*³⁾ sowie *J. Weijlard*⁴⁾ aus. Die Reinigungsmethode wurde aber vereinfacht und verbessert und die Ausbeute liess sich erhöhen. Als zweites Produkt bildet sich bei der Synthese in guter Ausbeute das schön kristallisierte Aneurin-monophosphat (Aneurin-orthophosphat).

Fig. 3

Im Zusammenhang mit der industriellen Produktion von Vitamin B₁⁴⁾ erschienen später noch einige Publikationen [11] [12] (Fig. 4).

Fig. 4

127. A New Convergent Synthesis of Thiamine Hydrochloride

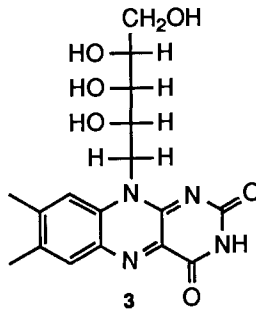
by **Pierre Contant, Liliane Forzy, Urs Hengartner, and Gérard Moine***

Vitamin and Nutrition Research, *F. Hoffmann-La Roche Ltd.*, CH-4002 Basel

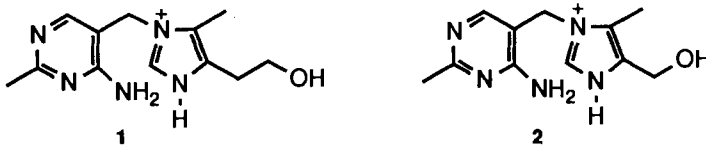
Dedicated to *Dr. Otto Isler* on the occasion of his 80th birthday

(1. VI.90)

3. Vitamin B₂ (Riboflavin). – Struktur-Aufklärung und Synthese erfolgten beinahe gleichzeitig durch die Arbeitsgruppen *Kuhn* [19] bzw. *Karrer* (Fig. 5) [20], wobei erst durch die Synthese von *Karrer* der Beweis erbracht wurde, dass das Naturprodukt (Lactoflavin) ein Ribose-Derivat ist. Nur das Ribose-Derivat **3** (= Riboflavin) stimmt nämlich in Schmelzpunkt und spezifischer Drehung mit dem Naturprodukt überein.



⁴⁾ Im Rahmen der Besprechung von Vitamin B₁ drängt sich der Hinweis auf das Interesse von *Hans Erlenmeyer*, Professor für anorganische Chemie, an der Vitamin-Chemie unter dem Gesichtspunkt des Problems der Ähnlichkeit auf [13]. So beschrieb er die Synthese und biologische Wirkung der zu Thiamin isosteren Imidazol-Verbindung **1** und des nächstniedrigen Homologen **2** [13].



Aber auch andere Vitamine fanden sein Interesse wie z. B. Vitamin PP [14] [15] oder Vitamin B₂ [16]. Einige seiner Schüler haben sich weiterhin mit Vitaminen beschäftigt und haben darüber später in den *HCA* berichtet, wie *Hemmerich* (siehe dazu Vitamin B₂), *Brubacher* [17] und *Bernauer* [18].

48. Synthesen von Flavinen IV

von P. Karrer, K. Schöpp und F. Benz.

(15. II. 35.)

Auf analogem Weg, wie er kürzlich bei der Darstellung des 6,7-Dimethyl-9-[1,1'-arabityl]-iso-alloxazins besprochen wurde³⁾, haben wir aus [2-Carbäthoxyamino-4,5-dimethyl-phenyl]-d-xylamin und Alloxan nun das 6,7-Dimethyl-9-[d,1'-xylityl]-iso-alloxazin (I) und aus [2-Carbäthoxyamino-4,5-dimethyl-phenyl]-d-ribamin und Alloxan das 6,7-Dimethyl-9-[d,1'-ribityl]-iso-alloxazin (II) hergestellt.

Im folgenden stellen wir einige Eigenschaften des Lactoflavins und seiner bisher synthetisierten Isomeren zusammen:

	„l-Arabo-flavin“	„d-Xylo-flavin“	„d-Ribo-flavin“	Lactoflavin
Smp.	298°	278—280°	278—280°	280—282°
[α] _D (0,05-n. NaOH)	- 78° (±10°)	- 82,2' (±7°)	- 92,6° (±7°)	- 90° (±10°)
Smp. d. Tetracetats	213—216°	216°	236°	238°

In einer zweiten Publikation zusammen mit von Euler und weiteren Mitarbeitern wurde gezeigt, dass auch biologisch zwischen dem Synthese- und dem Naturprodukt kein Unterschied besteht (Fig. 6) [21]. In dieser Veröffentlichung finden sich auch die ersten mikroskopischen Aufnahmen von Kristallen der synthetischen Verbindung.

63. Synthese des Lactoflavins (Vitamin B₂) und anderer Flavine

von H. v. Euler, P. Karrer, M. Malmberg, K. Schöpp, F. Benz, B. Becker und P. Frel.

(26. III. 35.)



Fig. 1.

6,7-Dimethyl-9-[d,1'-ribityl]-iso-alloxazin.
(Synthet. Lactoflavin).

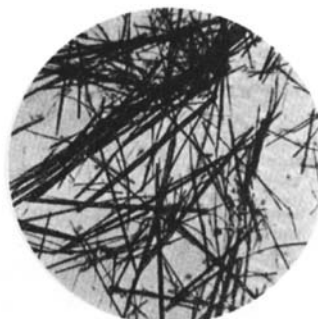


Fig. 2.

Tetra-acetat des 6,7-Dimethyl-9-[d,1'-ribityl]-iso-alloxazins. (Tetra-acetat des synthet. Lactoflavins).

Im Zeitraum zwischen 1934 und 1937 erschienen aus der Arbeitsgruppe *Karrer* in den *HCA* 33 Publikationen über Riboflavin und verwandte Verbindungen, später nur noch vereinzelte Arbeiten. Neben den zwei Nobelpreisträgern, *H. von Euler* und *H. Theorell*, waren Mitarbeiter und Koautoren: *E. Adler*, *B. Becker*, *F. Benz*, *P. Frei*, *H. Fritzsche*, *T. Köbner*, *M. Malmberg*, *H.F. Meerwein*, *C. Musante*, *R. Naef*, *K. Pfähler*, *T. Quibell*, *H. Salomon*, *E. Schlittler*, *K. Schoepp*, *F.M. Strong*, *F. Zehender*.

Karrer war überzeugt, dass ausser Riboflavin keine weiteren Flavine in der Natur vorkommen und bearbeitete das Gebiet, nachdem er es durch ‘künstlichen’ Ausbau erschlossen hatte, nicht mehr weiter. In seinem Vortrag vom 19. August 1936 anlässlich der Konferenz der Internationalen Union für Chemie, abgedruckt in den *HCA*, erklärte er (*Fig. 7*) [22]:

Fig. 7

Während die Gruppe der Carotinoide, wie eben gezeigt wurde, ihre Mannigfaltigkeit ganz der Natur verdankt und der Chemiker zu ihrem Ausbau bisher recht wenig beitragen konnte, liegen die Verhältnisse bei den Flavinen gerade umgekehrt. Das von *Warburg* und *Christian* als Bestandteil des gelben Oxydationsfermentes entdeckte und von *Kuhn* und *Györgi* erstmals kristallisiert gewonnene Lactoflavin ist bis heute das einzige in der Natur nachgewiesene Pigment dieser Verbindungsklasse geblieben. Die aus Leber, Eiweiss, Eidotter, Niere, Malz, Löwenzahnblüten, Gras und aus der Retina von Fischeaugen isolierten, kristallisierten Flavinpräparate sind mit Lactoflavin identisch. Wollte man die Gruppe der Flavine eingehender erforschen, so konnte dies also nur durch künstlichen Ausbau erfolgen. Erfreulicherweise ist dies mit Erfolg möglich gewesen.

Die Vitamin-B₂-Forschung wurde in der Schweiz später durch *Hemmerich* erneut aufgenommen. Diese Phase begann mit einer ersten Publikation in den *HCA* [16]. *Hemmerich* interessierte sich in seiner Dissertation für die Komplexbildungsfähigkeit von Riboflavin.

Nach damaliger Auffassung galten N(5) und O(2,4) als die basischen Stellen im Flavochinon. *Hemmerich* wies darauf hin, dass diese Auffassung den Tatsachen nicht Rechnung trug und zeigte mit *Dudley* und weiteren Mitarbeitern, dass N(1) als die basischste Stelle anzusehen ist (*Fig. 8*) [23].

Fig. 8

150. Spektren und Strukturen der am Flavin-Redoxsystem beteiligten Partikeln

Studien in der Flavinreihe IX [1]²

von **K. H. Dudley**³), **A. Ehrenberg**³), **P. Hemmerich**⁴) und **F. Müller**⁵)

(8. V. 64)

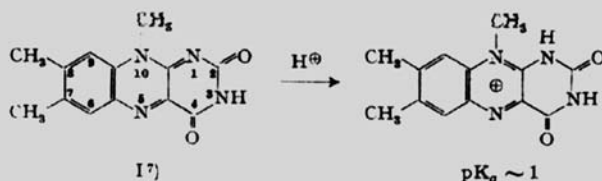


Fig. 8
(Forts.)

Daraus folgt: N(1) – und nicht etwa N(5) oder O(2/4) – ist die basischste Stelle am Flavochinon (I). Dieses Ergebnis stimmt mit der berechneten Ladungsverteilung der π -Elektronen ausgezeichnet überein [10] [11].

In der Zeit bis zu seiner Berufung nach Konstanz (1967) publizierte *Hemmerich* zusammen mit anderen Autoren in den *HCA* insgesamt 15 Arbeiten. Eine spätere Veröffentlichung widmete er *Viscontini* zum 60. Geburtstag (Fig. 9) [24]. Darin zeigte er die nahe Verwandtschaft zwischen Flavinen und Pteridinen. Schon *Karrer* hatte, allerdings bereits 1938, auf diese Tatsache hingewiesen [25].

197. Studien in der Flavin-Reihe

XIX. Mitteilung¹⁾

Anomale Reduktion des Flavinkerns: Pteridine aus (Iso)alloxazinen²⁾

von **C. Heizmann³⁾**, **P. Hemmerich**, **R. Mengel** und **W. Pfeleiderer**

Fachbereiche Biologie und Chemie der Universität Konstanz

Prof. Dr. *M. Viscontini* zum 60. Geburtstag gewidmet

(18. V. 73)

Fig. 9

Nach 1973 erschienen in den *HCA* noch einige Arbeiten von *F. Müller*, einem ehemaligen Mitarbeiter *Hemmerichs* [26–29].

4. Vitamin PP (Niacin). – Zu einem Zeitpunkt, da noch nicht feststand, dass die Wirkungsgruppe der Cozymase, oder, wie man heute sagen würde, die Wirkungsgruppe von NAD bzw. NADP, mit dem schon lange gesuchten Vitamin PP (*pellagra preventive*) identisch ist, beschäftigte sich *Karrer* auf Einladung von *Warburg* mit der chemischen Struktur und der Wirkungsweise von Nikotinsäure-amid 4 (Fig. 10) [30].

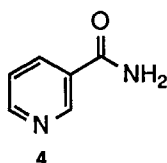


Fig. 10

101. Über Reduktionsprodukte des Nicotinsäure-amid-jodmethylats

von P. Karrer, G. Schwarzenbach, F. Benz und U. Solmssen.

(29. V. 36.)

Zwecks Beurteilung der Bindungsart des Nicotinsäure-amids im Coferment wurden in unserem Laboratorium auf Einladung von Hrn. Prof. Warburg einige Modellversuche durchgeführt.

Gleichzeitig ging Karrer eine Zusammenarbeit mit von Euler ein (Fig. 11) [31].

Fig. 11

131. Charakterisierung von Zuckerphosphorsäuren und Konstitution der Pentose-phosphorsäure aus Cozymase

von H. v. Euler, P. Karrer und B. Becker.

(26. VIII. 36.)

Ab 1936 berichtete Karrer regelmässig über dieses Gebiet in den *HCA*, wobei die Zusammenarbeit mit *Viscontini* hervorzuheben ist [32]. Der letzte Beitrag von Karrer über das Nikotinsäure-Gebiet erschien 1958, ein Jahr vor seiner Emeritierung (Fig. 12) [33].

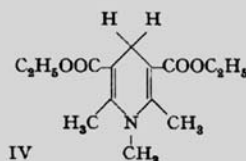
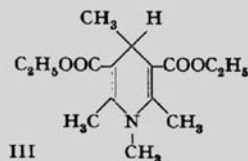
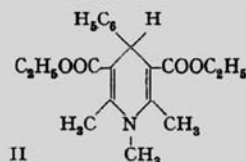
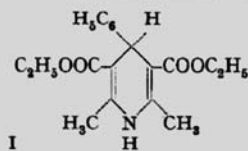
Fig. 12

218. Zur Kenntnis der Dihydro-pyridin-Verbindungen

von W. Traber und P. Karrer

(10. IX. 58)

Zur Abklärung der Konstitution verschiedener Dihydro-pyridin-Derivate war es notwendig, die Struktur der nach der Methode von HANTZSCH herstellbaren Dihydro-pyridin-Derivate eindeutig zu beweisen. Im Fall des 2,6-Dimethyl-3,5-dicarbäthoxy-4-phenyl-dihydro-pyridins (I) (hergestellt aus Acetessigsäure-äthylester, Benzaldehyd und NH_3) konnte dieser Beweis durch Abbau mit Ozon, der zu Phenylessigsäure führte, erbracht werden, wodurch die Struktur der Verbindung als 1,4-Dihydroderivat (I) gesichert war¹⁾.



Karrer war bereits zu Beginn seiner Untersuchungen mit der Chemie der entsprechenden Verbindungen vertraut, hatte er doch schon 1924 in anderem Zusammenhang die Synthese von Glucosido-1-pyridinium-Salzen beschrieben (*Fig. 13*) [34].

**Weitere Mitteilung über den Umsatz von Acetohalogenzuckern
mit tertiären Basen**

von **P. Karrer, Angela Widmer und Joh. Staub.**
(25. III. 24.)

Fig. 13

Glucosido-1-pyridiniumbromid.

8 gr Tetracetyl-glucosido-1-pyridiniumbromid¹⁾ wurden in 24 cm³ Wasser gelöst, dazu 2,0 cm³ Bromwasserstoffsäure (spez. Gew. 1,48) gefügt, und die Mischung auf dem siedenden Wasserbad während 2 Stunden gehalten. Hierauf wird im Vakuum zur Trockene verdampft und der Rückstand aus 96-proz. Alkohol umkrystallisiert. Man erhält das Glucosido-1-pyridiniumbromid in guter Ausbeute als einen in Wasser und wässrigem Alkohol sehr leicht, in absol. Alkohol sehr schwer löslichen Körper. Smp. 179°.

Merkwürdigerweise hat *Meyerhof* in seinem Vortrag vor der Zürcher Chemischen Gesellschaft über die alkoholische Gärung, der in den *HCA* veröffentlicht wurde [35], die Cozymase nur nebenbei erwähnt, ohne *von Euler* oder *Warburg* zu nennen. War ihm das Interesse *Karrers* an dieser Materie noch unbekannt? (Vgl. Zitat *Meyerhof* in *Fig. 14*.)

Die Mehrzahl dieser Zwischenprodukte wurde dadurch gefunden, dass ein Enzymextrakt aus Hefe oder Muskulatur durch Dialyse vom Cofermentsystem befreit wurde. Auf die Natur dieses Cofermentsystems, das von *Harden* zuerst bei der Gärung entdeckt wurde und das bei der Milchsäurebildung eine ähnliche Rolle spielt, kann ich hier nicht näher eingehen. Nur das eine möchte ich sagen, dass alle umkehrbaren Reaktionen, über die ich zunächst sprechen will, d. h. solche Reaktionen, die von beiden Seiten zu demselben Gleichgewichtszustand verlaufen, ohne Mitwirkung des Cofermentsystems zustande kommen, also in dialysiertem Extrakt, dass aber alle einsinnig verlaufenden Reaktionsglieder, die den Zerfall in der Richtung auf die Endprodukte weiter treiben, an die Mitwirkung des Cofermentsystems gebunden sind.

Fig. 14

Interessant ist ein Prioritätsstreit zwischen den zwei Nobelpreisträgern *Warburg* und *von Euler*, der auch in den *HCA* seinen Niederschlag fand, wobei es um die Auffindung

von Nikotinsäure-amid als Bestandteil der Cozymase ging. *Warburg* äusserte sich an der 12. internationalen Chemiekonferenz wie folgt (*Fig. 15*) [36]:

Fig. 15

Das Ergebnis dieser Nachuntersuchung war, dass Co-Zymase kein Adenin-Mono-Nucleotid ist. Sie ist ein Di-Nucleotid vom Molekulargewicht etwa 700 und unterscheidet sich von dem Triphospho-Pyridin-Nucleotid nur durch den Mindergehalt von einer Molekel Phosphorsäure. Co-Zymase ist also Diphospho-Pyridin-Nucleotid. Sie enthält nicht 28%, sondern nur 19% Adenin, aber 17% Nicotinsäureamid. Der richtige Adeningehalt wurde in Stockholm 1935 festgestellt. Die Isolierung des Nicotinsäure-amids der Co-Zymase wurde in Stockholm 1935 versucht, aber erst 1936 in Dahlem erreicht. Wir bemerken, dass *v. Euler* auf das Nicotinsäure-amid der Co-Zymase Ansprüche erhebt, die wir, da er keine Analyse vorlegen konnte, nicht anerkennen.

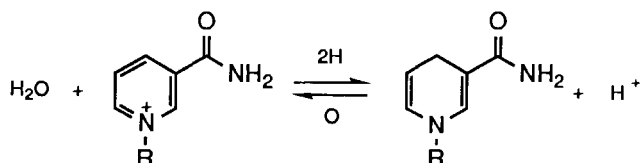
An der gleichen Veranstaltung drückte sich *Karrer* sachlicher aus (*Fig. 16*) [22]:

Fig. 16

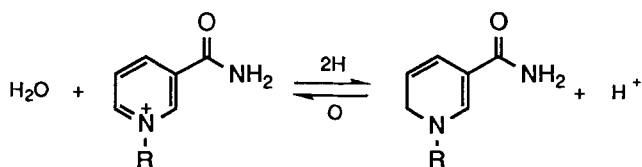
Seine Funktion als Wasserstoffüberträger erfüllt Lactoflavin im Verband des sog. „gelben Oxydationsferments“ von *Warburg*, das sich nach *Theorell* aus einer Wirkungsgruppe, der Lactoflavin-phosphorsäure, und einem Eiweisskörper zusammensetzt. Der Lactoflavin-phosphorsäure wird der Wasserstoff von den hydrierten Formen zweier Cofermente, des wasserstoffübertragenden Coferments und der Cozymase, zugeführt, die nach *v. Euler* und *Warburg* aus Adenin, Nicotinsäure-amid, Zucker und Phosphorsäure bestehen. Als wasserstoffübertragende Wirkungsgruppe im Coferment erkannte *Warburg* das Nicotinsäure-amid.

Karrer war in erster Linie an der Art und Weise der Wasserstoff-Übertragung interessiert und publizierte Modellversuche, welche über den Mechanismus Klarheit schaffen sollten [37] [38]. Auf Grund solcher Modellversuche kam er zum Fehlschluss, dass es sich dabei um eine 1,2-H-Addition nach *Schema 1* handeln muss.

Schema 1



Heute steht fest, dass es sich um eine 1,4-Addition handelt, wie *Schema 2* zeigt [39].



Schema 2

Auch an der Aufklärung der Biogenese von Nikotinsäure waren Schweizer Forschergruppen beteiligt und haben darüber in den *HCA* berichtet [40] [41].

Erwähnt sei eine Arbeit von *Cherbuliez* und *Landolt* über eine Synthese von Nikotinsäure-amid, die allerdings nicht im Zusammenhang mit dem Vitamin-PP-Problem ausgeführt wurde [42].

Bemerkenswert ist weiter eine Arbeit von *Behr* und *Lehn*, in welcher auf die Bindung von Pyridiniumammonium-Salzen mit Rezeptor-Molekülen eingegangen wird [43].

5. Vitamin B₆ (Pyridoxin). – Die Entdeckung, dass ein Phosphorsäure-Derivat des Pyridoxals als Coenzym der *l*-Aminosäuredecarboxylase wirkt, veranlasste *Karrer* und *Viscontini*, sich mit der Chemie dieser Verbindungsgruppe zu beschäftigen. Zwischen 1947 und 1952 erschienen in den *HCA* von diesen Autoren über dieses Thema zehn Arbeiten, beginnend mit der Synthese von Pyridoxalacetal-phosphat [44] und endend mit zwei Publikationen, in welchen die Synthese und die definitive Struktur dieses Coenzym beschrieben wurde (*Fig. 17* [45] und *Fig. 18* [46]). (Vgl. die Struktur-Formeln Vitamin-B₆-aktiver Verbindungen: Pyridoxol **5** (= Pyridoxin), Pyridoxamin **6** und Pyridoxal, **7**.)

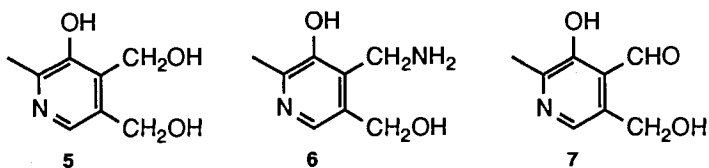


Fig. 17

218. Konstitution und Synthese der Codecarboxylase

von **M. Viscontini**, **C. Ebnöther** und **P. Karrer**.

(21. VII. 51.)

241. Darstellung eines kristallisierten Acridinsalzes des Pyridoxal-5'-phosphorsäureesters (Codecarboxylase)

von **M. Viscontini** und **P. Karrer**.

(22. VIII. 52.)

Fig. 18

In der Folge findet man einige vereinzelt Beiträge anderer Arbeitsgruppen zum Mechanismus der Transaminierungsreaktion [18] [47] [48] und im Zusammenhang mit der industriellen Vitamin-B₆-Synthese Arbeiten aus den *Roche*-Laboratorien [49] (*Fig. 19*) [50].

Fig. 19

143. Kobalt-katalysierte Cycloadditionen von Alkinen und Nitrilen zu Pyridinen: Ein neuer Zugang zu Pyridoxin (Vitamin B₆)

von Rudolf E. Geiger, Michel Lalonde, Hansjörg Stoller und Kuno Schleich*

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

(25.V.84)

Cobalt-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Nitriles to Pyridines: A New Route to Pyridoxine (Vitamin B₆)

Summary

A new synthesis of pyridoxine hydrochloride (**1**) based on a Co-catalyzed cycloaddition of MeCN with substituted di(2-propynyl) ethers (**3** and **16**) is described. The reaction sequences following cycloaddition and leading to **1** involve as key steps the rearrangement of the pyridine-*N*-oxide **6** to the 3-hydroxypyridine **7** with Ac₂O and a modified *Curtius* rearrangement of the acid **19** and subsequent diazotation and hydrolysis to the same pyridoxine precursor **7**, respectively. The intermediate **7** is transformed to **1** by well-known procedures.

6. Biotin. – Die ersten, im Zusammenhang mit dem Biotin⁵⁾ stehenden Veröffentlichungen in den *HCA* stammen aus den Laboratorien von *Karrer* und *Hans Schmid*. Ab 1944 erschienen zehn Abhandlungen über Thiophan-Verbindungen [51–60] (z. B. *Fig. 20*

Fig. 20

16. Über Thiophanverbindungen IV

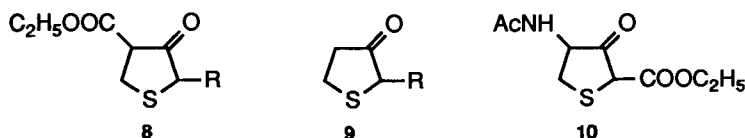
von P. Karrer und F. Kehrler.

(21. XII. 43.)

In dem Bestreben, die Chemie des Thiophans, die durch die Zugehörigkeit des β -Biotins zu dieser Verbindungsklasse erhöhtes Interesse gewonnen hat, weiter auszubauen¹⁾, sind die nachfolgend beschriebenen synthetischen Versuche ausgeführt worden.

[54]), welche sich zur Hauptsache mit der Chemie der Verbindungstypen **8**, **9** und **10** befassen. Versuche, in solche Substrate die 3,4-Diamino-Funktion einzuführen, verliefen ohne Erfolg. Sie vermittelten indessen eine wesentliche Bereicherung der Kenntnisse über Thiophane und Thiophene.

⁵⁾ Frühere Bezeichnungen: β -Biotin, Vitamin H.



Einem *Roche*-Team gelang es dann am Modell des Thiophanons **8** ($\text{R}=\text{CH}_3$) einen Weg zum Aufbau des Biotin-Gerüsts aufzufinden [61]. Dieser führte, wie in *Fig. 21* [62] illustriert, zu racemischem Biotin (vgl. *Fig. 22*, Formel **I**), welches die erwartete biologische Aktivität zeigte. Über die Natur der im Titel erwähnten Isomeren wird in [63] berichtet. In einem weiteren Beitrag aus diesem Arbeitskreis [64] findet sich eine von α -Acetylkorksäure ausgehende Synthese von *d,l*-Desthiobiotin (**11a**) sowie eine Herstellungsart für die Nor-Verbindung **11b** beschrieben.

68. Versuche zur Synthese von β -Biotin. (Vitamin H.)

2. Mitteilung.

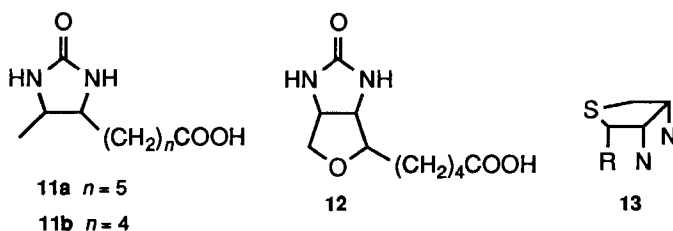
Synthese von *d,l*-2-(ω -Carboxybutyl)-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophanen (*d,l*- ψ - β -Biotin, *d,l*-iso- β -Biotin und *d,l*- β -Biotin)

von A. Grüssner, J.-P. Bourquin und O. Schnider.

(24. III. 45.)

Fig. 21

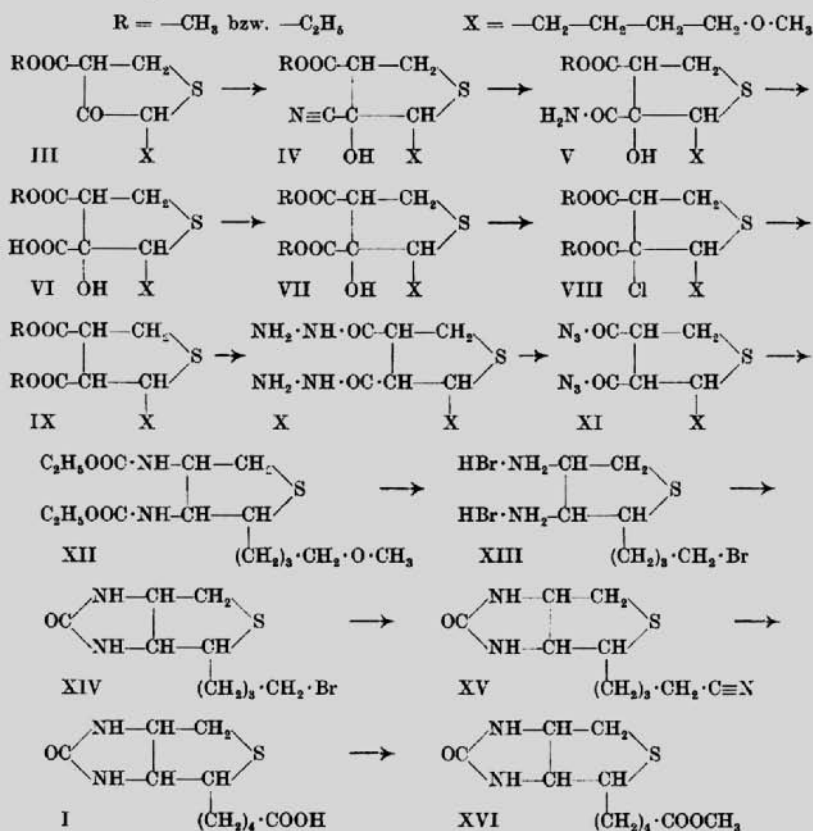
Mit Synthesen in der Biotin-Reihe waren auch *Grob* und Mitarbeiter beschäftigt. In zwei Artikeln wird über die Herstellung von Derivaten der 7,8-Diamino-6-oxononansäure [65] und ihres 9-Oxy-Derivates (*Fig. 23*) [66] berichtet. Der eingeschlagene Weg führt jeweils zu beiden diastereoisomeren Racematen, die sich auf Vorstufen trennen sowie gegenseitig ineinander umwandeln lassen. Versuche, in der 9-Oxy-Reihe C(6) und C(9) mit Schwefel zu Thiophanen zu überbrücken, schlugen fehl. Die Umwandlung in Tetrahydrofurane und damit der Zugang zu Oxybiotinen **12** hingegen liess sich bewerkstelligen.



Auch auf einer andern Strategie basierende Arbeiten führten nicht zu Biotin, sondern zu DL-epi- und DL-epi-allo-Biotin (*Fig. 24*) [67]. Die Bildung dieser Isomeren im Schlüsselschritt wird von den Autoren gemäss *Fig. 25* kommentiert.

Fig. 22

Die Synthese verläuft, ausgehend von dem von *H. Schmid*¹⁾ beschriebenen 2-(ω -Methoxybutyl)-3-oxo-thiophan-4-carbonsäure-ester III über folgende Stufen:



¹⁾ *H. Schmid, Helv. 27, 128 (1944).*

Fig. 23

228. Synthesen in der Biotinreihe. II. Derivate der 7,8-Diamino-6-keto-9-oxy-nonansäure und des Oxybiotins

von C. A. Grob und F. Reber.

(30. VIII. 50.)

Fig. 24

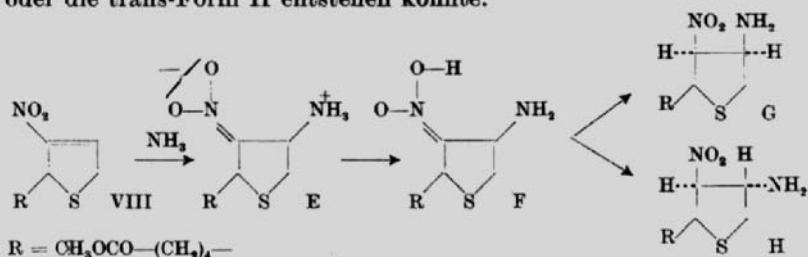
114. Synthesen in der Biotinreihe. III. DL-epi-Biotin, DL-epi-allo-Biotin und zur Konfiguration der Biotinisomeren¹⁾

von C. A. Grob und H. von Sprecher.

(14. III. 52.)

Fig. 25

Die Konfiguration am Kohlenstoffatom 4 des Thiophanringes wird somit durch die Anlagerungsrichtung des Ammoniaks an das Nitroolefin VIII bestimmt. Die Konfiguration an C-3 des Thiophanringes dürfte davon abhängen, von welcher Seite das Proton beim Übergang der Aci-form (F) in die Nitro-form (G) resp. (H) vom Kohlenstoffatom 3 aufgenommen wird, wobei grundsätzlich die cis-Form G oder die trans-Form H entstehen könnte.



Die Struktur **G** in Fig. 25 entspricht der epi-, diejenige von **H** der epi-allo-Form. Bei dieser Arbeit und auch in einer Modell-Studie [68] sind einige, damals als neuartig bewertete Reaktionen aliphatischer Nitro-Verbindungen verwendet worden. Deren Diskussion, wie auch die Interpretation der überwiegenden Entstehung des epi-Isomeren beim Übergang der Aci-Form in die Nitro-Form, dokumentieren das besondere Interesse von *Grob* an mechanistischen Problemen. In ihrer Zusammenfassung äussern sich die Autoren [67] gemäss Fig. 26⁶⁾.

Fig. 26

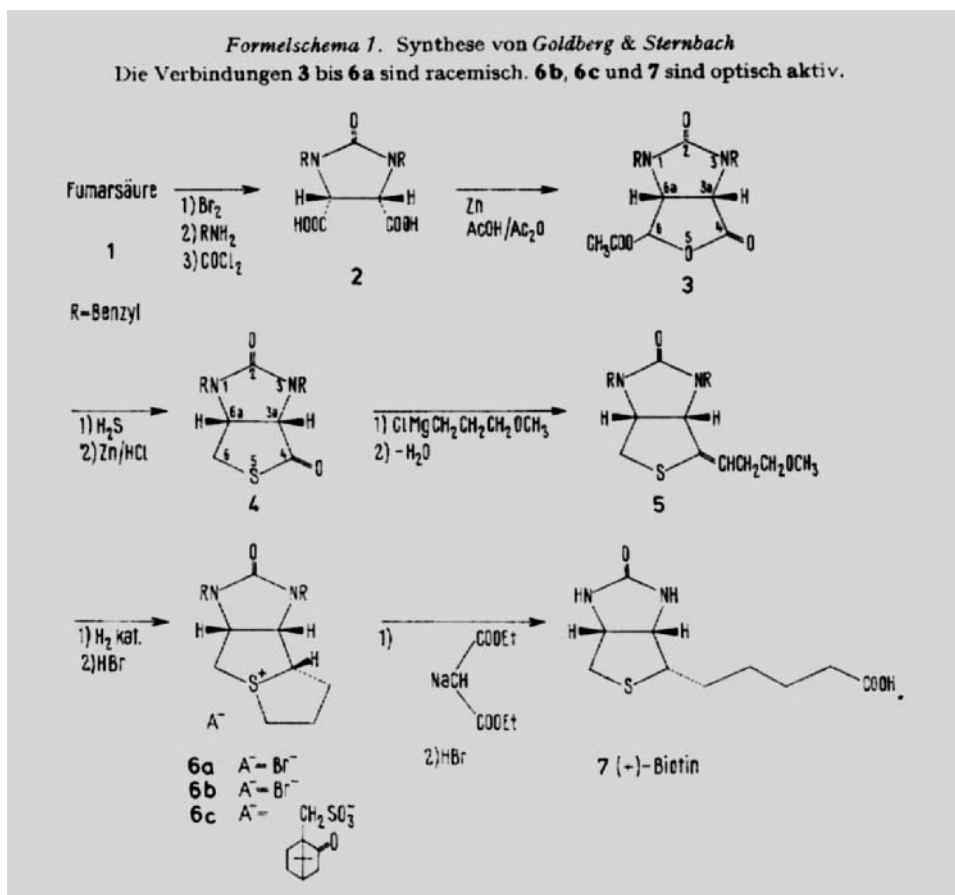
Aus Angaben in der Literatur wird geschlossen, dass dem Biotin mit grosser Wahrscheinlichkeit die all-cis-Konfiguration XVII zukommt. Damit ergibt sich auch die Konfiguration des DL-epi-Biotins, sowie des DL-Allo- und des DL-epi-allo-Biotins. Der sterische Verlauf der hier beschriebenen Synthese ist ebenfalls im Einklang mit den angenommenen Konfigurationen der Biotinisomeren.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel und
Wissenschaftliche Abteilung der *HACO-Gesellschaft AG.*,
Gümligen-Bern.

Bereits um 1950 patentierten *Goldberg* und *Sternbach, Roche, Nutley* (USA), eine Totalsynthese des Vitamins, welche industrielle Anwendung fand und hier im Schema der Autoren [69] vorgestellt wird (Fig. 27). Die Racemat-Spaltung erfolgt mit Salzen des tricyclischen Thiophanium-Kations (s. Fig. 27, Formel 6). *Gerecke et al., Roche, Basel*

⁶⁾ Zur in Fig. 26 erwähnten (all-cis)-Konfiguration XVII s. Formel 13.

Fig. 27



[69], fanden, dass diese bereits in einem früheren Stadium mit Salzen von Halbestern der Dicarbonsäure **2** (s. Fig. 27) ökonomischer realisierbar ist. Der Wiedereinstieg in die Goldberg-Sternbach-Synthese und die Racemisierung des unerwünschten Diastereoisomeren ist in Fig. 28 dargestellt.

Eine von Uskoković und Mitarbeitern [70] (Fig. 29) durchgeführte Synthese geht vom Aminothiophen **14**⁷⁾ aus und führt über zehn Stufen zu racemischem Biotin. Die Hydrierung des Zwischenprodukts **15** zur (all-cis)-Verbindung erwies sich dabei als Schlüsselschritt.

Aus dem Laboratorium von F. Leuthardt sind biochemische Studien über Biotin in den HCA publiziert worden. Dies zu einer Zeit, in der die wesentlichen biochemischen Funktionen des Vitamins durch Lynen eben bekannt wurden. In einem ersten Beitrag wird gezeigt, dass radioaktives Biotin in Anwesenheit von ATP in das Eiweiss eingebaut

⁷⁾ Aus dem Thiophanon **8** ($R=(CH_2)_4COOMe$), s. dazu Karrer et al. [55], hergestellt.

Fig. 28

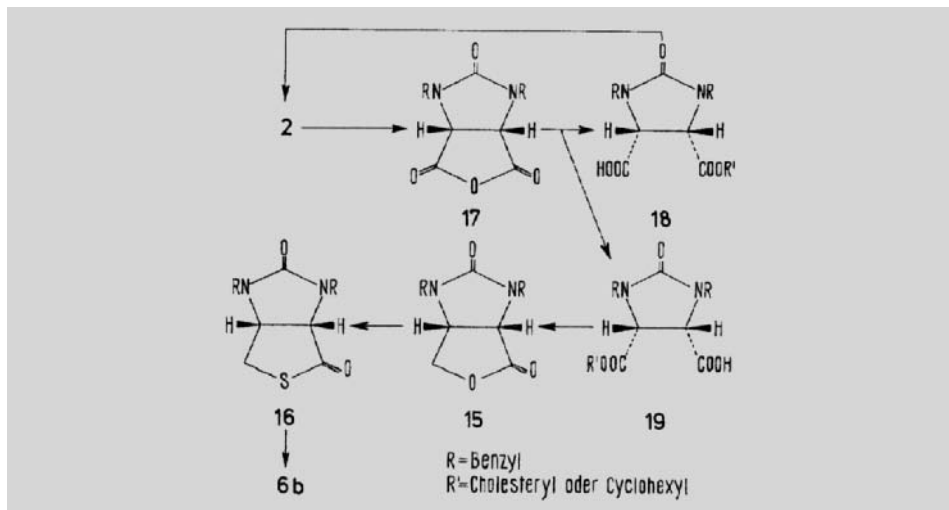


Fig. 29

105. A Stereospecific Synthesis of Biotin from an Aromatic Precursor

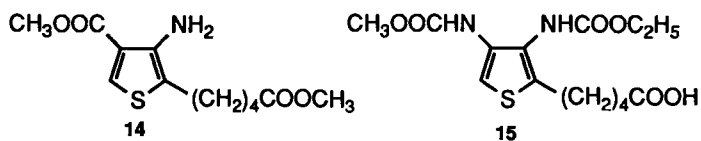
Preliminary Communication

by **Pat N. Confalone, Giacomo Pizzolato and Milan R. Uskoković**

Chemical Research Department, *Hoffmann-La Roche Inc.*,

Nutley, New Jersey 07110, USA

(24. II. 76)



wird [71]. Weitere Abhandlungen [72] [73] befassen sich mit der Aktivierung des Vitamins, wie von den Autoren [73] (Fig. 30) gemäss Fig. 31 zusammengefasst. Auch seine Wirkung auf die Fettsäure-Synthese wurde untersucht [74].

Fig. 30

262. Über die Aktivierung des Biotins und die Bildung der Acetyl-CoA-Holocarboxylase in der Leber des Hühnchens

von **M. Vallotton, G. A. Borel, R. Schurter und F. Leuthardt**

(14. X. 64)

Fig. 31

ZUSAMMENFASSUNG

1. Aus Hühnerleber wurde eine Enzymfraktion abgetrennt, welche Biotin in Gegenwart von ATP in eine «aktivierte» Form, sehr wahrscheinlich Biotinyladenylat überführt.

2. Um die Aktivierung des Biotins nachzuweisen, wurde die Enzymfraktion mit Hydroxylamin und Biotin-[¹⁴C] inkubiert; das gebildete Hydroxamat wurde vom unveränderten Biotin auf Anionenaustauscherpapier getrennt und seine Radioaktivität direkt auf dem Papier im Flüssigkeits-Szintillationszähler bestimmt.

3. Bei Inkubation von aktivierendem Enzym mit Biotin-[¹⁴C] oder Biotinyl-[¹⁴C]-adenylat und Acetyl-CoA-apocarboxylase (aus der Leber von Biotin-Mangelhühnchen) wurde Biotin in das Apoferment eingebaut.

4. Das aktivierende Enzym wurde ca. 50fach gereinigt.

Biochemisches Institut der Universität Zürich

7. Folsäure. – In den *HCA* erschien erstmals 1948 ein Artikel über Folsäure von *Karrer und Schwyzer*⁸⁾ (Fig. 32) [75]. Mit den in Fig. 32 angeführten Reaktionspartnern

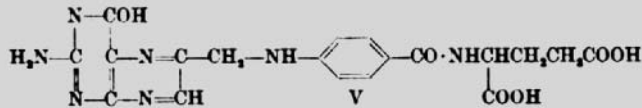
Fig. 32

108. Über die Konstitution einiger neuer Pteridine.

Eine weitere Folsäuresynthese

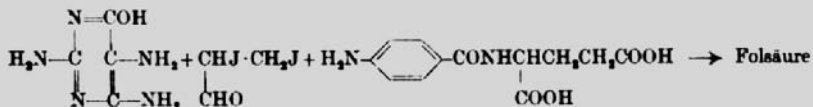
von P. Karrer und R. Schwyzer.

(16. III. 48.)



Unter der Voraussetzung, dass die heute übliche Folsäureformel richtig ist, bleibt unsere früher ausgesprochene Auffassung über die Konstitution der isomeren Oxyalkyl-pteridine zu Recht bestehen.

Eine neue Folsäuresynthese liess sich auf folgendem Weg entwickeln. Wenn man 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin, Glycerinaldehyd-toluolsulfonsäureester (VI) und p-Aminobenzoylglutaminsäure in Lösung zusammenbringt, lässt sich keine Folsäurebildung beobachten. Fügt man dieser Lösung aber eine ausreichende Menge eines Jodids, z. B. Natrium- oder Kaliumjodid hinzu, so bildet sich die gewünschte Verbindung schon bei 0–5° C in Ausbeuten bis zu 10%.



⁸⁾ *Robert Schwyzer* wurde ein weltweit bekannter Peptid-Chemiker und war von 1963 bis 1988 an der ETH Zürich Professor für Molekularbiologie und Biophysik.

synthetisierten sie diese Substanz in einer ‘Dreikomponentenreaktion’. In Gegenwart von KI erhielten sie Folsäure (= Pteroylglutaminsäure; Fig. 32, Formel V) in Ausbeuten bis zu 10%⁹⁾).

Die erste Arbeit aus der Schule von *Viscontini*¹¹⁾ auf dem Pteridin-Gebiet erschien 1949 (Fig. 33) [77]. Darin wird die Herstellung eines Folsäure-Derivates beschrieben, bei dem die *p*-Aminobenzoesäure durch die *p*-Aminophenylsulfonsäure ersetzt worden war. Vergeblich erhofften die Autoren, damit einen Antagonisten zur Folsäure erhalten zu können¹²⁾ [78].

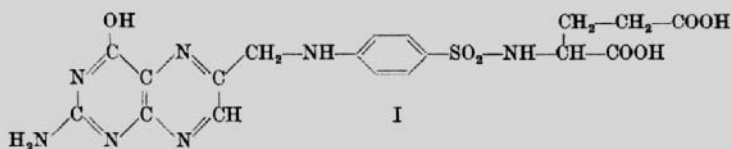
Fig. 33

112. Synthèse de l'acide ptéroylsulfo-L(+)-glutamique,

par Max Viscontini et Jean Meier.

(24 XII 48)

Dans le cadre d'une des théories édifiées pour expliquer le mode d'action des antibiotiques, et plus particulièrement celui des sulfamides, il était intéressant de réaliser la synthèse d'un corps I analogue à l'acide ptéroylglutamique mais possédant un noyau benzosulfoné à la place du noyau benzoylé:



Die gleiche Schule erarbeitete auch neue Zugänge zur Folsäure. Als Alternative zur ‘Dreikomponentenreaktion’, welche als Grundlage für die meisten der heute noch gebräuchlichen technischen Verfahren dient, entwickelten sie eine Synthese, welche auf einer ‘Zweikomponentenreaktion’ basiert. Besonders zur Herstellung reiner isomerenfreier Folsäure¹³⁾ wurde dieses Prinzip verwendet (Fig. 34) [80]. Gemäss diesem Konzept wurden auch viele Folsäure-Analoga in reiner Form hergestellt [81] [82] wie z. B. auch die Pteroyl- γ -L-glutamyl-L-glutaminsäure [83] [84].

⁹⁾ Isolierung, Konstitutionsaufklärung und die erste Synthese (‘Dreikomponentenverfahren’ mit 2,3-Dibromopropanal als C₃-Komponente) erfolgten bereits Mitte der vierziger Jahre in den USA [76].

¹⁰⁾ *Karrer* hatte nach 1950 nur noch wenig über Pteridine publiziert. Jedoch hatte diese Chemie *Viscontini* (damals Postdoktorand in diesem Laboratorium, später Professor für organische Chemie an der Universität Zürich) so fasziniert, dass er dieses Arbeitsgebiet bis zum heutigen Tag intensiv bearbeitete und zur Zeit auch am Kinderspital in Zürich weiterverfolgt.

¹¹⁾ Wir danken Prof. M. *Viscontini* sehr für die Zusammenfassung seiner wichtigsten Forschungsergebnisse.

¹²⁾ Damals war die von *Woods* [79] vorgeschlagene Antivitamin-Theorie allgemein verbreitet: Eine Verbindung, deren Struktur ähnlich zu jener eines Vitamins ist, kann möglicherweise die Wirkung dieses Vitamins hemmen.

¹³⁾ Der Gehalt des anfallenden Folsäure-Rohproduktes liegt bei den ‘Dreikomponentenverfahren’ um die 50%. Folsäure besitzt eine äusserst geringe Löslichkeit in den allermeisten Lösungsmitteln. Eine Reinigung durch Umkristallisation ist daher sehr schwierig.

Fig. 34

302. Über Pterinchemie

44. Mitteilung [1]

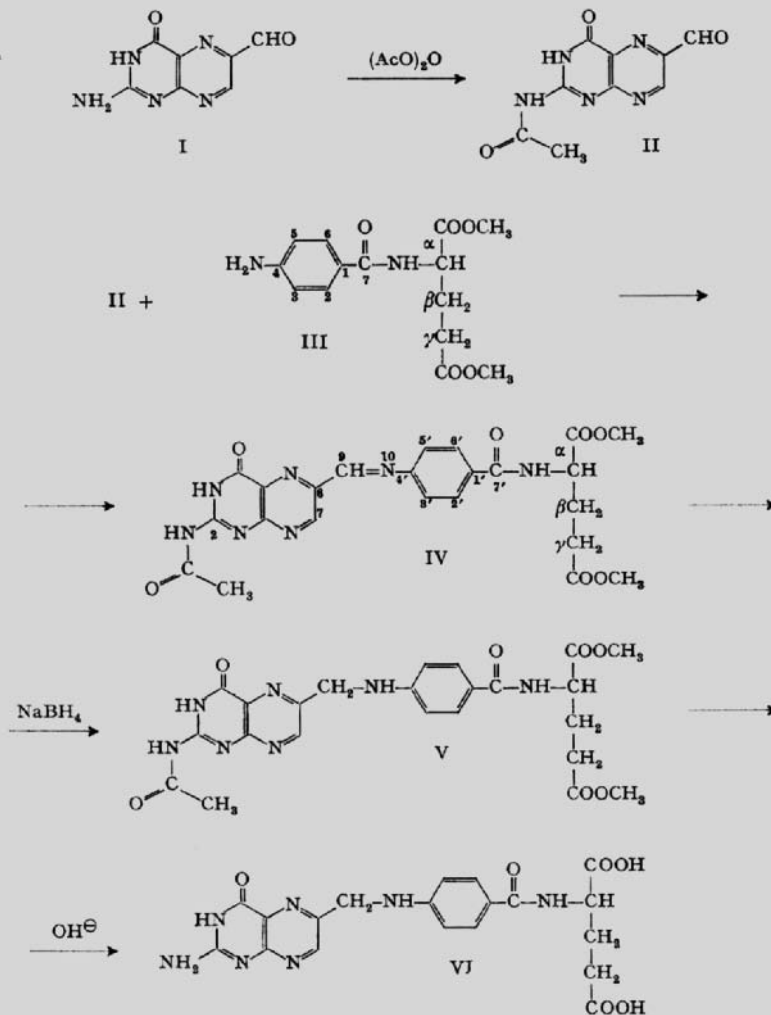
Eine eindeutige Synthese isomerenfreier Folsäure

von Jost H. Bieri und Max Viscontini

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

(10. X. 73)

Summary. A new, simplified and unequivocal synthesis of folic acid free of isomers is described. A melt of *N*(2')-acetyl-6-formylpterine and dimethyl-*N*-(*p*-aminobenzoyl)-*L*-glutamate was quantitatively converted to 6-azomethin-pterine-ester IV. NaBH₄-reduction followed by basic hydrolysis of acetyl and ester groups gives pure folic acid in good yield.



Ausser für die Chemie der Folsäure selbst interessierte sich *Viscontini* auch für die Isolierung und Synthese von natürlichen Analogen. Anfangs der fünfziger Jahre untersuchte seine Arbeitsgruppe die ‘wasserlöslichen roten Augenfarbstoffe’ der Taufliege *Drosophila melanogaster* auf ihre Inhaltsstoffe. Sie konnten daraus verschiedene Verbindungen mit dem heterocyclischen Grundgerüst der Folsäure (Pterin) isolieren: u. a. eine himmelblau fluoreszierende Verbindung (Biopterin)¹⁴ [85] [86], sowie drei tiefrot gefärbte Substanzen (Drosopterin, Isodrosopterin und Neodrosopterin) [88].

Die Bedeutung des Biopterins¹⁵ wurde sehr früh erkannt, so dass mehrfach versucht wurde, dafür eine brauchbare Synthese zu entwickeln. Die von *Viscontini* erarbeiteten Synthesen des L-Biopterins [86] [91] (*Fig. 35*) [92] erlaubten 1978 zum ersten Mal die Heilung von Neugeborenen, die an ‘atypischer Phenylketonurie’ [93] litten, und zwar

Fig. 35

24. Über Pterinchemie

60. vorläufige Mitteilung [1]

Eine neue, regiospezifische Synthese von L-Biopterin

von Bernhard Schircks, Jost H. Bieri und Max Viscontini

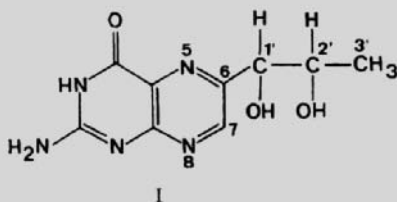
Organisch-chemisches Institut der Universität, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(30. XI. 76)

A new, regiospecific synthesis of L-biopterine

Summary

Pure L-biopterine (I) is obtained in 35–40% yield by condensation of 5-desoxy-L-arabinose-hydrazone acetate with 2,4,5-triamino-6-hydroxy-pyrimidine, followed by oxidation of the formed tetrahydro-derivative and deacetylation of the L-biopterine diacetate. Catalytic reduction of the L-biopterine gives the expected mixture of two diastereomeric tetrahydro-L-biopterines.

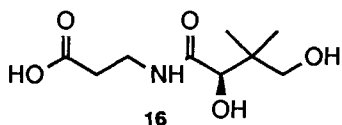


¹⁴) Die gleiche Verbindung wurde von einer amerikanischen Gruppe [87] aus menschlichem Harn isoliert; die Struktur-Aufklärung ergab die in *Fig. 35* abgebildete Formel.

¹⁵) L-Biopterin hat Bedeutung als Wachstumsfaktor sowie u. a. auch als Coenzym der Phenylalanin- [89] und Tryptophan-Hydroxylierung [90].

durch Behandlung mit 6 β -Tetrahydro-L-biopterin¹⁶) [94]. Diese Behandlung wird heute noch weltweit angewandt¹¹).

8. Pantothersäure. – Gegen Ende der dreissiger Jahre begann sich *Reichstein* im Zusammenhang mit Untersuchungen über den sog. Rattenfiltratfaktor mit der Chemie der Pantothersäure **16** zu beschäftigen. 1940 veröffentlichte er zusammen mit *Grüssner*¹⁷)



eine allgemeine Methode, mit welcher Pantothersäure-ester und damit auch Pantothersäure zugänglich wurde (*Fig. 36*) [97] [98]. Zwei weitere Arbeiten [99] [100] rundeten das Gebiet ab.

Fig. 36

80. Polyoxy-acyl-derivate des β -Alanins

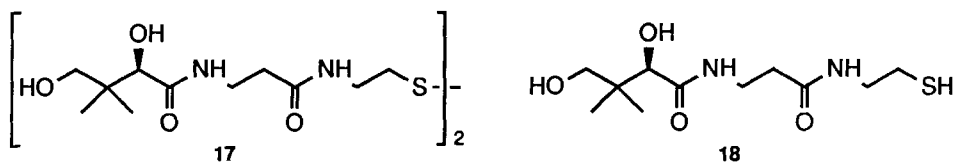
von T. Reichstein und A. Grüssner.

(10. V. 40.)

Am Rande sei hier noch eine Arbeit von *Ruggli* und *Businger* erwähnt, in welcher die Synthese von β -Alanin beschrieben wurde [101]. Diese hat jedoch nicht die Bedeutung erlangt wie der von *Reichstein* vorgeschlagene Weg.

Anfangs der fünfziger Jahre erfolgte der Einstieg in das Gebiet von Coenzym A durch *Karrer* und *Viscontini* einerseits und *Schwyzler* andererseits. Unter den Arbeiten von *Karrer* und *Viscontini* sei vor allem die Synthese von Pantethin (**17**) hervorgehoben [102] [103].

Schwyzler interessierte sich in erster Linie für die Acetylierungsreaktion mit Hilfe von Coenzym A. Er synthetisierte Pantethein (**18**) [104] und beschrieb zahlreiche Modell-Versuche zum Wirkungsmechanismus von Coenzym A [105] [106].



¹⁶) Die von *Viscontini* und Mitarbeitern gefundene neue Hydrierungsmethode von L-Biopterin (Reduktion mit Natrium-dithionit und Natrium-borhydrid) eröffnete auch einen ergiebigen Zugang zu 5,6,7,8-Tetrahydro-L-folsäure [95] (Gemisch zweier Diastereoisomere) aus Folsäure. Das natürliche (6*S*)-Isomere wirkt bei der Biogenese zahlreicher Verbindungen als Cofaktor mit [96].

¹⁷) *Andreas Grüssner* treffen wir in diesem Beitrag noch bei Synthesen von Ascorbinsäure [160] und Biotin [63] an.

Mit dem Wirkungsmechanismus von Coenzym A beschäftigten sich ferner die Arbeitsgruppen *Leuthardt* [107] [108] und *Wenck* [109] [110].

Auch zur Biosynthese erschienen in den *HCA* zwei bedeutende Arbeiten. *Arigoni* veröffentlichte 1966 zusammen mit *Lynen* und *Rétey* eine Arbeit zur Biosynthese von Acetyl-Co A (*Fig. 37*) [111] und 1982 zusammen mit *Wasmuth* und *Seebach* eine solche zur Biosynthese von Pantolacton (*Fig. 38*) [112].

**35. Stereochemie der enzymatischen Carboxylierung von
(2R)-2-³H-Propionyl-Coenzym A**

von **D. Arigoni, F. Lynen und J. Rétey¹⁾**

(8. X. 65)

Fig. 37

**34. Zum stereochemischen Verlauf der Biosynthese von
2-Oxo-pantolacton:
Synthese von stereospezifisch indiziertem Pantolacton¹⁾ aus Äpfelsäure**

von **Daniel Wasmuth²⁾, Duillo Arigoni und Dieter Seebach**

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum,
Universitätstr. 16, CH-8092 Zürich

(3. XI. 81)

Fig. 38

Im Zusammenhang mit der industriellen Produktion von Pantothenensäure wurden aus den *Roche*-Laboratorien wiederum verschiedene Arbeiten publiziert [113] [114].

9. Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin). – Die erste Publikation in den *HCA* [115] über das Thema stammt aus dem Arbeitskreis *Karrer* (*Fig. 39*).

**77. Über einen Bestandteil von gegen perniciöse Anämie
hochaktiven Leberpräparaten**

von **P. Karrer, P. Frei und H. Fritzsche.**

(15. V. 37.)

Fig. 39

Leberpräparate, die bei perniziöser Anämie beim Menschen in einer einmaligen Dépôt-dosis von 10—20 mg einen vollen anti-anämischen Effekt besitzen, enthalten erhebliche Mengen Phosphor, und zwar scheint dessen Menge parallel der Wirksamkeit der Präparate anzusteigen. In unseren bisher hochwertigsten Präparaten betrug er ca. 3,8 %. Parallel damit verläuft ein entsprechender Gehalt an Pentose und Adenin (isoliert als Pikrat; Zersetzungspunkt 285°, N gef. 30,8 % ber. 30,76 %). Solche hochaktive Präparate enthalten daher sehr wahrscheinlich ein Adenin-Nucleotid, und es wird weiter zu prüfen sein, ob dieses mit ihrer Wirksamkeit in ursächlicher Beziehung steht.

In [116] wird über eine weitere ‘Reinigung’ berichtet. Die nächsten beiden Veröffentlichungen [117] [118] dieser Gruppe erwähnen Abbau-Resultate von *Folkers, Todd, Char-gaff* u. a., ihre eigenen Experimente (Hydrierung, Hydrolyse, Oxidationen) enthalten jedoch kaum brauchbare Beiträge zur Abklärung der Struktur.

1951–52 meldet sich auch das *Reichstein*-Team mit drei Arbeiten [119–121] über das Struktur-Problem und mit der Beschreibung einer Isolierungsmethode (1.8 g kristallisiertes B_{12} ; die Versuche stammen zum Teil aus den Jahren 1948/49). Besonders erwähnenswert ist der Beitrag von *Vladimir Prelog*, der für die Kollegen aus Basel polarographische Messungen durchgeführt hat (*Fig. 40*) [120].

Fig. 40

Vitamin B_{12} enthält nur eine polarographisch reduzierbare Gruppierung⁵⁾⁶⁾, die dem Übergang von Co^{III} in Co^{II} entsprechen dürfte.

Herr Prof. *V. Prelog* hatte die Freundlichkeit, unser Präparat zu untersuchen; er schrieb dazu am 16. und 23. Januar 1950:

„1 mg Vitamin B_{12} wurde in 2 cm³ *Britton-Robinson*-Puffer⁷⁾ vom pH = 6,98 im Bereich von $-0,1$ bis $-1,6$ V untersucht. Die Lösung zeigte nur eine Stufe mit einem Halbstufenpotential von $-1,102$ V (gegen N.C.E.) $I_D = 0,79$ A ($c = 3,4 \cdot 10^{-4}$ Mol). Dies würde recht gut einem Übergang von Co^{II} in Co^I entsprechen. Co^{II} gibt beispielsweise in Pyridin-Pyridin-hydrochlorid ein Halbstufenpotential von $-1,10$ V. Das Halbstufenpotential des Überganges von Co^{III} in Co^{II} liegt meistens viel positiver bei etwa $-0,3$ V. Selbstverständlich könnte bei einem besonders stabilen Co^{III} -Komplex das Halbstufenpotential stark negativer werden, wie im Falle von $Co(CN)_6^{+++}$.“

Für die Autoren der nächsten Publikationen in den *HCA* über B_{12} war dessen Bau kein Rätsel mehr! Struktur und Konfiguration waren inzwischen in bahnbrechenden Arbeiten durch das Team von *Dorothy C. Hodgkin* mittels Röntgenanalyse geklärt, z. B. [122].

In den vier Beiträgen ‘*Synthesen auf dem Vitamin- B_{12} -Gebiet*’ einer deutsch-schweizerischen Arbeitsgemeinschaft [123] kann man die folgenden Grundideen erblicken: 1) Ist der Faulschlamm als Quelle für B_{12} -Faktoren konkurrenzfähig mit der mikrobiellen Gewinnung? 2) Partialsynthese natürlicher und auch unnatürlicher B_{12} -Analoga (wohl zwecks Prüfung der biologischen Aktivität) aus einem gemischten Anhydrid des Dicyanocobyrinsäure-*abcdefg*-hexamids (= der Cobyrinsäure). Die dabei realisierte Synthese von B_{12} (*Fig. 41*) [123] bestimmte gleichzeitig das Zielobjekt von *Totalsynthesen*: *Cobyrinsäure!*

Fig. 41

SUMMARY

A partial synthesis of vitamin B_{12} is described, starting from factor V_{1a} , a monocarboxylic acid. The necessary phosphoric acid diester containing the nucleotide and 1-amino-2-propanol is obtained from the 2',3'-cyclic phosphate of 1- α -D-ribofuranosyl-5,6-dimethyl-benzimidazole. Condensation of factor V_{1a} with the ‘side chain’ is effected *via* a mixed anhydride. Unnatural analogues of vitamin B_{12} , one with L-1-amino-2-propanol in place of the D-isomer, and one with the phosphoric acid group attached to the 2'-hydroxy group of ribose, have been obtained.

Biochemisches Forschungslaboratorium der ASCHAFFENBURGER
ZELLSTOFFWERKE AG., Stockstadt a. M., und
Chemische Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG., Basel



Albert Eschenmoser

1972, nach etwa 12 Jahren harter Arbeit an der ETH-Zürich unter der Führung von **Albert Eschenmoser** und an der Harvard University, Boston, unter *Robert Burns Woodward* waren Totalsynthesen von B_{12} vollbracht! *Eschenmoser*: ‘...*Gelegenheit und Herausforderung, die von der organischen Synthese auf dem Gebiete der niedermolekularen Naturstoffe bislang erreichten Grenzen zu überschreiten*’ [124].

Entscheidende Schritte der *Eschenmoser*’schen Problemlösung, nämlich die Verknüpfung der Ringe A/D zum Corrin-System, sind dann in den *HCA* beschrieben worden [125–128] (Fig. 42). Diese Verknüpfung ‘*die zu Beginn der Arbeiten ... als die schwierigste Hürde jeglicher chemischen Synthese des Vitamins B_{12} gegolten hatte*’, liess sich ‘*auf vielfältige Weise und mit grosser Leichtigkeit*’ realisieren, sofern ‘*auf den potentiell natürlichen Bildungsweg ausgerichtete Voraussetzungen*’, d. h. auf strukturell massgeschneiderte Substrate zurückgegriffen werden konnte (Zitate aus [129]).

Gleichzeitig laufende Forschungen der *Eschenmoser*-Gruppe an Modell-Corrinen brachten ausser neuen Beiträgen für die Totalsynthese von B_{12} noch fundamentale Erkenntnisse über den räumlichen Bau und die chemischen Eigenschaften corrinoider Metall-Komplexe. Röntgenstruktur-Analysen einiger Vertreter wurden in den *HCA* von *Dunitz* bzw. von *Crowfoot-Hodgkin* veröffentlicht [130–134].

Manche Aspekte bei den Synthesen von Modell-Corrinen deuteten bereits das starke Interesse von *Eschenmoser* an der Biosynthese von B_{12} an. Letzterer Problemkreis ist dann auch experimentell angegangen worden [135] (da auch frühere Literatur) und die Frage: ‘*ist der Strukturtyp des Vitamins B_{12} potentiell präbiotischen Ursprungs?*’ erweckte auch die Neugierde an der molekularen Evolution [136].

Im Zusammenhang mit dem kühnen Projekt der Totalsynthese wurden auch einige neue, auch allgemeiner anwendbare präparative Methoden entdeckt, so beispielsweise die *Claisen*-Umlagerung von Amid-Acetalen (Fig. 43) [137]¹⁸⁾ [138].

¹⁸⁾ Handschrift von *Eschenmoser*; es war noch nicht weitherum bekannt, dass in Zürich die B_{12} -Synthese (mit damals noch recht ungewissem Ausgang) unterwegs ist.

Fig. 42

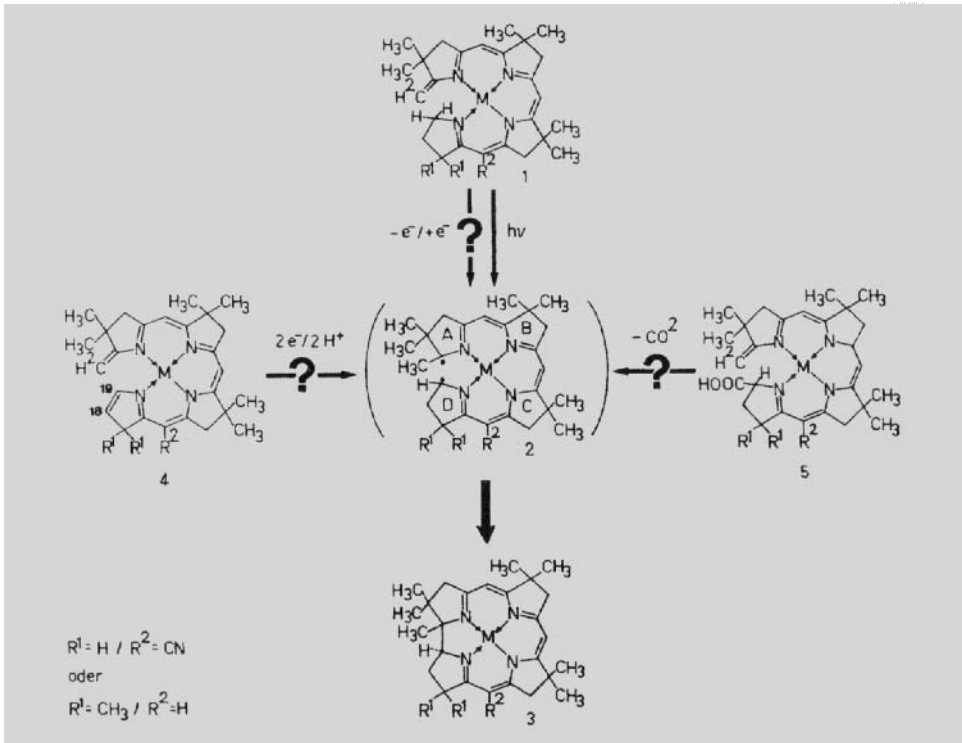


Fig. 43

268. CLAISEN'sche Umlagerungen bei Allyl- und Benzylalkoholen mit Hilfe von Acetalen des N,N-Dimethylacetamids

Vorläufige Mitteilung

von A. E. Wick, Dorothee Felix, Katharina Steen und A. Eschenmoser

(12. XI. 64)

Im Zusammenhang mit einem hier nicht weiter zu erörternden Syntheseprojekt haben wir bei der Bearbeitung der Synthesestufe I \rightarrow II den Eindruck gewonnen, dass in der Reaktion α, β -ungesättigter Alkohole mit Acetalen des N,N-Dimethylacetamids bei erhöhter Temperatur eine synthetisch vorteilhafte, unserer Meinung

Die Einleitung zu [138] ist vermutlich der kürzeste 'theoretische Teil' einer Publikation in 75 Jahren *HCA* (Fig. 44).

Fig. 44

Von den bereits vor längerer Zeit [3] in vorläufiger Form mitgeteilten Versuchen über die im Titel genannten CLAISEN'schen Umlagerungen schulden wir die Beschreibung der experimentellen Details³⁾. Hier sind sie⁴⁾.

Ein weiteres Beispiel bilden Varianten der Sulfid-Kontraktion [139] zur Gewinnung von β -Dicarbonyl-Derivaten; vgl. auch [140].

Die einzigartige chemische Architektur von B₁₂ faszinierte viele Chemiker, darunter auch manche frühere *Eschenmoser*-Schüler, die dann eigene Projekte verfolgten. Als Folge finden wir zahlreiche Veröffentlichungen in den *HCA*, unter diesen auch einige, bei welchen man sich fragen kann, ob ihre Erwähnung in einem Kapitel über *Vitamine* noch begründet ist, auch wenn in der Arbeit das Wort Vitamin B₁₂ vorkommt, oder gar im Titel figuriert. In unserem Rahmen können nur Beispiele angeführt werden.

R. Scheffold und *L. Walder* einerseits, *A. Fischli* andererseits haben B₁₂ und Derivate als mehr oder weniger leistungsfähige Katalysatoren bei organischen Reaktionen verwendet. Untersuchungen über katalytische Eigenschaften zur radikalischen Knüpfung von C,C-Bindungen sind in [141] beschrieben. Über B₁₂-katalysierte Reduktion von Nitrilen zu Aldehyden, bzw. Aminen, wie auch über Hydrierungen von (C=C)-Bindungen (mit schwacher Übertragung der Chiralität) wurde in [142] [143] berichtet.

Die Untersuchungen von *A. Pfaltz* [144] über Metall-Komplexe von Semicorrinen als enantioselektive Katalysatoren bilden ein weiteres Beispiel.

Die Aufmerksamkeit von *A. Gossauer* gilt den Xanthocorrinoiden (stabile gelbe Corrinoido; Katabolite), die aus B₁₂ unter oxidativen Bedingungen entstehen können. Nach ihrer Strukturaufklärung wurde in späteren Veröffentlichungen, wie z. B. [145] der Mechanismus eingehend untersucht, besonders mit Blick auf eine mögliche biologische Relevanz. In einer Arbeit von *Inhoffen* [146] wird auf das gelbe Corrinoid von *Gossauer* hingewiesen; vgl. auch [174].

Das Co^{III}-Zentrum von relativ lipophilen corrinoiden Komplexen zeichnet sich dadurch aus, dass axiale Liganden reversibel ausgetauscht werden können. Auf Grund dieser Eigenschaft haben *W. Simon* und *B. Kräutler* selektive Membran-Komponenten für die potentiometrische Konzentrationsbestimmung ausgewählter Anionen synthetisiert (Mikrosensoren für intrazelluläre Cl⁻-Messung). Die Publikation [147] (*Fig. 45*) hat weltweit (insbesondere USA und Japan) Anschlussarbeiten ausgelöst¹⁹⁾.

Fig. 45

116. A Lipophilic Derivative of Vitamin B₁₂ as a Selective Carrier for Anions

by Peter Schulthess, Daniel Ammann, Wilhelm Simon*, Christian Caderas, René Stepánek
and Bernhard Kräutler*

Laboratorium für Organische Chemie, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, CH-8092 Zürich

(21.III.84)

Summary

Incorporation of the lipophilic Co(III)-cobyrinate octadecyl-cobester **1** and of its ionic aqua-cyano perchlorate derivative **2** into poly(vinyl chloride)/bis(1-butylpentyl) adipate liquid membranes induces a selectivity, measured potentiometrically, of about 10³ for SCN⁻ and NO₂⁻ with respect to Cl⁻, but only of about 4 for ClO₄⁻ vs. Cl⁻. This is in contrast to classical anion-exchanger membranes, which exhibit a selectivity sequence ClO₄⁻ > SCN⁻ >> NO₂⁻ > Cl⁻ in accordance with the *Hofmeister* series. The Co(III)-corrins **1** and **2**, when components in solvent polymeric membranes, undergo exchange of axial ligands and behave as highly selective carriers for SCN⁻ and NO₂⁻.

¹⁹⁾ Vgl. auch [148], dort weitere Literatur.

Es gelang auch, ein B₁₂-Diamino-Derivat direkt auf Elektroden zu polymerisieren [149] und neuerdings sogar ‘molecular devices’ (Fig. 46) zu kreieren [150]. Letztere sind um funktionelle Einheiten erweiterte B₁₂-Derivate (Fig. 47), arbeiten als Lichtwandler oder wiederaufladbare ‘10-Elektronen-Batterie’ und können für radikalische Additionen, bzw. für reduktive Eliminierungen gebraucht werden.

Fig. 46

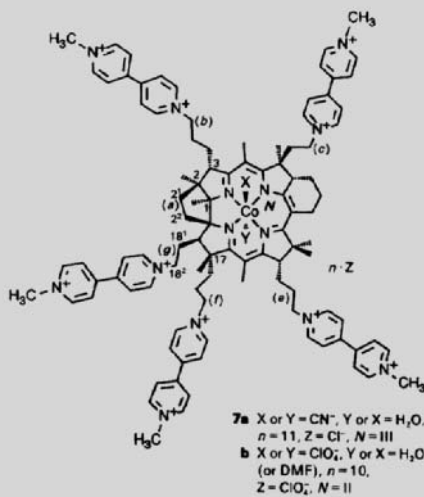
6. A Reduction Catalyst Powered by Its Own 10-Electron Battery: Synthesis and Properties of a Pentaviologen-Linked Corrinatocobalt Complex

by Beat Steiger and Lorenz Walder*

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

Dedicated to Prof. Rolf Scheffold on the occasion of his 60th birthday

Fig. 47



10. Vitamin C (Ascorbinsäure). – Gleichzeitig mit Forschern aus Ungarn, Schweden, Deutschland, England beschäftigten sich um 1930 in Zürich zwei Gruppen mit der Strukturaufklärung. Karrer lieferte zwar interessante, jedoch keine entscheidenden Beiträge [151]²⁰⁾ [152]²¹⁾. Mehr Erfolg war Reichstein beschieden, der in einer ‘vorläufigen Mitteilung’ [154]²²⁾ die Synthese von ‘rohe d-Ascorbinsäure ausgehend von d-Xyloson’,

²⁰⁾ Einer der Autoren, Rudolf Morf, ein langjähriger Mitarbeiter von Karrer, wurde später Generalsekretär der IUPAC. Gerne erinnert man sich an den grösstenteils durch ihn grossartig organisierten IUPAC-Kongress 1955 in Zürich.

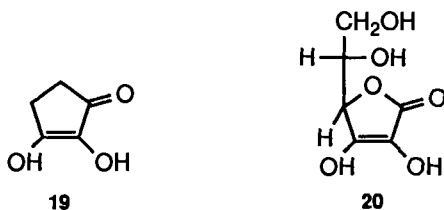
²¹⁾ Gerold Schwarzenbach, ein Koautor, wurde eine weit anerkannte Kapazität der Komplex-Chemie, vgl. [153].

²²⁾ Ein Koautor, R. Oppenauer, beschrieb später die nach ihm benannte Oxidation von Alkoholen zu Carbonyl-Derivaten.

‘die drehte nach links (!)’ nach der Oson-Blausäure-Methode beschrieb. Damit war bewiesen, dass ‘der natürliche Körper die *l*-Threonsäure-Konfiguration’ besitzt.

Der Hinweis ‘auf den sehr ähnlichen Bau der Galakturonsäure’ ist interessant, ebenso wie die – erst viel später sich als richtig erweisende Spekulation – ‘dass die biologische Bildung sich auf diesem Wege vollzieht’.

In zwei Arbeiten [155] [156] erklärte Reichstein²³) das ausserordentlich ähnliche chemische Verhalten seiner Reduktinsäure (19) und der Ascorbinsäure (20) durch den in beiden Substanzen vorhandenen *cyclischen En-diol*-Teil.



Nach der Verbesserung der ‘Oson-Blausäure-Methode’ konnte das Reichstein-Team bald nicht nur beide Antipoden des Vitamins rein gewinnen [157]²⁴), sondern auch Analoge [158] herstellen. Bemerkenswert ist die mit [158] gleichzeitige Veröffentlichung (Fig. 48) [159], die verschiedene Ansichten von Reichstein und Haworth über den Syn-

53. The Primary Product of the Synthesis of Ascorbic Acid and its Analogues.

Observations complementary to the preceding paper,
by **W. N. Haworth** and **E. L. Hirst**.
(24. II. 34.)

Fig. 48

these-Verlauf zum Ausdruck bringt. Die in [160] beschriebene neue Synthese muss man in mehrfacher Hinsicht als *epochemachend* bezeichnen (Fig. 49). Das billige nachwachsende Ausgangsmaterial trägt seine Chiralität restlos auf das Endprodukt über. Der mikrobio-

32. Eine ergiebige Synthese der *l*-Ascorbinsäure (C-Vitamin)²⁾

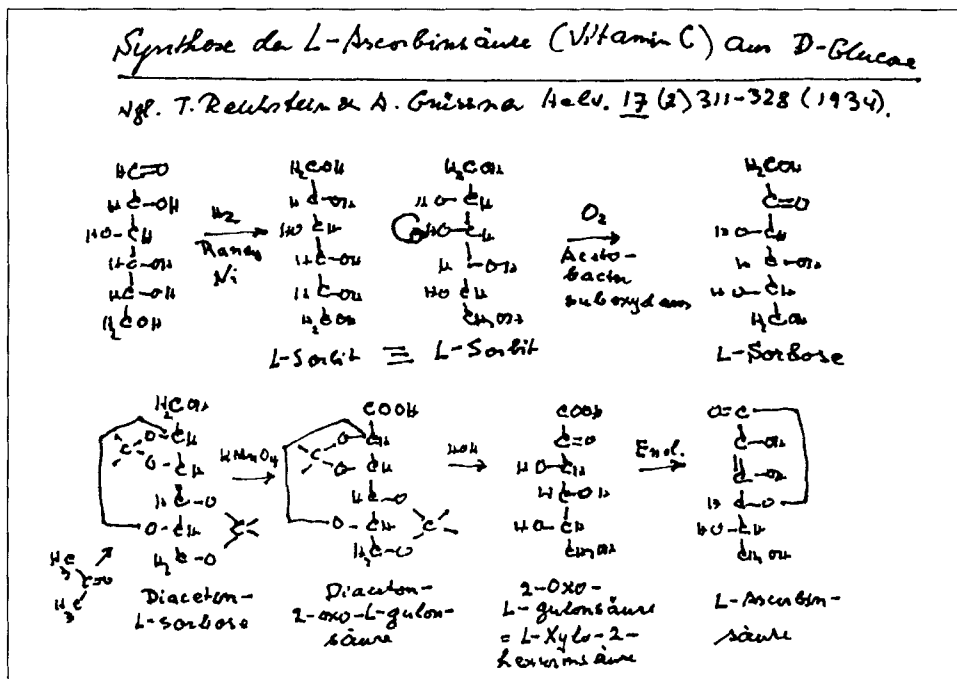
von **T. Reichstein** und **A. Grüssner**.
(22. XII. 33.)

Fig. 49

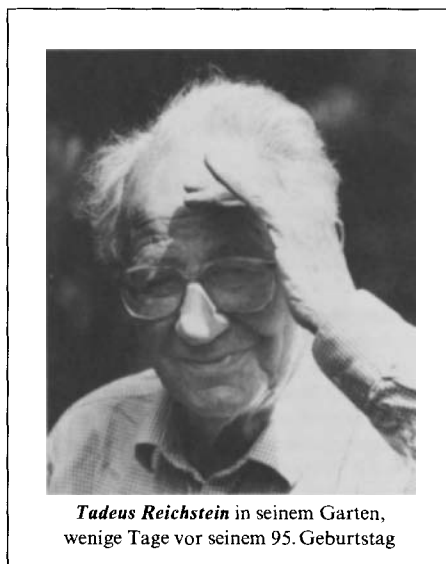
²³) Etwa zur Zeit des Erscheinens seiner ersten Veröffentlichungen über dieses Thema in den *HCA* muss sich die Episode ereignet haben, die Reichstein (*TR*) erst kürzlich erzählt hat. *TR* und seine Gruppe arbeiteten damals im Laboratorium von *L. Ruzicka* (*LR*) in einem Kellerraum an der ETH-Zürich. (*TR* leitete in Assistentenfunktion ein organisches Praktikum für Studenten neben seinen eigenen Forschungen.) Als *P. Karrer* (*PK*) erfuhr, dass *TR* über Ascorbinsäure arbeitet, intervenierte er bei dessen ‘Hausherrn’, weshalb er es dulde, dass jemand in seinem Hause über Vitamine arbeite, hätte doch er, *PK*, das Gebiet für sich reserviert. *TR* erinnert sich noch gut an die Antwort von *LR*: Weder wolle er, noch könne er ‘dem Reichstein’ die Forschungsthemen vorschreiben. Kenner der nicht ganz unproblematischen Beziehungen der Protagonisten zueinander können sich das vergnügte Schmunzeln von ‘Poldi’ (= *LR*) über die Angelegenheit lebhaft vorstellen.

²⁴) Die benötigten Ausgangszucker D-, bzw. L-Xylose, mussten damals mühsam aus Maiskörnern bzw. Reisstärke hergestellt werden, s. Exper. Teil in [157].

Fig. 50



logische Schritt mit einem 'wild eingefangenen Stamm' ist bewundernswert regioselektiv (nur eine von sechs Alkohol-Funktionen wird oxidiert!); zudem verläuft er mit hoher Ausbeute. Das Schema (Fig. 50) hat Reichstein in seinem 95. Lebensjahr gänzlich aus dem Gedächtnis erstellt. Herzlichsten Dank!



Epochemachend ist diese Arbeit aber auch in wirtschaftlicher Hinsicht, denn sie eröffnete die Ära der weltweiten industriellen Synthesen von Vitaminen!

Aus den damaligen Gramm-Mengen sind seither mehr als 40000 t/Jahr geworden. Der grössere Teil geht zwar in die Lebensmittelindustrie [161], jedoch ist auch der direkte Verbrauch (Brausetabletten u. a.) beträchtlich. Nach *L. Pauling*²⁵⁾ beeinflussen 1–2 g/Tag Erkältungen (Häufigkeit und Verlauf) günstig [162]. Nach [163] sollen 10 g/Tag Entstehung und Wachstum von Tumoren hemmen.

1933 kostete 1 kg US \$7000, nach der *Reichstein*-Synthese sank der Preis 1937 auf \$ 127, und er dürfte heute um \$ 15 liegen²⁶⁾.

Der mit *Roche* im November 1933 auf 12 Jahre abgeschlossene Vertrag²⁷⁾ hat sich für beide Parteien gelohnt (*Fig. 51*).

Zwecks Klärung der Struktur-Wirkung-Beziehungen wurden auch zahlreiche Derivate des Vitamins synthetisiert²⁸⁾, z. B. [158] [166] und getestet [167]. In einigen 6-Desoxy-6-halogen-Derivaten der L-Ascorbinsäure fanden *Kiss et al.* viel später [168] eine recht hohe Antiskorbut-Aktivität.

Die biologische Aktivität der Ascorbinsäure wurde bald mit ihrem hohen Redoxpotential in Zusammenhang gebracht [169]. In [170] untersuchten *Karrer* und *Bendas* das Verhalten gegen Nitrate und Nitrite ‘*im Hinblick auf einen allfälligen Einfluss, den die ... Ascorbinsäure auf die Assimilationsprozesse der Stickstoffverbindungen ausüben könnte.*’

In einer Serie bemerkenswerter Publikationen haben *Hans Dahn* und *Lotte Loewe* gezeigt, dass HNO_2 die Ascorbinsäure quantitativ zur Dehydroascorbinsäure oxidiert. Als nitrosierende Spezies wurden N_2O_3 , H_2NO_2^+ und NO^+ nachgewiesen und Resultate der *Ingold*'schen Schule über die Diazotierung von Anilin ergänzt [171].

Die Arbeit [172] aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Zürich beschäftigt sich mit der Beeinflussung der Bildung des menschlichen Hautfarbstoffes, Melanin, durch die L-Ascorbinsäure und kommt u. a. zum Schluss ‘...*dass, das Vitamin C in der Nebenniere nicht einfach als Reservesubstanz zu betrachten ist, sondern dass es dort bestimmte Funktionen zu erfüllen hat.*’

²⁵⁾ Unter dem Titel ‘*The Guru of Vitamin C*’ hat die *Washington Post, Health* vom 30.7.1991 *Paulings* 90. Geburtstag gefeiert.

²⁶⁾ Der Wert eines US-Dollars in sFr.: 1933 *ca.* 4.15, 1937 *ca.* 4.35, 1992 *ca.* 1.25–1.50.

²⁷⁾ Die *Haco*-Gesellschaft und deren Direktor *G. Lüscher*, ein persönlicher Freund *Reichsteins*, haben ihn nicht nur finanziell unterstützt, sondern auch seine Interessen vertreten. Man beachte das Timing: Das Patent, die Grundlage zum Vertrag, wurde Ende Oktober eingereicht und die Publikation [160] Ende Dezember der Redaktion der *HCA* zugesandt.

²⁸⁾ Diese Arbeiten markieren den Beginn der Forschungen von *Reichstein* über Desoxy-Zucker. Mit dem auch experimentell anspruchsvollen Thema haben sich später Generationen von Doktoranden beschäftigt, u. a. *Christoph Tamm* [164], der spätere Ordinarius für organische Chemie und Rektor der Universität Basel. In *ca.* 45 Publikationen, fast alle in den *HCA*, wurden die Resultate festgehalten [165].

Fig. 51

V e r t r a g

zwischen den Firmen

F. Hoffmann-La Roche & Co. A. G., Basel, im Folgenden

"Roche" genannt

und

der Heco-Gesellschaft A. G., Gfhaligen, im Folgenden

"Heco" genannt.

§ 1

I. Die Heco überträgt auf Roche sämtliche Rechte auf die von Herrn Dr. T. Reichstein gefundenen Synthesen zur Darstellung von Vitamin C (l-Ascorbinsäure incl. Isomere und Substitutionsprodukte), insbesondere das alleinige Recht der Ausübung der Verfahren und der gewerblichen Verwertung sowie des Vertriebes der damit gewonnenen Produkte für die ganze Welt. Die Verfahren sind in einer diesem Vertrag beigehefteten Beilage genau beschrieben und werden nach Bedarf durch mündliche Ausführungen ergänzt.

II. Auf Wunsch von Roche wird Heco sämtliche nachgesuchten oder noch nachzusuchenden Patente auf Roche übertragen

Auch die Beeinflussung von Enzymen wurde unter die Lupe genommen (Fig. 52) [169].

18. Das Verhalten von Vitamin C (Ascorbinsäure) und anderer Reduktone gegen katheptische und andere Enzyme

von **H. v. Euler, P. Karrer** und **F. Zehender**.

(30. XII. 33.)

Fig. 52

Der Beitrag [173] von *Gertrud Woker* und *J. Antener* in den *HCA* (Fig. 53) über 'Die Fermentwirkungen der Ascorbinsäure' stammt aus dem

Laboratorium für physikalisch-chem. Biologie der
Universität Bern.

Fig. 53

und endet mit dem Satz: 'so bitten wir um freundliche Reservierung dieses Arbeitsgebietes'.

Schliessen wir das Kapitel mit der Erwähnung einer Publikation der *Gossauer-Gruppe*, in der u. a. die Rolle der Ascorbinsäure auf die Bildung von Xanthocorrinoiden untersucht wird (Fig. 54) [174] (s. auch Vitamin B₁₂).

Influence of the *c*-Acetic-Acid Chain on the Course of the Hydroxylation of the Corrin Chromophore by Oxygen in the Presence of Ascorbic Acid

by **Burghard Grüning³⁾**, **Gerhard Holze**, **Titus A. Jenny**, **Petr Nesvadba**, and **Albert Gossauer***

Institut de chimie organique de l'Université, Pérolles, CH-1700 Fribourg

and **Ludger Ernst** and **William S. Sheldrick⁴⁾**

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH, Mascheroder Weg 1, D-3300 Braunschweig-Stöckheim

Dedicated to Prof. *Albert Eschenmoser* on the occasion of his 60th birthday

(28.5.85)

Fig. 54

11. Vitamin A (Retinol). – Da dieses Vitamin durch *Conrad Hans Eugster* im Beitrag über Carotinoide abgehandelt wurde [175], soll hier lediglich auf einige Einflüsse hingewiesen werden, die das Thema ausgeübt hat.

Wohl einer der am häufigsten zitierten Namen in Publikationen über präparativ-organische Chemie ist *Lindlar*²⁹⁾ mit seinem Katalysator (Fig. 55) [176].

Basierend auf Beobachtungen über die Art der biologischen Wirkung der Vitamin-A-Säure (Retinsäure) wurden bei *Roche* mehrere Wirkstoffe (*Retinoide*) mit Therapieerfolgen (gegen Akne, Psoriasis, Keratosen, Präkanzerosen) entwickelt [177] und als Medikamente eingeführt.

²⁹⁾ *Herbert Lindlar* ist britischer Staatsbürger; im zweiten Weltkrieg diente er seinem Vaterland als Vizekonsul in der Schweiz.

Fig. 55

57. Ein neuer Katalysator für selektive Hydrierungen

von H. Lindlar.

(3. I. 52.)

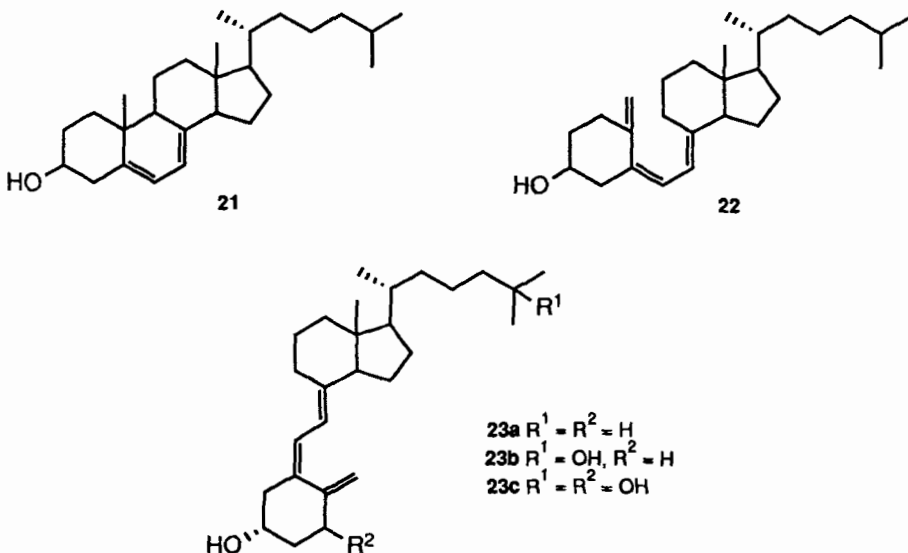
Bei der Ausarbeitung der Vitamin-A-Synthese²⁾ wurde ein Palladium-Blei-Katalysator³⁾ entwickelt, mit dem man Dreifachbindungen hydrieren kann, ohne in der Ausgangsverbindung vorhandene oder während der Hydrierung entstehende Doppelbindungen anzugreifen.

¹⁾ P. R. O. Bally, K. Mohr & T. Reichstein, *Helv.* **34**, 1740 (1951).

²⁾ O. Isler, A. Ronco, H. Guez, N. C. Hindley, W. Huber, K. Dialer & M. Kofler, *Helv.* **32**, II, 489 (1949); O. Isler, *Chem. and Eng. News* **29**, 3962 (1951).

³⁾ F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G., Basel, Österr. Patent Nr. 168 606, entsprechende Schutzrechte in anderen Ländern.

12. Vitamin D. – 1936 erschien erstmals in den *HCA* ein Beitrag über Vitamin D. Darin beschreiben *Neracher* und *Reichstein* ein Verfahren zu dessen Anreicherung aus Thunfisch-Leberöl [178]. Diese Arbeit wurde nicht weitergeführt, da von anderer Seite über die Isolierung des Vitamins und seine Identität mit dem als Vitamin D₃ (= Cholecalciferol = CalcioI; **22**³⁰⁾ bzw. **23a**³¹⁾) bezeichneten Bestrahlungsprodukt von 7-Dehydrocholesterin (= Provitamin D₃; **21**) berichtet wurde.



³⁰⁾ Strukturformel, auf die sich die von den Steroiden abgeleitete Nomenklatur bezieht.

³¹⁾ Heute bevorzugt, den strukturellen Gegebenheiten besser entsprechende Projektion.

Weitere Arbeiten basierten auf Befunden der Chemie der D-Vitamine. So wurde die photolytische Umwandlung eines konjugierten Sechsring-Diens in ein Seco-trien von *Jeger et al.* [179]³²), später auch von *Barton* [180] bei pentacyclischen Triterpenen versucht.

Durch einen Abbau des Methyl-ethers von Vitamin D₂ hoffte *Bergström*, der als Gast im Laboratorium von *Reichstein* in Basel weilte³³), einen Beitrag zur Frage nach der absoluten Konfiguration der Steroide gemäss *Fig. 56* zu leisten [181]. Die Weiterverfolgung der Idee führte vorerst zu einer unsicheren Aussage [182] [183]. Der einwandfreie Beweis, dass die erhaltene (–)- β -Methoxyadipinsäure der L-Reihe angehört, ist erst in [184] beschrieben worden. Schon früher gelang es *Viscontini* und *Miglioretto*, diese Spaltsäure mit der L-Äpfelsäure zu verknüpfen [185]. Diese Resultate bestätigten die anfangs der fünfziger Jahre bereits auf andere Weise bewiesene absolute Konfiguration der Steroide.

1. Die Isolierung von (–)- β -Methoxy-adipinsäure aus den Oxydationsprodukten von Calciferol-methyläther

von Sune Bergström.

(28. X. 48.)

Fig. 56

Der sterische Bau des Kohlenstoffgerüsts der Sterinmolekel ist jetzt in grossen Zügen bekannt, und in vielen Fällen ist auch die Lage verschiedener Substituenten relativ zur Molekelebene („ α “ oder „ β “) festgelegt. In keinem Fall scheint aber eine chemische Verknüpfung von diesem α, β -System mit dem DL-System, das vom Glycerinaldehyd ausgeht, stattgefunden zu haben.

Als erster Schritt zur Verknüpfung von dem C₃-Asymmetriezentrum der Sterine mit dem konventionellen DL-System wird hier der oxydative Abbau von Calciferol-methyläther (III) beschrieben.

Bei der Oxydation von Calciferoläther wäre als Spaltstück von Ring A eine optisch aktive β -Methoxy-adipinsäure (IV) zu erwarten. Die Zugehörigkeit dieser Säure zur D- oder L-Serie könnte dann z. B. durch Abbau zu oder Aufbau von D- oder L-Äpfelsäure-methyläther festgestellt werden.

In einer Reihe von Publikationen von *Schaltegger* und Mitarbeitern dokumentierte sich das Interesse der *Dr. A. Wander AG* an D-Vitaminen. Es werden darin Studien beschrieben, die sich hauptsächlich mit der Herstellung von 7-Dehydrocholesterin (**21**) befassen. So wurde berichtet, dass Cholesteryl-ester durch Photobromierung allylisch an C(7) substituiert werden können (*Fig. 57*) [186].

³²) Mit dieser Arbeit dokumentierte *Oskar Jeger* erstmals sein Interesse an der Photochemie, welches in der Folge zu rund 150 Publikationen in den *HCA* führte.

³³) Während der Jahre 1946/1947. Er wurde 1960 von der Universität Basel zum Dr. *h. c.* ernannt.

Fig. 57

263. Die direkte Photobromierung der Cholesterylester in der Allylstellung (C₇-Position)

Sterine als ioniode Systeme III

von H. Schaltegger.

(19. X. 50.)

Aussagen über die Konfiguration von 7-Halogeno- sowie 7-Hydroxy-cholesterinen [187] gaben Anlass zu Korrekturen [188–190]. Ausführlich wurde auch die Dehydrohalogenierung zum Provitamin D₃ (**21**) untersucht [190–192]. Weitere Abhandlungen aus diesem Arbeitskreis haben eine kolorimetrische Bestimmungsmethode [193], Versuche zur Synthese von Modellsubstanzen der Dihydro-D-vitamine [194] und die Herstellung von Vitamin-D₃-(4-¹⁴C)butyrat [195] zum Inhalt.

Auch Chemiker von *Roche* beschäftigten sich mit D-Vitaminen. Gegenstand eines ersten Artikels ist eine kolorimetrische Bestimmung von Vitamin D₃ in Gemischen mit Vitamin A und β -Carotin [196]. Untersuchungen von *Pfoertner* und *Weber* befassten sich mit Aspekten der Ergosterin-Bestrahlung [197] und der Photoisomerisation des Präcalciferoles [198].

Grosses Interesse galt den Vitamin-D-Metaboliten, deren Entdeckung ab etwa Mitte der sechziger Jahre einsetzte. Im wesentlichen durch Arbeiten von *DeLuca et al.* in den USA wurde bekannt, dass Vitamin D₃ in der Leber zu 25-Hydroxy- (= Calcidiol; **23b**) und dieses in den Nieren zu 1 α ,25-Dihydroxy-vitamin D₃ (= Calcitriol; **23c**) metabolisiert wird, welches die bis anhin dem Vitamin zugeschriebene biologische Wirkung ausübt. Die Struktur der heute als Hormon betrachteten Verbindung war 1972 sichergestellt. In einer ersten Mitteilung zu diesem Themenkreis [199] wird über die Umwandlung von Cholesterin in 1 α -Hydroxycholesterin und dessen Überführung in 1 α -Hydroxyvitamin D₃ berichtet (Fig. 58).

Kurze Zeit danach beschrieben *Uskoković* und Mitarbeiter [200] eine von 25-Hydroxycholesterin ausgehende Synthese von 1 α ,25-Dihydroxycholesterin (Fig. 59), des für die Calcitriol-Herstellung³⁴⁾ wichtigen Zwischenprodukts. Für die Bereitung von 25-Hydroxycholesterin dienten Handelsprodukte wie Stigmasterin [201] und Pregnenolon [202] als Ausgangsmaterialien. Zur Einführung der 1 α -OH-Funktion in Cholesterin konnte später eine ökonomischere Variante entwickelt werden, die auch bei C₂₁- und C₂₂-Ste-

Fig. 58

168. Synthese von 1 α -Hydroxycholecalciferol

Vorläufige Mitteilung

von Andor Fürst, Ludvik Labler, Werner Meier und Karl-Heinz Pfoertner

Chemische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel

(18. VI. 73)

³⁴⁾ Die Einführung von Calcitriol als Medikament durch *Roche* erfolgte 1979 unter dem Namen *Rocaltrol*[®]

Fig. 58
(Forts.)

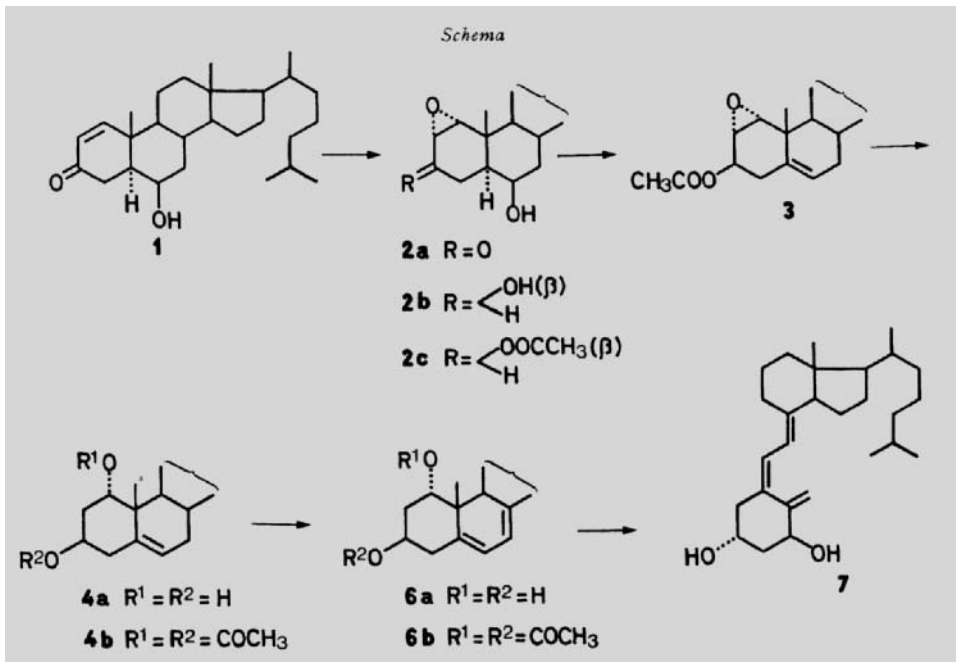


Fig. 59

87. Vitamin D₃ Metabolites III¹). Synthesis and X-ray Analysis of 1 α , 25-Dihydroxycholesterol

by **Thomas A. Narwid, John F. Blount, Jerome A. Iacobelli**
and **Milan R. Uskoković**

Chemical Research Department, *Hoffmann-La Roche Inc.*, Nutley, New Jersey 07110 USA

(3. I. 74)

roiden angewendet wurde [203]. Aus der Verknüpfung der letzteren mit geeigneten Bausteinen resultierten mehrere Synthese-Varianten für 1 α ,25-Dihydroxycholesterin [204]. Beiträge erschienen auch über die Synthese von zwei weiteren Metaboliten, nämlich (25*S*)-25,26-Dihydroxy- [205] (Fig. 60) und (1 α ,25*S*)-1,25,26-Trihydroxy-vitamin D₃

Fig. 60

87. Zur Konfiguration des Vitamin-D₃-Metaboliten 25,26-Dihydroxycholecalciferol: Synthese von (25*S*, 26)- und (25*R*, 26)-Dihydroxycholecalciferol

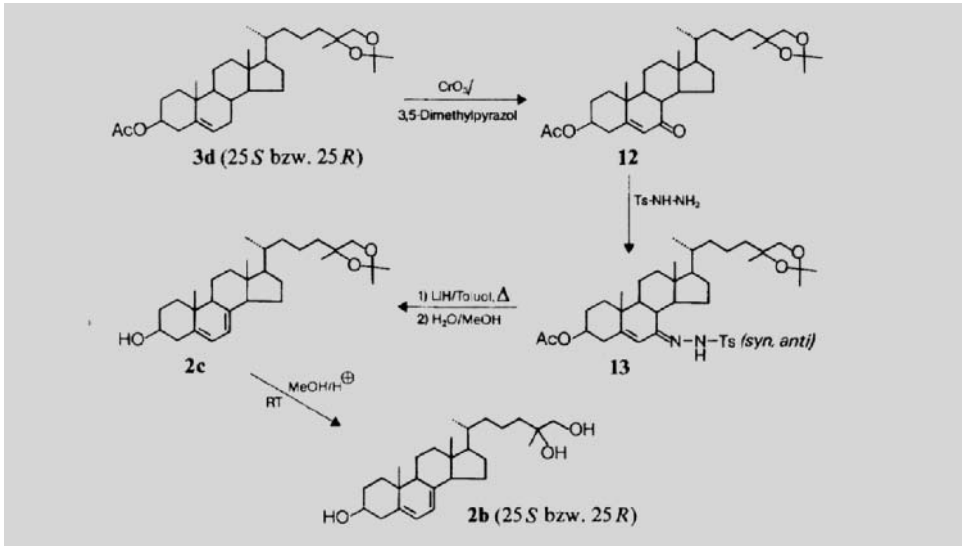
von **Richard Barner, Josef Hübscher, John J. Daly** und **Peter Schönholzer**

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

(18. II. 81)

[206]. Für den Konfigurationsbeweis war jeweils auch die Herstellung des (2*S**R*)-Epimeren erforderlich. In Abweichung von der üblichen Methode zur Einführung der (C(7)=C(8))-Bindung beschrieben die Autoren [205] den in *Fig. 61* skizzierten Weg.

Fig. 61



Die Entdeckung eines wasserlöslichen Glycosids von Calcitriol im Pflanzenreich gab Anlass zur Herstellung von β-D-Glucopyranosiden einiger hydroxylierter Vitamin-D-Verbindungen [207]. Schliesslich finden sich auch die ¹³C-NMR-Spektren einiger Vitamin-D₃-Metaboliten diskutiert [208].

Mit strukturellen Abwandlungen von Vitamin D₃ befassen sich auch zwei Beiträge von *Reischl* und *Zbiral* aus der Universität Wien. Es wird darin über 1,4-Addukte und ihre Zersetzung zu Doppelbindungsisomeren des Vitamins berichtet [209] [210].

13. Vitamin E. – Die erste Publikation über eine geglückte Synthese von α-Tocopherol erschien 1938 in den *HCA* (*Fig. 62*) [211].

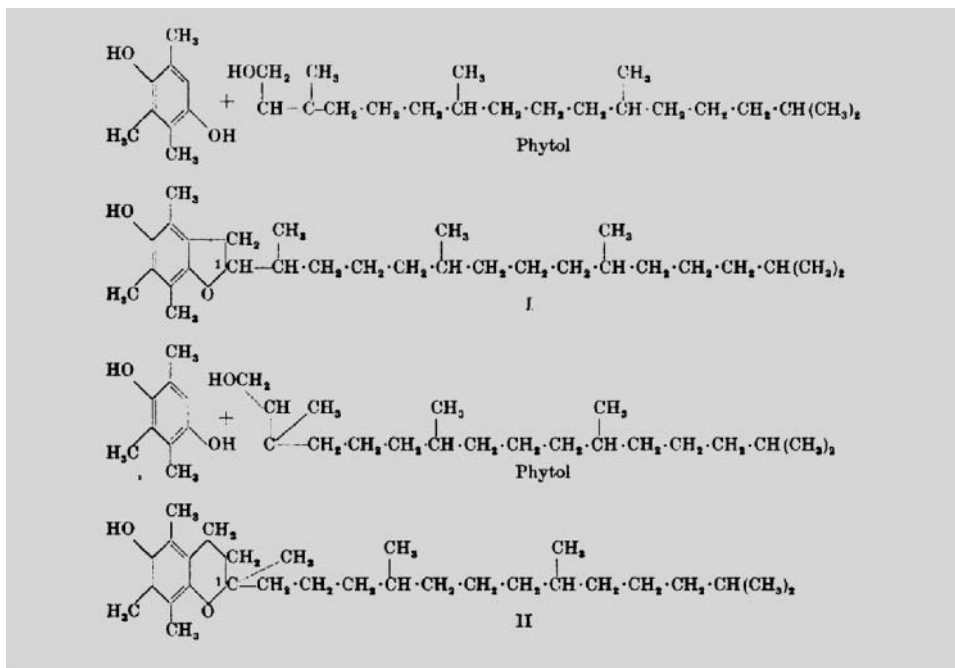
Fig. 62

67. α-Tocopherol

von P. Karrer, H. Fritzsche, B. H. Ringler und H. Salomon.

(31. III. 38.)

Fig. 62
(Forts.)



Anmerk. b. d. Korrektur: Bei einem von Herrn Dr. Isler im Laboratorium der Chemischen Fabrik *F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G.*, Basel aus 3-Brom-hydrophytylbromid und Trimethyl-hydrochinon analog hergestellten Kondensationsprodukt, das nicht einheitlich ist, aber die in dieser Abhandlung beschriebene Cumaranverbindung enthält, konnte die biologische Prüfung im pharmakologischen Laboratorium der *F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G.* bereits zu Ende geführt werden. Dieses synthetische Produkt besitzt Vitamin-E-Wirkung.

Aus Trimethylhydrochinon und Phytyl-bromid (*ex* natürlichem Phytol) in ‘*trockenem Benzin*’ mit $ZnCl_2$ als Katalysator bei $60-70^\circ$ wurde das gewünschte Produkt³⁵⁾³⁶⁾ erhalten. Phytol selbst, sowie Isophytol³⁸⁾, konnten ebenfalls zum Aufbau der Seitenkette

³⁵⁾ Aus der ‘Anmerk. b. d. Korrektur’ in Fig. 62 [211] ist ersichtlich, dass Isler wahrscheinlich schon etwas früher eine sehr ähnliche Synthese realisiert hatte.

³⁶⁾ Im Jahre 1938 konnte Karrer von E. Barel (damals Generaldirektor von Roche) als Konsulent für das Vitamin-E-Gebiet (nicht jedoch für die K-Vitamine) unter Vertrag genommen werden (vgl. Fig. 63: Ausschnitt aus dem Vertrag). In einem persönlichen Gespräch berichtete Isler im Frühsommer 1992, wie er nach einer militärisch bedingten Abwesenheit durch M. Guggenheim³⁷⁾ darüber informiert wurde: ‘Prof. Karrer wird Ihnen helfen, das Vitamin E zu synthetisieren.’ Aus dieser erfreulichen und sehr erfolgreichen Zusammenarbeit resultierten insgesamt 12 Patente.

³⁷⁾ M. Guggenheim ist u. a. Autor des Standardwerkes ‘Die biogenen Amine und ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie des pflanzlichen und tierischen Stoffwechsels’, Verlag von S. Karger, Basel, 1951.

³⁸⁾ Vgl. Kap. 14, Fig. 72, Formel III.

Fig. 63

V e r t r a g
-----**Zwischen****Herrn Prof. Dr. Paul Karrer Zürich****und****F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. Aktiengesellschaft Basel****nachstehend "Roche" genannt,****wird folgende Vereinbarung getroffen:****§ 1.**

Herr Prof. Karrer und Roche setzen die gemeinschaftliche Bearbeitung der Synthese von Vitamin E in gleicher Weise wie bisher fort und verpflichten sich zur laufenden gegenseitigen Unterrichtung über die in den Laboratorien der Partner erhaltenen Ergebnisse chemischer und biologischer Natur. Die Zusammenarbeit erstreckt sich auch auf die für die Vitamin E-Synthese nötigen Zwischenprodukte.

Zürich, den *11. August 1938**P. Karrer.*

Basel, den 8. August 1938.

**F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co.
Aktiengesellschaft***Paul WITTEL*

verwendet werden. Beide synthetischen Präparate hatte *Karrer* als '*d,l*- α -Tocopherol' bezeichnet³⁹⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾.

Karrer hatte anfänglich als mögliche Formel für die Tocopherole die Cumaran-Struktur (Fig. 62, Formel I) gegenüber der Chroman-Struktur (Fig. 62, Formel II) bevorzugt. Diese Ansicht musste er jedoch später aufgrund der sich erhärtenden Abbau-Resultate von *Fernholz* [216] revidieren⁴²⁾.

Analog liessen sich auch β - und γ -Tocopherol⁴³⁾ aus 2,5-Dimethylhydrochinon bzw. 2,3-Dimethylhydrochinon und Phytol herstellen [219]. Die komplexen Substanz-

- ³⁹⁾ Die Nomenklatur der stereoisomeren Tocopherole in der frühen Literatur ist sehr verwirrend und oftmals unkorrekt. So hat *Karrer* [212] [213] die Bezeichnung '*d,l*' für α -Tocopherole verwendet, welche er einerseits aus optisch aktivem Phytol sowie andererseits aus synthetischem, optisch inaktivem Phytol erhalten hatte.
- ⁴⁰⁾ Synthetisches α -Tocopheryl-acetat (das Acetyl-Derivat ist gegenüber Luftsauerstoff viel stabiler als die Phenol-Form [214]) kam schon 1939, kurze Zeit nach der 1. Synthese, unter dem Namen *Ephynal*® auf den Markt. Bevor das synthetische Isophytol technisch zugänglich war [215], wurde natürliches Phytol (extrahiert aus hunderten von kg Brennesseln) zum Aufbau der Seitenkette verwendet. Der Verbrauch an α -Tocopherol war damals sehr bescheiden (einige wenige kg/Jahr), begann jedoch später – als es auch in der Tierernährung breite Anwendung fand – beträchtlich anzuwachsen und liegt heute bei über 10000 t/Jahr.
- ⁴¹⁾ Zwischen dem natürlichen α -Tocopherol und den synthetischen '*d,l*'- α -Tocopherolen konnten damals keine messbaren Unterschiede in der biologischen Aktivität festgestellt werden [212].
- ⁴²⁾ Tocopherole mit Cumaran-Struktur wurden 1948 vom *Karrer*-Team durch gezielte Synthese hergestellt (Fig. 64) [217].

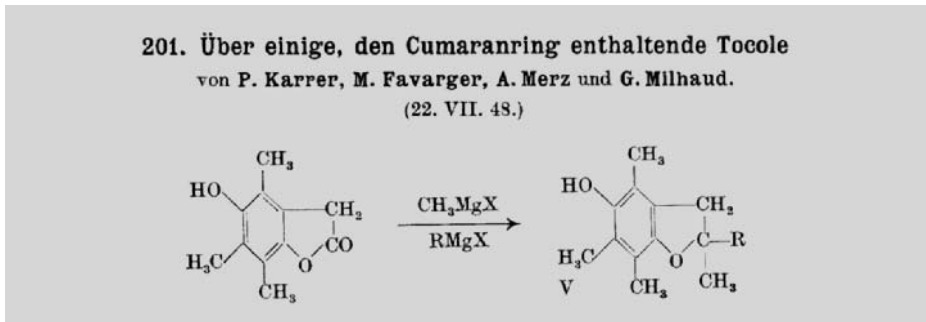
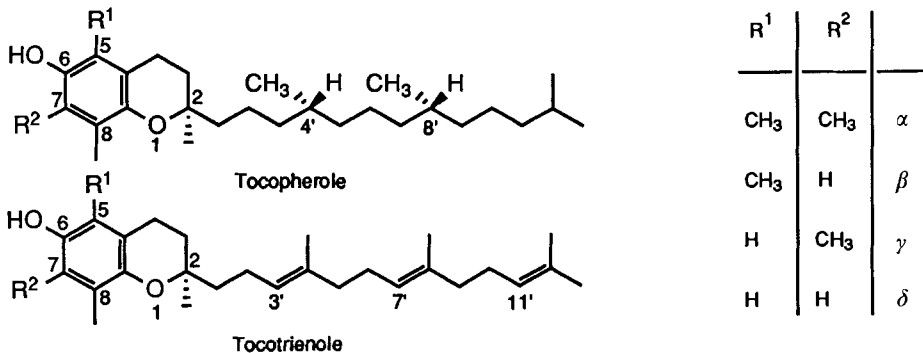


Fig. 64

- ⁴³⁾ Nomenklatur [218] der acht in der Natur vorkommenden Tocopherol- und Tocotrienol-Homologen (die Konfiguration der natürlichen Isomeren wurde erst viel später bestimmt):



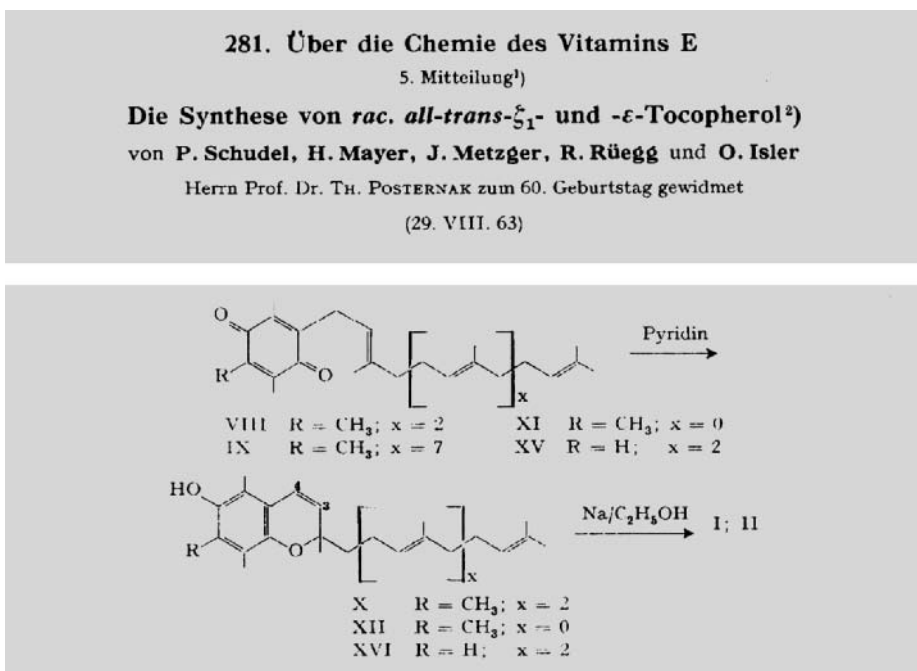
Gemische konnten über die gut kristallisierenden Allophanate gereinigt werden. δ -Tocopherol [220], das bis jetzt in der Natur nicht gefundene 7-Methyltolcol [221], sowie Tocol [222] (enthält keine Me-Gruppen am aromatischen Teil) wurden ebenfalls im *Karrer*'-schen Laboratorium synthetisiert⁴⁴).

Weitere Veröffentlichungen folgten aus dem gleichen Institut u. a. über Thiochroman-Derivate mit Tocopherol-Struktur [224], Tocol mit bicyklischer Seitenkette [225], Tocolen mit MeO-Gruppen am aromatischen Teil [226], 2-Alkyl-Homologe des α -Tocopherols [227] sowie über weitere Verbindungen mit tocopherolähnlichen Strukturen [228]⁴⁶).

Nach dieser Flut von Veröffentlichungen von 1938 bis Mitte der vierziger Jahre blieb es etwas ruhiger, bis 1963 die absolute Konfiguration des natürlichen α -Tocopherols als

⁴⁴) *rac*-, α -, β -, γ - und δ -Tocotrienol⁴³) wurden 1963 bei *Roche* (Fig. 65) [223] durch basenkatalysierten Ringschluss erhalten⁴⁵).

Fig. 65



⁴⁵) Die bei der α -Tocopherol-Synthese angewandten sauren Kondensationsbedingungen (ZnCl₂ als Katalysator) waren hier unbrauchbar.

⁴⁶) Die Synthese von verschiedenen Analogen zeigte, dass die Vitamin-E-Aktivität sehr strukturspezifisch ist. α -Tocopherol war die aktivste Verbindung. Kleine Änderung in der Struktur wie z. B. das Fehlen einer Me-Gruppe oder die Kürzung der Seitenkette um ein C-Atom bewirkte eine drastische Reduktion der Aktivität.

(2*R*,4'*R*,8'*R*) festgelegt (Fig. 66) [229] und dessen erste Synthese (Fig. 67) [230] publiziert wurde⁴⁷⁾.

Fig. 66

102. Die absolute Konfiguration des natürlichen α -Tocopherols
 4. Mitteilung¹⁾
 von H. Mayer, P. Schudel, R. Rüegg und O. Isler
 (7. III. 63)

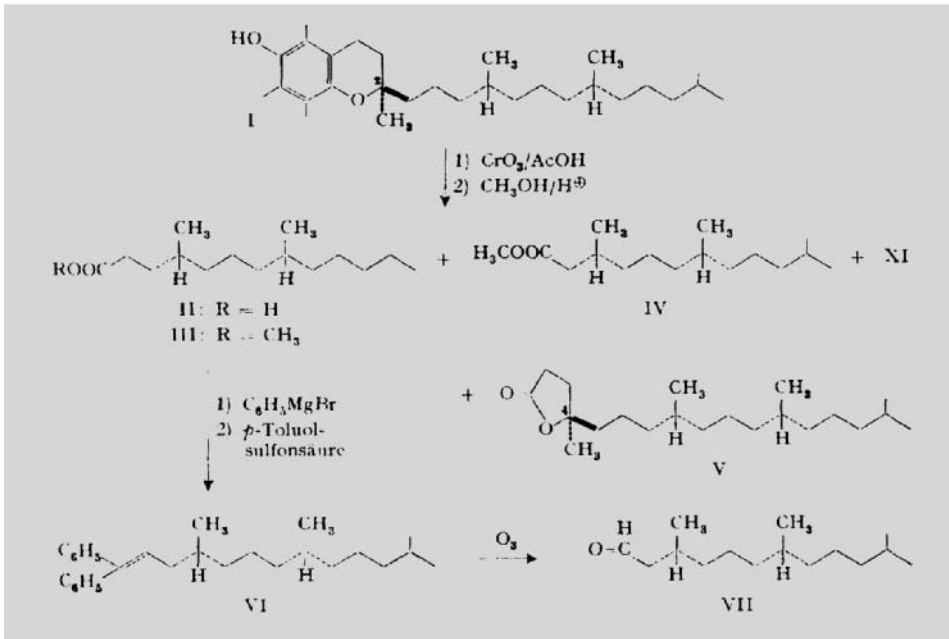
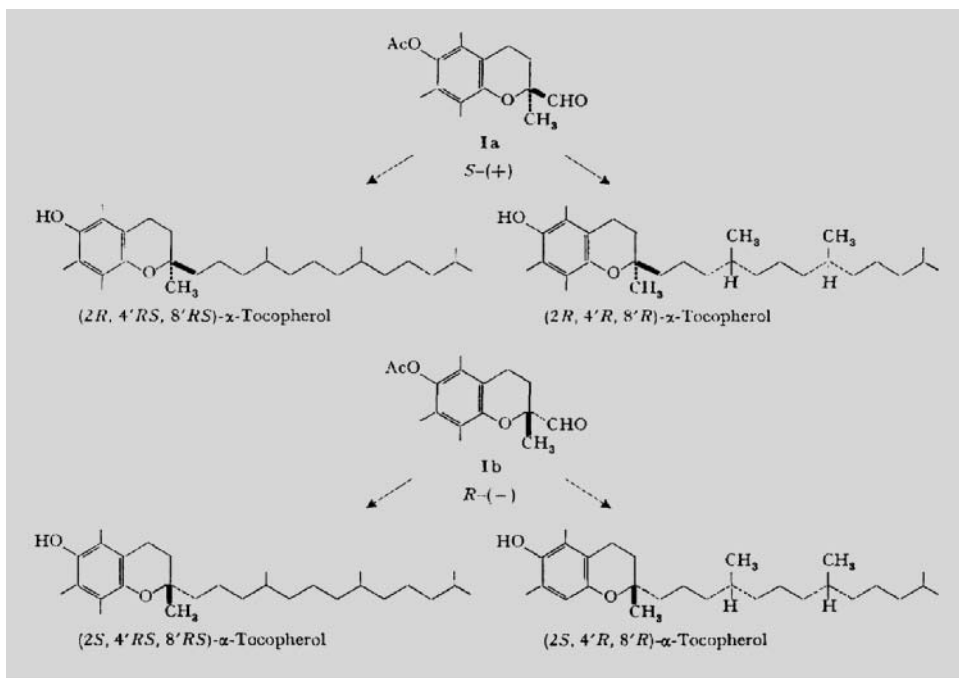


Fig. 67

67. Über die Chemie des Vitamins E
 3. Mitteilung¹⁾²⁾
Die Totalsynthese von (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- und (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol
 von H. Mayer, P. Schudel, R. Rüegg und O. Isler
 (18. I. 63)

⁴⁷⁾ Die Konfiguration der natürlichen Tocotrienole wurde 1963 als (2*R*,3'*E*,7'*E*)- ermittelt [231]. Die erste Totalsynthese von (2*R*,3'*E*,7'*E*)- α -Tocopherol gelang jedoch erst dreizehn Jahre später G. Saucy, J. W. Scott und ihren Mitarbeitern [232].

Fig. 67
(Forts.)

SUMMARY

(2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- and (2*S*, 4'*R*, 8'*R*)- α -tocopherol have been synthesized by WITTIG reaction of the two enantiomeric *S*-(+)- and *R*-(-)-6-acetoxy-2-formyl-2,5,7,8-tetramethyl-chromans (I) with (3*R*, 7*R*)-hexahydrofarnesyl-triphenylphosphonium bromide (II), followed by hydrogenation and hydrolysis. (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -tocopherol proved to be identical in every respect with natural so called *d*- α -tocopherol. Resolution of the chroman component was achieved *via* the diastereomeric quinine salts of 2-carboxyethyl-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (XVIII), followed by transformation of the enantiomers into *S*-(+)- and *R*-(-)-I, respectively.

Chemische Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG., Basel

Durch Vergleich der ORD-Spektren des C₁₅-Aldehyds **VII** (Fig. 66), welcher einerseits durch Abbau von α -Tocopherol und andererseits von (2*E*,7*R*,11*R*)-Phytol erhalten wurde, wurde die absolute Konfiguration an C(4') und C(8') bestimmt. Das Zentrum am Chroman-Teil wurde mit dem bekannten (-)-(*R*)-Linalool korreliert.

Der für die Synthese verwendete optisch aktive Chromanbaustein **Ia** (Fig. 67) wurde durch Racemat-Spaltung eines Säure-Vorläufers hergestellt; die (3*R*,7*R*)-Hexahydrofarnesyl-Seitenkette⁴⁸⁾ stammte aus natürlichem (2*E*,7*R*,11*R*)-Phytol. Die Verknüpfung der beiden Komponenten erfolgte *via* Wittig-Reaktion.

⁴⁸⁾ Über den möglichen Aufbau der (*R,R*)-konfigurierten Tocopherol-Seitenkette, ausgehend von einem fermentativ hergestelltem Baustein [233], wurde von Schmid und Barner [234] (*ex* (-)-(*S*)-3-Methyl- γ -butyrolacton) und von Zell [235] (*ex* (-)-(*S*)-2-Methyl- γ -butyrolacton) später berichtet.

Synthetische Arbeiten mit dem Ziel, verbesserte Zugänge zu einem optisch aktiven Chroman-Baustein zu eröffnen, wurden in jüngerer Zeit publiziert [236]. Durch asymmetrisch verlaufende Alkylierung oder Epoxidierung nach *Sharpless* konnten elegante neue Zugänge zu (2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -Tocopherol eröffnet werden (Fig. 68) [237].

Fig. 68

107. Totalsynthese von natürlichem α -Tocopherol

5. Mitteilung¹⁾

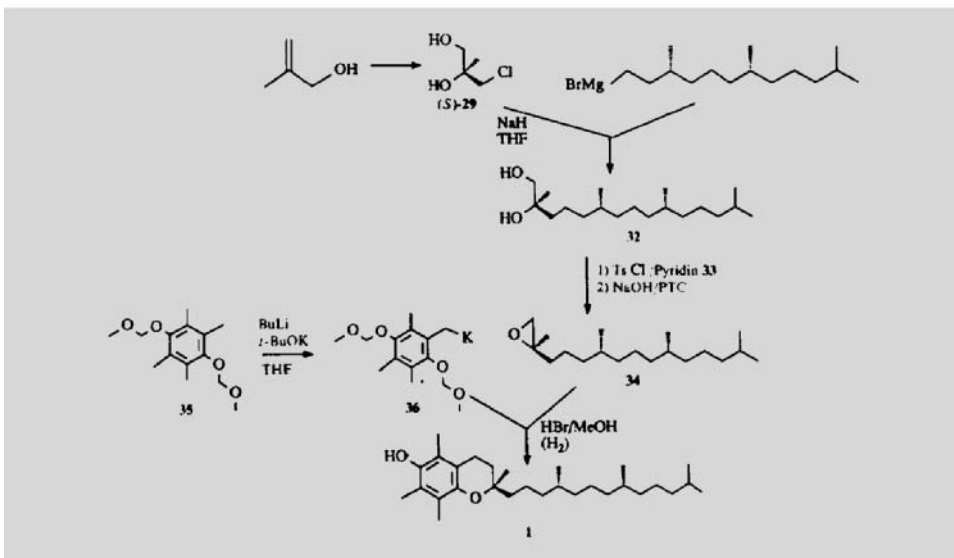
Asymmetrische Alkylierung und asymmetrische Epoxidierung als Methoden zur Einführung der (*R*)-Konfiguration an C(2) des Chroman-Systems

von Josef Hübner und Richard Barner*

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

Herrn Dr. Otto Isler zum 80. Geburtstag gewidmet

(20. IV. 90)



Der Frage, ob in der Natur nur (*R,R,R*)-konfigurierte Tocopherole vorkommen, konnte erst in neuerer Zeit dank einer effizienten Analytik nachgegangen werden. Ausgehend von (+)-(*S*)-3-Hydroxy-2-methylpropionsäure synthetisierten *Saucy* und Mitarbeiter (Fig. 69) [238] alle acht Stereoisomere des α -Tocopherols. Die vier entsprechenden diastereoisomeren Enantiomerenpaare konnten in der Form des Methyl-ethers auf einer 100-m-Glaskapillarsäule aufgetrennt und zugeordnet werden. Jedoch erst durch kombinierte Anwendung von Kapillargaschromatographie und HPLC mit chiraler stationärer

Fig. 69

109. Total Synthesis of All Eight Stereoisomers of α -Tocopheryl Acetate. Determination of Their Diastereoisomeric and Enantiomeric Purity by Gas Chromatography

by Noal Cohen¹⁾, Clifford G. Scott, Christian Neukom, Rocco J. Lopresti, Giuseppe Weber, and Gabriel Saucy

Chemical Research Department, Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, New Jersey 07110

Dedicated to Professor G. Büchi on the occasion of his 60th birthday

(24.III.81)

Summary

All eight stereoisomers of α -tocopheryl acetate have been synthesized in a state of high chemical and stereoisomeric purity. Key chiral side-chain intermediates were prepared from (+)-(*S*)-3-hydroxy-2-methylpropanoic acid. New routes to (2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -tocopheryl acetate, a mixture of four diastereoisomers, were also developed. A sensitive gas chromatographic method was developed to determine the diastereoisomeric and enantiomeric purity of α -tocopherol samples as the methyl ethers. It was established for the first time that naturally occurring α -tocopherol is essentially a single enantiomer (2*R*,4'*R*,8'*R*), synthetic all-rac- α -tocopherol an equimolar mixture of four racemates, and that natural (*E*)-(7*R*,11*R*)-phytol is diastereoisomerically and enantiomerically homogeneous.

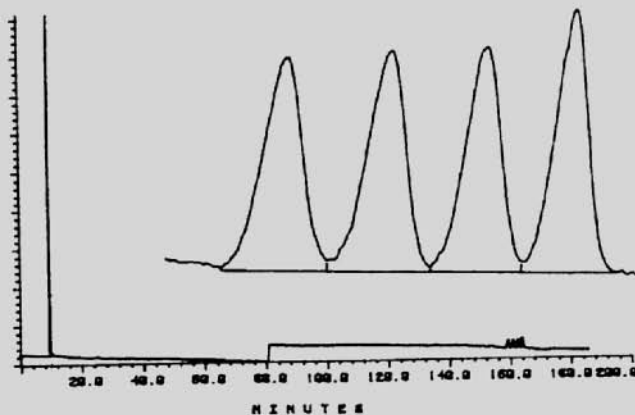


Figure 1. GC. of all-rac- α -tocopheryl methyl ether at 190°

Phase liessen sich alle acht Isomere des α -Tocopherols *via* Ethyl-ether-Derivat auftrennen und quantifizieren [239].

Soweit bekannt [238] [240], liegen demnach die Tocopherole in der Natur ausschliesslich (*R,R,R*)-konfiguriert vor.

14. Vitamin K. – Im Jahre 1935 postulierte *Dam* [241] in Kopenhagen die Existenz eines neuen Vitamins, welches für die Blutgerinnung unentbehrlich ist und nannte es Vitamin K oder Koagulationsvitamin.

Bereits 1939 konnten *Karrer*, *Dam* und Mitarbeiter [242] [243] dieses aktive Prinzip, das spätere Vitamin K₁ (Phyllochinon), aus Alfalfa (Luzerne) gewinnen und es mittels Molekulardestillation und hunderten (!) von Säulenchromatographien in nahezu reiner Form isolieren.

Das 'sehr hellgelbe Öl' kristallisierte bei tiefer Temperatur (-70°), wies im Absorptionsspektrum vier Maxima bei 248, 261, 270 und 328 m μ auf und zeigte mit EtONa eine tiefblaue Färbung [242] [244] (*Dam-Karrer-Test*⁴⁹). Der Extinktionskoeffizient ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$) des reinsten Präparates aus dem Laboratorium *Karrer* betrug 280⁵⁰).

Wie aus *Fig. 70* [243] ersichtlich, verlief diese Isolierung in scharfer Konkurrenz mit der Arbeitsgruppe *Doisy* [245]⁵⁰).

Im gleichen Jahr erfolgte auch die Synthese dieses Vitamins (*cf. Fig. 72*, Formel I) in vier verschiedenen Gruppen nach vier verschiedenen Methoden [249].

Die Vermutung, Phytol (Seitenkettenkomponente von Vitamin K₁ mit zwei chiralen C-Atomen) könnte in der Natur in optisch aktiver Form (oder mehreren Formen)

176. Über die Isolierung des α -Phyllochinons (Vitamin K aus Alfalfa) sowie über dessen Entdeckungsgeschichte

von P. Karrer, A. Geiger, R. Legler, A. Rügger und H. Salomon.

(23. X. 39.)

Fig. 70

Dagegen nötigt uns leider die soeben erschienene Mitteilung von E. A. *Doisy* und Mitarbeitern¹⁾ über Vitamin K aus Alfalfa auf die Entdeckungsgeschichte dieses Vitamins nochmals zurückzukommen. In dieser Mitteilung wird von *Doisy* erneut die unrichtige Behauptung aufgestellt, das von uns in *Helv.* **22**, 310 (1939) beschriebene Präparat von Vitamin K hätte nur einen Reinheitsgrad von 50% besessen und das erste reine Vitamin-K₁-Präparat sei im *Doisy*'schen Laboratorium erhalten worden.

⁴⁹) Diese intensive Farbreaktion diente später sehr oft zum Nachweis der K-Vitamine.

⁵⁰) Das im Laboratorium von *Doisy* und Mitarbeitern [245] ebenfalls aus Alfalfa isolierte Vitamin K₁ besass bei 248 m μ einen Extinktionskoeffizienten von 540. *Doisy* [245] schloss daraus, dass das *Karrer*'sche Präparat nur ca. 50%ig war. Der heute allgemein akzeptierte $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ -Wert bei 248 m μ liegt bei ca. 420 (in Petrolether) [246–248]. Der Grund dieser Diskrepanz ist unseres Wissens bis heute ungeklärt.

Fig. 70
(Forts.)

Experimentell gefunden	Theorie
Analyse des Phyllochinons: C 82,2 ¹⁾ ; 82,3 ²⁾ H 10,7 ¹⁾ ; 10,5 ²⁾	C 82,5 H 10,31%
Analyse des Phyllohydrochinon-acetats: C 78,00 ²⁾ H 10,05 ²⁾	C 78,00 H 10,10%
Mol.-Gew. in Campher 445, 450 ¹⁾²⁾	450
Potentiometrisch bestimmtes Mol.-Gew. 446 ²⁾	450

Hr. Dr. *H. J. Almquist* hatte die Freundlichkeit, unser α -Phyllochinon mit einem Präparat von Hrn. Prof. *Doisy* biologisch zu vergleichen; er teilte dem einen von uns (*P. K.*) mit, dass die Vitamin-K-Wirkung beider Präparate genau gleich gross sei.

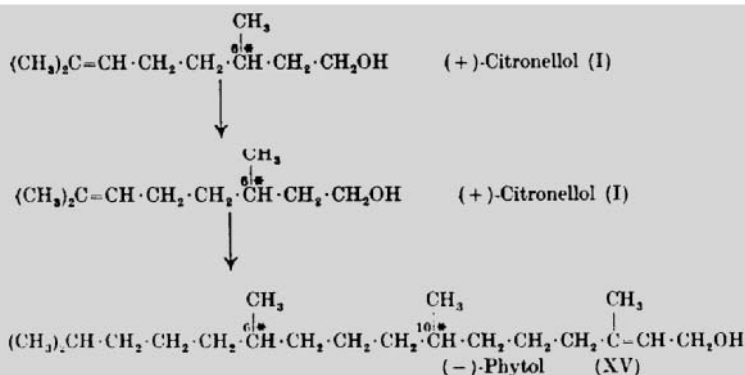
Die vorstehenden Darlegungen lassen gewiss nicht den geringsten Zweifel zu, dass wir schon in der Abhandlung vom 31. Januar a. c. das reine Phyllochinon beschrieben haben und dass die von *Doisy* später dargestellten Präparate nicht reiner waren. Übrigens haben wir auch zuerst die heute anerkannte Bruttoformel $C_{31}H_{46}O_2$ für Phyllochinon vorgeschlagen³⁾, während sich *Doisy* und Mitarbeiter für die Zusammensetzung $C_{32}H_{48}O_2$ aussprachen⁴⁾.

auftreten, veranlasste *Karrer* (Fig. 71) [250], erstmals ein optisch aktives Phytol-Präparat durch Synthese aufzubauen. Ausgehend von (+)-Citronellol mit unbekannter optischer Reinheit ($\varphi = +2,46$, $[\alpha]_D = +2,9^\circ$, in Substanz) erhielt er optisch aktives Phytol mit

Fig. 71

158. Optisch aktives Phytol

von *P. Karrer*, *A. Geiger*, *H. Rentschler*, *E. Zbinden* und *A. Kugler*.
(17. VII. 43.)



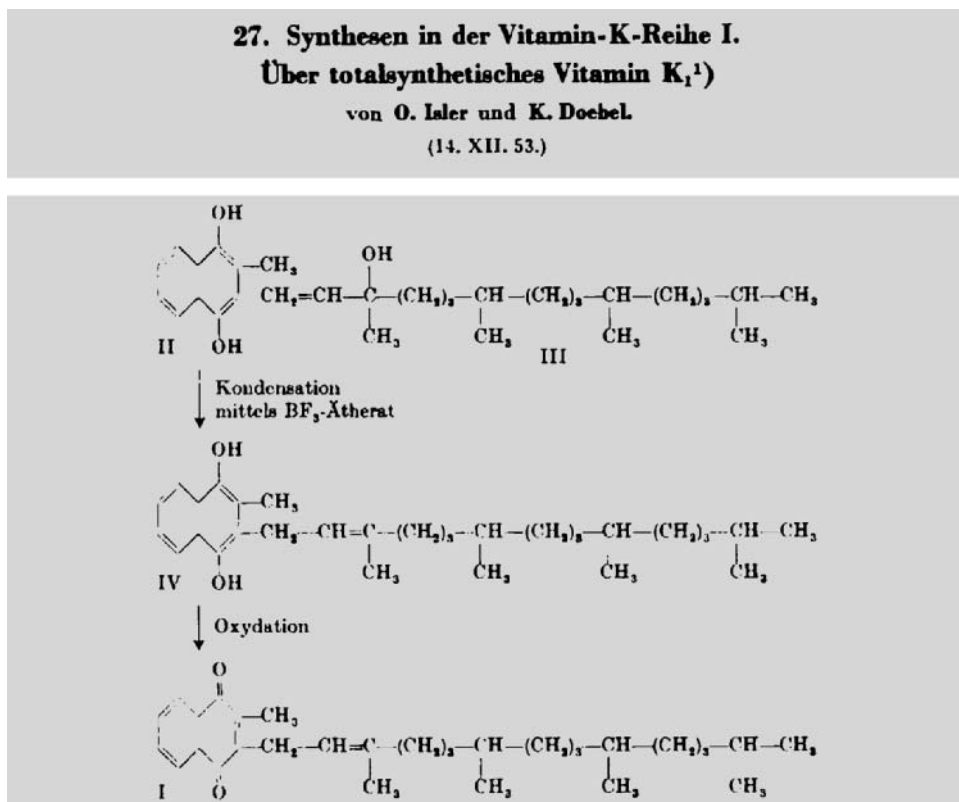
$\varphi = +0,18^\circ$ ⁵¹⁾, welches jedoch nicht optisch rein war, wie *Karrer* [250] selbst auch richtig vermutete, aber nicht beweisen konnte⁵²⁾⁵³⁾.

Phyllochinon selbst, welches aus 2-Methylnaphthochinon (Menadion) und natürlichem Phytol synthetisiert wurde, zeigte auch nur eine sehr kleine spezifische Drehung von $[\alpha]_D = -0,4^\circ$ in Benzol [255].

Eine auch technisch praktikable Synthese von Vitamin K₁ liess dann längere Zeit auf sich warten. Ein Hauptgrund dürfte daran gelegen haben, dass die damals als beste geltende Synthese von *Fieser* (Kondensation mit wasserfreier Oxalsäure als Katalysator) nur eine Ausbeute von ca. 30% ergab. Zudem ist das Produkt ölig, schwerflüchtig und daher nur schwer zu reinigen.

Dieses Ziel wurde erreicht, als *Isler* und *Doebel* (*Roche*, Basel) (*Fig. 72*) [247] sowie *Hirschmann* [256] (*Merck & Co.*, Rahway) beinahe gleichzeitig fanden, dass BF₃ · Et₂O ein

Fig. 72



⁵¹⁾ Der Drehwinkel von Phytol aus Brennesseln schwankte damals [250] je nach Reinheit des Präparates zwischen $\varphi = +0,06$ – $+0,18^\circ$. Neuere Messungen ergaben einen noch kleineren Wert von $+0,03^\circ$ [251].

⁵²⁾ Das *via* katalytische Hydrierung erhaltene Präparat (*Fig. 71*, Formel **XV**) war ein Epimerengemisch an C(10). (Die in *Fig. 71* verwendete Numerierung des Phytols wird heute nicht mehr gebraucht⁵³⁾.)

⁵³⁾ Die Konfiguration des natürlichen Phytols wurde erst später von *Weedon* [251] und *Djerassi* [252] durch Synthese aufgeklärt. Den beiden asymmetrischen C-Atomen (*Fig. 71*) konnte die (*R*)- und der (C=C)-Bindung die (*E*)-Konfiguration zugeordnet werden. Über totalsynthetisches (2*E*,7*R*,11*R*)-Phytol aus fermentativ hergestelltem (*S*)- β -Methyl- γ -butyrolacton [253] wurde anfangs der achtziger Jahre von *Schmid*, *Gerber* und *Hirth* [254] berichtet.

viel besserer Katalysator für die Kondensationsreaktion ist, dass die Verwendung von 1-*O*-acylierten Menadiolen die unerwünschte Alkylierung an der Me-substituierten 2-Stellung verhindert und dass natürliches Phytol durch totalsynthetisches Isophytol⁵⁴⁾⁵⁵⁾⁵⁶⁾ ersetzt werden kann.

Ein weiterer wichtiger Schritt wurde 1964 durch eine Arbeitsgruppe um *Isler* (Fig. 74) [260] getan, welche die Konfiguration des natürlichen Phyllochinons untersuchten und als (2'*E*,7'*R*,11'*R*) festlegten.

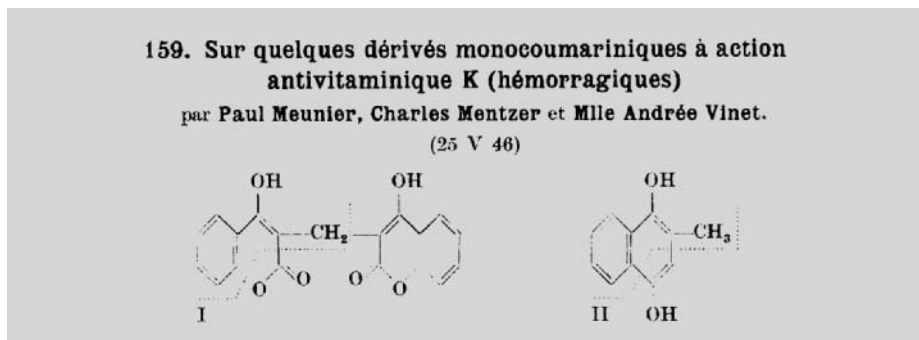
Anschliessend gelang dem gleichen Team [248] die Totalsynthese von Vitamin K₁ ausgehend von Menadion und (2*E*,7*R*,11*R*)-Phytol in stereochemisch einheitlicher Form⁵⁷⁾.

Fig. 74

28. Über die Chemie des Vitamins K
1. Mitteilung
Die absolute Konfiguration des natürlichen Phyllochinons¹⁾
von **H. Mayer, U. Gloor, O. Isler, R. Rüegg** und **O. Wiss**
Herrn Prof. Dr. K. BERNHARD zum 60. Geburtstag
(29. XI. 63)

- ⁵⁴⁾ Im Gegensatz zum natürlichen Phytol⁵³⁾ ist Isophytol (Fig. 72 Formel III) optisch inaktiv (Gemisch von vier Racematen) und führt daher zu optisch inaktivem Vitamin K₁. Dass bei dieser Kondensationsreaktion anfänglich das Hydrochinon IV (Fig. 72) als (*E/Z*)-Gemisch im Verhältnis von ca. 70:30 entsteht, welches jedoch durch Umkristallisation eines geeigneten Derivates, wie z. B. Dihydrovitamin-K₁-monobenzoat, gereinigt werden kann – wurde erst später durch den Einsatz der ersten ¹H-NMR-Spektrometer entdeckt [256]. Isophytol kann heute durch die von *Saucy* und *Marbet* [257] entwickelten Reaktionen – trotz der stark linearen Reaktionssequenz – sehr ergiebig aus 3-Methylbutin-3-ol aufgebaut werden. Diese Methoden – heute oft als *Saucy-Marbet*-Reaktionen *I*, *II* und *III* zitiert – wurden bereits in dieser Artikel-Serie gewürdigt [258].
- ⁵⁵⁾ Synthetisches Vitamin K₁ wurde von *Roche* im Jahre 1953 unter dem Handelsnamen *Konakion*[™] eingeführt und wird hauptsächlich zur Blutungsprophylaxe bei Neugeborenen verwendet.
- ⁵⁶⁾ Schon sehr früh wurde gefunden (Fig. 73) [259], dass Dicumarol (Fig. 73, Formel I) der Aktivität von Vitamin K₁ entgegenwirkt und die Blutgerinnung *hemmt* ('Blutverdünnung'). Daraus wurde später u. a. das Präparat *Marcoumar*[®] entwickelt, welches den Wirkstoff 3-(1'-Phenylpropyl)-4-hydroxycumarin enthält.

Fig. 73



- ⁵⁷⁾ Erst als die von *Otsuka, Tani, Noyori* und Mitarbeitern [261] entwickelte Rh^I-katalysierte asymmetrische Allylamin-Enamin-Isomerisierung zur Verfügung stand, war es auch möglich, die übrigen drei Stereoisomere des (*E*)-Vitamin K₁ ergiebig zu synthetisieren [262]. Alle vier Isomere besitzen – innerhalb der Fehlergrenze die gleiche biologische Aktivität.

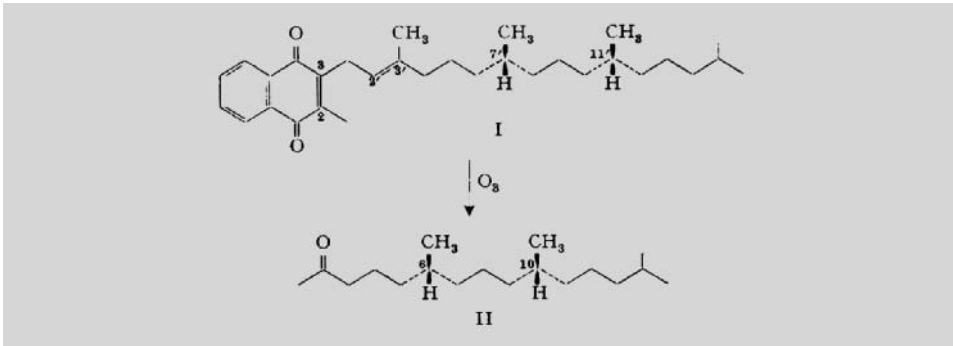


Fig. 74
(Forts.)

Ausser dem Vitamin K₁ kommen in der Natur auch sogenannte K₂-Vitamine mit ähnlichen biologischen Eigenschaften vor. Die Seitenkette ist mehrfach ungesättigt und je nach ihrer Herkunft kann sie aus verschiedenen vielen (*E*)-konfigurierten Isopren-Einheiten bestehen (Fig. 75) [263].

94. Synthese und Isolierung von Vitamin K₂ und isoprenologen Verbindungen¹⁾
 von **O. Isler, R. Rüegg, L. H. Chopard-dit-Jean, A. Winterstein**
 und **O. Wiss.**
 (14. III. 58.)

Theoretischer Teil.

A. Einleitung

Vitamin K₂ wurde im Jahre 1939 erstmals von *Doisy* und Mitarbeitern²⁾ aus faulem Fischmehl in Form von gelben, bei 54° schmelzenden Kristallen erhalten. *Tishler & Sampson*³⁾ gelang einige Jahre später die Darstellung dieses Vitamins aus Kulturen von *Bacillus brevis*.

Fig. 75

K₂-Vitamine wurden aus verschiedenen Bakterien isoliert; in Pflanzen kommen sie nicht vor. Die häufigsten Vertreter besitzen eine Kettenlänge von 35–45 C-Atomen⁵⁸⁾; die meisten sind kristallin.

Ihre Synthesen erfolgten in starker Anlehnung an die Vitamin-K-Chemie [263] [266].

Über die neueren Fortschritte bei der Synthese von K-Vitaminen wurde anderswo berichtet [267].

⁵⁸⁾ Strukturell nahe verwandt mit den K₂-Vitaminen sind die Ubichinone [264] und das Plastochinon [265].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, E89.
[2] O. Isler, 'Paul Karrer (1889–1971)', *Bibliographical Memoirs of Fellows of the Royal Society*, London, Vol. 24, November 1978.
[3] C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 941.
[4] *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, Fasciculus quartus.
[5] *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 983.
[6] P. Karrer, W. Graf, J. Schukri, *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 1523.
[7] P. Karrer, H. Krishna, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 555.
[8] P. Karrer, M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 1981.
[9] *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 711.
[10] K. Lohmann, P. Schuster, *Biochem. J.* **1937**, *294*, 188.
[11] A. Edenhofer, H. Spiegelberg, W. E. Oberhänsli, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1230.
[12] *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1300.
[13] H. Erlenmeyer, D. Waldi, E. Sorkin, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 32.
[14] H. Erlenmeyer, H. Bloch, H. Kiefer, *Helv. Chim. Acta* **1942**, *25*, 1066.
[15] H. Erlenmeyer, W. Würigler, *Helv. Chim. Acta* **1942**, *25*, 249.
[16] P. Hemmerich, S. Fallab, H. Erlenmeyer, *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 1242.
[17] J. P. Vuilleumier, G. Brubacher, M. Kalivoda, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2983.
[18] R. Dechenaux, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 373.
[19] R. Kuhn, K. Reinemund, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1934**, *67*, 1932.
[20] *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 426.
[21] *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 522.
[22] P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, E33.
[23] *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 1354.
[24] *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1908.
[25] P. Karrer, R. Ostwald, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1938**, *57*, 500.
[26] C. G. van Schagen, F. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3139.
[27] C. G. van Schagen, F. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2187.
[28] J. Koziol, B. Tyrakowska, F. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1812.
[29] V. Szczesna, F. Müller, J. Vervoort, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1669.
[30] *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, 811.
[31] *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, 1060.
[32] M. Viscontini, R. Hochreuter, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 1777.
[33] *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 2066.
[34] *Helv. Chim. Acta* **1924**, *7*, 519.
[35] O. Meyerhof, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 1030.
[36] O. Warburg, W. Christian, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, E79.
[37] P. Karrer, G. Schwarzenbach, G. E. Utzinger, *Helv. Chim. Acta* **1937**, *20*, 72.
[38] P. Karrer, B. H. Ringier, J. Büchi, H. Fritzsche, U. Solmssen, *Helv. Chim. Acta* **1937**, *20*, 55.
[39] W. Friedrich, 'Handbuch der Vitamine', Urban & Schwarzenberg, München–Wien–Baltimore, 1987. S. 311 ff.
[40] O. Wiss, G. Viollier, M. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 771.
[41] G. Viollier, H. Süllmann, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 776.
[42] E. Cherbuliez, F. Landolt, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 1438.
[43] J. P. Behr, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2112.
[44] P. Karrer, M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 524.
[45] *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 1834.
[46] *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 1924.
[47] H. Brandenberger, P. P. Cohen, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 549.
[48] M. A. García del Vado, G. R. Eschevarria, F. García Blanco, J. G. Santos Blanco, J. Laynez Vallejo, J. L. García de Paz, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1749.
[49] W. Richter, M. Vecchi, W. Vetter, W. Walther, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 364.
[50] *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1274.

- [51] P. Karrer, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 116.
[52] P. Karrer, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 124.
[53] H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 127.
[54] *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 142.
[55] P. Karrer, R. Keller, E. Usteri, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 237.
[56] P. Karrer, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1275.
[57] P. Karrer, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1280.
[58] P. Karrer, A. Kieso, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1285.
[59] H. Schmid, E. Grob, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 360.
[60] H. Schmid, E. Schnetzler, *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 894.
[61] O. Schnider, J.-P. Bourquin, A. Grüssner, *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 510.
[62] *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 517.
[63] A. Grüssner, J.-P. Bourquin, O. Schnider, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 770.
[64] J.-P. Bourquin, O. Schnider, A. Grüssner, *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 528.
[65] C. A. Grob, W. von Tascherner, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1070.
[66] *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1776.
[67] *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 885.
[68] C. A. Grob, H. von Sprecher, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 902.
[69] M. Gerecke, J.-P. Zimmermann, W. Aschwanden, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 991.
[70] *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1005.
[71] A. Gilgen, F. Leuthardt, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 1833.
[72] M. Vallotton, F. Leuthardt, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 311.
[73] *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2390.
[74] F. v. Schulthess, F. Leuthardt, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 1244.
[75] *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 777.
[76] R. B. Angier, J. H. Boothe, B. L. Hutchings, J. H. Mowat, J. Semb, E. L. R. Stockstad, Y. SubbaRow, C. W. Waller, D. B. Cosulich, M. J. Fahrenbach, M. E. Hultquist, E. Kuh, E. H. Northey, D. R. Seeger, J. P. Sickels, J. M. Smith, Jr., *Science* **1945**, *102*, 227; *ibid.* **1946**, *103*, 667.
[77] *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 877.
[78] R. Gavard, M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 2328.
[79] D. D. Woods, *Br. J. Exp. Path.* **1940**, *21*, 74.
[80] *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2905.
[81] M. Viscontini, J. Bieri, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 2291.
[82] E. Khalifa, P. K. Sengupta, J. H. Bieri, M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 242.
[83] E. Khalifa, J. H. Bieri, M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2911.
[84] P. K. Sengupta, J. H. Bieri, M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1374.
[85] M. Viscontini, M. Schoeller, E. Loeser, P. Karrer, E. Hadorn, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 397.
[86] M. Viscontini, H. Raschig, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 108.
[87] E. L. Patterson, H. P. Broquist, A. M. Albrecht, M. H. von Saltza, E. L. R. Stokstad, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3167.
[88] M. Viscontini, E. Hadorn, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 579.
[89] A. Bobst, M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 884.
[90] M. Viscontini, G. Mattern, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1664.
[91] B. Schircks, J. H. Bieri, M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1639.
[92] *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 211.
[93] A. Niederwieser, H.-C. Curtius, O. Bettoni, J. Bieri, B. Schircks, M. Viscontini, J. Schaub, *The Lancet* **1979**, 131.
[94] B. Schircks, J. H. Bieri, M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 248; H.-J. Furrer, J. H. Bieri, M. Viscontini, *ibid.* **1979**, *62*, 2577; R. Prewo, J. H. Bieri, S. N. Ganguly, M. Viscontini, *ibid.* **1982**, *65*, 1094.
[95] W. Frick, R. Weber, M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2658; H.-J. Furrer, J. H. Bieri, M. Viscontini, *ibid.* **1978**, *61*, 2744.
[96] O. Isler, G. Brubacher, S Ghisla, B. Krätler, 'Vitamine II: Wasserlösliche Vitamine', Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1988, S. 264.
[97] *Helv. Chim. Acta* **1940**, *23*, 650.
[98] A. Grüssner, M. Gätzi-Fichter, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1940**, *23*, 1276.
[99] M. Gätzi-Fichter, H. Reich, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1941**, *24*, 185.

- [100] W. Schindler, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1942**, 25, 551.
- [101] P. Ruggli, A. Businger, *Helv. Chim. Acta* **1942**, 25, 35.
- [102] M. Viscontini, K. Adank, N. Merckling, K. Ehrhardt, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1953**, 36, 835.
- [103] M. Viscontini, K. Adank, N. Merckling, K. Ehrhardt, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 375.
- [104] R. Schwyzer, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 1903.
- [105] R. Schwyzer, *Helv. Chim. Acta* **1953**, 36, 414.
- [106] R. Schwyzer, Ch. Hürlimann, *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 155.
- [107] O. Brenner-Holzach, R. Adler, F. Leuthardt, *Helv. Chim. Acta* **1956**, 39, 1790.
- [108] O. Brenner-Holzach, F. Leuthardt, *Helv. Chim. Acta* **1956**, 39, 1796.
- [109] H. Wenck, J. Polster, *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 2036.
- [110] H. Wenck, M. Schallies, *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 3059.
- [111] *Helv. Chim. Acta* **1966**, 49, 311.
- [112] *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 344.
- [113] Ch. Fizet, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 2024.
- [114] Ch. Fizet, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 404.
- [115] *Helv. Chim. Acta* **1937**, 20, 622.
- [116] P. Karrer, P. Frei, B. H. Ringier, *Helv. Chim. Acta* **1938**, 21, 314.
- [117] H. Schmid, A. Ebnöther, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1953**, 36, 65.
- [118] C. F. Garbers, H. Schmid, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1955**, 38, 1490.
- [119] O. Schindler, *Helv. Chim. Acta* **1951**, 34, 101.
- [120] O. Schindler, *Helv. Chim. Acta* **1951**, 34, 1356.
- [121] O. Schindler, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 307.
- [122] D. C. Hodgkin, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 954 (Nobel-Vortrag).
- [123] W. Friedrich, G. Gross, K. Bernhauer, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* **1960**, 43, 704 (4. Mitteilung).
- [124] A. Eschenmoser, *Naturwissenschaften* **1974**, 61, 513.
- [125] A. Pfaltz, B. Hardegger, P. M. Müller, S. Farooq, B. Kräutler, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 1444.
- [126] B. Kräutler, A. Pfaltz, R. Nordmann, K. O. Hodgson, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 924.
- [127] A. Pfaltz, N. Bühler, R. Neier, K. Hirai, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 2653.
- [128] S. Ofner, V. Rasetti, B. Zehnder, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 1431.
- [129] A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 5.
- [130] J. D. Dunitz, E. F. Meyer, Jr., *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 77.
- [131] M. Dobler, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 90.
- [132] M. Currie, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 98.
- [133] D. E. Edmond, D. Crowfoot-Hodgkin, *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 641.
- [134] K. O. Hodgson, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 1898.
- [135] G. Ksander, G. Bold, R. Lattmann, Ch. Lehmann, T. Früh, Yi-Bin Xiang, K. Inomata, H.-P. Buser, J. Schreiber, E. Zass, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1115.
- [136] A. Eschenmoser, M. Dobler, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 218.
- [137] A. E. Wick, D. Felix, K. Steen und A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 2425.
- [138] D. Felix, K. Gschwend-Sten, A. E. Wick, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1969**, 52, 1030.
- [139] M. Roth, P. Dubs, E. Götschi, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 710.
- [140] S. Ofner, V. Rasetti, B. Zehnder, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 1431.
- [141] E. R. Lee, I. Lakomy, P. Bigler, R. Scheffold, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 146 (da auch frühere Lit.).
- [142] A. Fischli, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 2560; 3028.
- [143] A. Fischli, D. Süss, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2361.
- [144] H. Fritschli, U. Leutenegger, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1553.
- [145] G. Holze, T. A. Jenny, P. Nesvadba, A. Gossauer, L. Ernst, W. Keller, C. Kratky, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 1287 (da auch frühere Literatur).
- [146] E. M. Sauer, H. Laas, H. H. Inhoffen, *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 2320.
- [147] *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1026.
- [148] M. Huser, W. E. Morf, K. Fluri, K. Seiler, P. Schulthess, W. Simon, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 1481.
- [149] A. Ruhe, L. Walder, R. Scheffold, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1301.
- [150] *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 90.

- [151] P. Karrer, H. Salomon, K. Schöpp, R. Morf, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 181.
[152] P. Karrer, G. Schwarzenbach, K. Schöpp, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 302.
[153] L. M. Venanzi, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 21.
[154] T. Reichstein, A. Grüssner, R. Oppenauer, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 561.
[155] T. Reichstein, R. Oppenauer, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 988.
[156] T. Reichstein, R. Oppenauer, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 390.
[157] T. Reichstein, A. Grüssner, R. Oppenauer, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 1019.
[158] T. Reichstein, A. Grüssner, R. Oppenauer, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 510.
[159] *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 520.
[160] *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 311.
[161] E. Gwinner, Roche Magazin, 1984, Nr. 21.
[162] L. Pauling, 'Vitamin C and the Common Cold', Freeman, San Francisco, 1970.
[163] E. Cameron, L. Pauling, B. Leibowitz, *Cancer Res.* **1979**, *39*, 663.
[164] Ch. Tamm, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 61.
[165] H. Allgeier, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 668 (da auch Angaben über frühere Lit.).
[166] H. Müller, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 273.
[167] V. Demole, *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 277.
[168] J. Kiss, K. P. Berg, A. Dirscherl, W. E. Oberhänsli, W. Arnold, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1728.
[169] *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 157.
[170] P. Karrer, H. Bendas, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 743.
[171] H. Dahn, L. Loewe, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2431 (VII. Mitteilung).
[172] Fritz Schaaf, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 1017.
[173] G. Woker, J. Antener, *Helv. Chim. Acta* **1937**, *20*, 144.
[174] *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1754.
[175] *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 941.
[176] *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446.
[177] M. Soukup, E. Broger, E. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 370 (da auch frühere Literatur).
[178] O. Neracher, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, 1382.
[179] O. Jeger, J. Redel, R. Nowak, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 1241.
[180] D. H. R. Barton, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2604.
[181] *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 3.
[182] S. Bergström, A. Lardon, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 1617.
[183] A. Lardon, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 1613, 2003.
[184] K. Brenneisen, Ch. Tamm, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 1233.
[185] M. Viscontini, P. Miglioretto, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 930.
[186] *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 2101.
[187] H. Schaltegger, F. X. Müllner, *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 1096.
[188] H. Heymann, L. F. Fieser, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 631.
[189] W. Klyne, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 1224.
[190] F. Hunziker, F. X. Müllner, K. G. Reuteler, H. Schaltegger, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1316.
[191] J. Schmutz, H. Schaltegger, M. Sanz, *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 1111.
[192] F. Hunziker, F. X. Müllner, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 70.
[193] H. Schaltegger, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 285.
[194] F. Hunziker, F. X. Müllner, H. Schaltegger, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1943.
[195] F. Hunziker, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 917.
[196] P. B. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1172.
[197] K. Pfoertner, J. P. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 921.
[198] K. Pfoertner, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 937.
[199] *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1708.
[200] *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 781.
[201] J. J. Partridge, S. Faber, M. R. Uskoković, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 764.
[202] T. A. Narwid, K. E. Cooney, M. R. Uskoković, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 771.
[203] A. Fürst, L. Labler, W. Meier, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1870.
[204] A. Fürst, L. Labler, W. Meier, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1499.
[205] *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 915.

- [206] J. J. Partridge, S.-J. Shiuuey, N. K. Chadha, E. G. Baggiolini, B. M. Hennessy, M. R. Uskoković, J. L. Napoli, T. A. Reinhardt, R. L. Horst, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2138.
- [207] A. Fürst, L. Labler, W. Meier, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2093.
- [208] T. H. Williams, D. N. Greeley, E. G. Baggiolini, J. J. Partridge, S.-J. Shiuuey, M. R. Uskoković, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1609.
- [209] W. Reischl, E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1763.
- [210] W. Reischl, E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 860.
- [211] *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 520.
- [212] P. Karrer, H. Koenig, B. H. Ringier, H. Salomon, *Helv. Chim. Acta* **1939**, *22*, 1139.
- [213] P. Karrer, B. H. Ringier, *Helv. Chim. Acta* **1939**, *22*, 610.
- [214] O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 1756.
- [215] W. Kimel, A. C. Cope, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1992.
- [216] *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 700.
- [217] *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 1505.
- [218] IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (CBN), *Eur. J. Biochem.* **1974**, *46*, 217.
- [219] P. Karrer, H. Fritzsche, *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 1234.
- [220] P. Karrer, P. C. Dutta, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 2080.
- [221] H. K. Pendse, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 396.
- [222] H. K. Pendse, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1837.
- [223] *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2517.
- [224] P. Karrer, P. Leiser, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 678.
- [225] P. Karrer, H. Rentschler, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1297.
- [226] P. Karrer, K. Dürr, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 1361.
- [227] P. Karrer, M. Stähelin, *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 438.
- [228] P. Karrer, F. Kehrer, *Helv. Chim. Acta* **1942**, *25*, 29.
- [229] *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 963.
- [230] *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 650.
- [231] H. Mayer, J. Metzger, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1376; O. Isler, H. Mayer, J. Metzger, R. Rügge, P. Schudel, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 1030.
- [232] J. W. Scott, F. T. Bizzarro, D. R. Parrish, G. Saucy, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 290.
- [233] H. G. W. Leuenerberger, W. Boguth, R. Barner, M. Schmid, R. Zell, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 455.
- [234] *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 464.
- [235] *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 474.
- [236] R. Barner, M. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2384.
- [237] *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1068.
- [238] *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1158.
- [239] M. Vecchi, W. Walther, E. Glinz, Th. Netscher, R. Schmid, M. Lalonde, W. Vetter, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 782.
- [240] W. Walther, E. Glinz, C. Fizet, H. Schneider, R. K. Müller, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [241] H. Dam, *Biochem. J.* **1935**, *29*, 1273; *Nature (London)* **1935**, *135*, 652.
- [242] H. Dam, A. Geiger, I. Glavind, P. Karrer, W. Karrer, E. Rothschild, H. Salomon, *Helv. Chim. Acta* **1939**, *22*, 310; P. Karrer, A. Geiger, *ibid.* **1939**, *22*, 945.
- [243] P. Karrer, A. Geiger, R. Legler, A. Rügger, H. Salomon, *Helv. Chim. Acta* **1939**, *22*, 1464.
- [244] P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1939**, *22*, 1146.
- [245] S. B. Binkley, D. W. Mac Corquodale, A. S. Thayer, E. A. Doisy, *J. Biol. Chem.* **1939**, *130*, 219.
- [246] F. Reiff, J. Paust, W. Meier, A. Fürst, H. G. Ernst, W. Kuhn, H. Härtner, J. Florent, C. Suter, P. Pollak, 'Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie', 4. neu bearbeitete und erweiterte Aufl., 1983, Vol. 23, S. 649.
- [247] O. Isler, K. Doebel, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 225.
- [248] L. M. Jackman, R. Rügge, G. Ryser, C. von Planta, U. Gloor, H. Mayer, P. Schudel, M. Kofler, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 1332.
- [249] O. Isler, G. Brubacher, 'Vitamine I: Fettlösliche Vitamine', Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982, S. 152.
- [250] *Helv. Chim. Acta* **1943**, *26*, 1741.
- [251] J. W. K. Burrell, L. M. Jackman, B. C. L. Weedon, *Proc. Chem. Soc.* **1959**, 263; J. W. K. Burrell, R. F. Garwood, L. M. Jackman, E. Oskay, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 2144.

- [252] P. Crabbé, C. Djerassi, E. J. Eisenbraun, S. Liu, *Proc. Chem. Soc.* **1959**, 264.
- [253] H. G. W. Leuenberger, W. Boguth, R. Barner, M. Schmid, R. Zell, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 455.
- [254] *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 684.
- [255] P. Karrer, H. Simon, E. Zbinden, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 317.
- [256] R. Hirschmann, R. Miller, N. L. Wendler, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4592.
- [257] G. Saucy, R. Marbet, H. Lindlar, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1945; G. Saucy, R. Marbet, *ibid.* **1967**, *50*, 1158; G. Saucy, R. Marbet, *ibid.* **1967**, *50*, 2091.
- [258] H. Heimgartner, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 359.
- [259] *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 1291.
- [260] *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 221.
- [261] K. Tani, T. Yamagata, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5208.
- [262] R. Schmid, S. Antoulas, A. Rüttimann, M. Schmid, M. Vecchi, H. Weiser, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1276.
- [263] *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 786.
- [264] R. A. Morton, U. Gloor, O. Schindler, G. M. Wilson, L. H. Chopard-dit-Jean, F. W. Henning, O. Isler, W. M. F. Leat, J. F. Pennock, R. Rüegg, U. Schwieter, O. Wiss, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 2343.
- [265] M. Kofler, A. Langemann, R. Rüegg, U. Gloor, U. Schwieter, J. Würsch, O. Wiss, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2252.
- [266] A. Rüttimann, P. Lorenz, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 790.
- [267] A. Rüttimann, *Chimia* **1986**, *40*, 290.