

Über Vitamine.

Von

P. KARRER (Zürich).

(Mit 1 Figur.)

Vortrag, gehalten in der Sitzung der Zürcher Naturforschenden Gesellschaft,
29. Februar 1932.

(Als Manuskript eingegangen am 17. März 1932.)

Was ist ein Vitamin?

Ende der Siebziger Jahre des vorigen Jahrhunderts begab sich ein junger Amerikaner, Sohn eines Farmers, mit Namen BABCOCK, nach Deutschland, um dort Chemie und Agrikulturchemie zu studieren und die letzten Erkenntnisse der Wissenschaft in sich aufzunehmen. Hier lernte er unter anderem, dass man die Haustiere eigentlich nach streng wissenschaftlichen Gesetzen füttern sollte, indem man ihnen mit der Nahrung eine bestimmte, als notwendig erkannte Menge an Eiweiss, Kohlenhydrat und Fett zuführt.

Nach seiner Rückkehr nach Amerika erhielt BABCOCK an einer landwirtschaftlichen Versuchsstation in Geneva im Staate New York eine Assistentenstelle; hier sollte er an Kühen Verdauungsexperimente machen, Futter und Exkrementen analysieren. Dabei wurde er zum ersten Mal darauf aufmerksam (1881), dass die Stoffwechselbilanz bei bestimmt zusammengesetzter Nahrung nicht recht stimmen wollte. Aber die Angelegenheit wurde zunächst nicht weiter verfolgt. BABCOCK ging an ein anderes Institut nach Wisconsin und erfand dort eine neue Methode zur Bestimmung des Fettgehalts der Milch.

Die alten Stoffwechselversuche nahm er erst im Jahre 1907, als HART und HUMPHREY seine Mitarbeiter wurden, wieder auf, und nun kommt ihm der ausgezeichnete Gedanke, eine Anzahl Kühe mit verschiedenen Futterarten, von denen jede eine ausreichende Menge Eiweiss, Fett und Kohlenhydrat enthält, einseitig zu ernähren. 4 junge Kühe bekamen nur Mais und Maisstroh, 4 Hafer und Haferstroh, 4 Weizen und Weizenstroh. Alle schienen zu wachsen und zu gedeihen. Als man aber nach einem Jahre Zuchtversuche mit ihnen begann, brachten nur die Maiskühe gesunde Junge zur Welt; der Nachwuchs der andern verendete in den ersten Tagen. Im zweiten Jahre wurden

die Hafer- und Weizenkühe selber krank, einige gingen ein. Als hierauf HART und HUMPHREY die kranken Tiere auf Maiskost setzten, erholten sie sich in kurzer Zeit wieder. Damit hatte BABCOCK den Beweis geliefert, dass die Kalorienzahl des Futters allein dessen Nährwert nicht bestimmt, sondern dass noch andere unbekannte Faktoren zum Wachstum der Tiere notwendig sind, Faktoren, die wohl im Mais, dagegen nicht im Weizen und Hafer in genügender Menge vorkommen.

Ungefähr zu der Zeit, als BABCOCK seine ersten tastenden Versuche unternahm, fütterte der Holländer ELJKMAN Tauben mit geschältem Reis und stellte fest, dass diese Tiere nach einiger Zeit unter Erscheinungen, die an die menschliche Beriberikrankheit erinnerten, schwer erkrankten. Später, etwa zu Beginn dieses Jahrhunderts, heilte der Pole KASIMIR FUNK solche durch Füttern mit poliertem Reis krank gemachte Tauben, indem er ihnen die Reishäutchen bezw. Reisschalen, die man beim Polieren des Reis entfernt, zu fressen gab, und er erfand für diesen Heilstoff, der seinen Sitz im Reishäutchen hat, den Namen Vitamin.

Von anderen Seiten wurde jetzt über ähnliche Beobachtungen berichtet. Der Engländer HOPKINS fand, dass junge Ratten, welche bei Ernährung mit reinem Eiweiss, reinem Fett und reinem Zucker nicht wuchsen und gediehen, normale Entwicklung aufwiesen, wenn man der Nahrung einen Tropfen Milch zusetzte. Der Norweger HOLST zeigte, dass Meerschweinchen, die nur Getreide erhielten, nach kurzer Zeit unter Symptomen erkrankten, wie sie dem Skorbut eigentümlich sind: die Gaumen entzündeten sich, die Zähne fallen aus. Wenn man diesen Tieren etwas Rüben oder Löwenzahn zu ihrer einseitigen Kost zusetzte, erholten sie sich schnell: also mussten Rüben und Löwenzahn einen Heilstoff enthalten. — Die Amerikaner MCCOLLUM, MENDEL und OSBORNE, Schüler BABCOCK's, erkannten, dass Ratten, die sie mit reinen Nahrungsmitteln fütterten, nicht wuchsen, dass sie krank wurden, Entzündungen der Augenbindehäute (Xerophthalmie) bekamen und schliesslich eingingen, dass die kranken Tiere sich aber schnell erholten, wenn man ihnen etwas Butterfett oder Fischtran zu ihrer Nahrung legte.

Im Jahre 1913 begannen die folgenschweren Untersuchungen von STEENBOCK in Amerika. Er fütterte eine Ziege mit Kleie, Reis, Weizenstärke und Haferhäcksel und machte genaue Analysen dieser Stoffe, sowie der Exkremente der Ziege, wobei er feststellen konnte, dass das Tier mehr Kalk verlor, als es durch die Nahrung aufnahm. Gleichzeitig traten schwere Krankheitssymptome auf. Als man die erkrankte Ziege aber nachher auf die Sommerweide brachte, erholte sie sich

schnell wieder. Noch wurde die richtige Deutung für diesen Versuch nicht gefunden.

Inzwischen war der grosse Krieg gekommen und in manchen Ländern, insbesondere den Zentralstaaten, breitete sich die Rachitis aus; da erinnerte man sich, dass man bei der Behandlung dieser Krankheit häufig gute Erfolge mit Lebertran erzielte und dass auch der Aufenthalt in der Höhe, an der Sonne, den Zustand der Kinder wesentlich bessern konnte. In jener Zeit wurde dann zum ersten Mal die Behandlung mit künstlicher Höhensonne, mit der Ultraviolettlampe, versucht. Auch da waren die Erfolge erstaunlich.

Wieso kam es aber, dass zwei so verschiedene Dinge wie Lebertran und Ultraviolettlicht dieselbe Krankheit günstig zu beeinflussen vermochten? Die Hypothese, dass das aktive Prinzip der Sonnenstrahlen und das aktive Prinzip des Lebertranks identisch seien, fand begreiflicherweise wenig Anklang. Dazu kamen neue verwirrende Beobachtungen, welche die Frage weiter komplizierten. McCOLLUM leitete Luft durch kochenden Lebertran und fand, dass der so behandelte Tran wohl noch Rachitis heilen, aber die Augenbindehautentzündung der Ratten nicht verhindern konnte; es mussten also zwei Vitamine im Tran vorkommen, von denen das eine antirachitisch, das andere antixerophthalmisch wirkte. Andererseits bewies STEENBOCK, dass kranke Ratten, die man mit Ultraviolettlicht bestrahlte, wohl anfangs an Gewicht zunahmten und ihre Rachitis verloren, dass sie aber schliesslich unter Augeninfektionen und Gewichtsabnahme eingingen. Somit vermag das Licht nur einen Teil dessen zu bewirken, was der Lebertran zu leisten imstande ist.

Jetzt teilte die Engländerin E. M. HUME eine neue überraschende Feststellung mit (1923): Wenn man den Käfig, in dem die Versuchstiere gehalten werden, mit der Quarzlampe bestrahlt, werden die Ratten nicht rachitisch. Sie führte dies darauf zurück, dass durch die Bestrahlung die Luft im Käfig aktiv geworden sei. Glücklicherweise liessen sich nicht alle von dieser Erklärung überzeugen. Es ist das Verdienst von STEENBOCK, dass er auf Grund des Versuchs von HUME die Vermutung fasste, diese hätte bei der Bestrahlung des Rattenkäfigs die Nahrung mitbestrahlt. Er führte hierauf das experimentum crucis aus, bestrahlte Futter, welches sonst sicher zu Rachitis führte, mit der Quarzlampe und zeigte, dass sämtliche Tiere, die er damit aufzog, gesund blieben (1924).

Nun war man auf der richtigen Spur. Man fand bald, dass sich auch im Lebertran und vielen anderen Nahrungsmitteln das antirachitische Prinzip durch Bestrahlung steigern liess und dass dieser

aktive Stoff im unverseifbaren Anteil des Lebertrans enthalten ist. HESS in New York und O. ROSENHEIM in London isolierten aus diesem unverseifbaren Lebertrananteil das Cholesterin und zeigten, dass es durch Bestrahlung antirachitisch wird. Diese Aktivierbarkeit verlor es auch nach 50- bis 100maligem Umkristallisieren nicht. Trotzdem blieben die beiden Forscher skeptisch und vermuteten — wie sich später zeigte, mit Recht — dass nicht das Cholesterin selbst, sondern ein Begleiter desselben das Provitamin sein könnte. In dieser Phase der Untersuchung zogen sie WINDAUS in Göttingen zur Mitarbeit bei, dem es dann gelang, diese Vermutung zu beweisen, indem er Ergosterin als Begleiter des Cholesterins auffand und feststellte, dass dieses im Pflanzenreich weitverbreitete Sterin durch Bestrahlung antirachitisch wird. Es ist also das Provitamin, das Provitamin D; das Bestrahlungsprodukt ist das Vitamin D.

Ich habe die Geschichte der Vitamin-D-Forschung etwas genauer erzählt, einerseits, um zu zeigen, welche Schwierigkeiten überwunden werden mussten, bis man die richtige Problemstellung hatte, andererseits aber auch deshalb, weil man heute in gewissen Kreisen nur das Endergebnis feiert, während dieses doch nichts anderes ist, als der letzte Schritt eines Entdeckungsfeldzuges, dessen Anfänge nicht weniger schwierig und nicht weniger ruhmvoll gewesen sind.

Auch die Geschichte der Vitamin-A-Forschung ist nicht weniger spannend. Vitamin A ist ein Vitamin, welches zum Wachstum nötig ist und die Augenbindehautentzündung, die Xerophthalmie, verhindert. Es wurde schon erwähnt, dass die Amerikaner MCCOLLUM, MENDEL und OSBORNE seine Anwesenheit im Lebertran feststellten und dass sich später zeigte, dass der Tran seine Aktivität verliert, wenn man Luft hindurch leitet. Hierauf setzten ausgedehnte Untersuchungen von STEENBOCK und seiner Schule über jene Frage ein. Man prüfte zahlreiche Pflanzen, Nahrungsmittel und Pflanzenextrakte auf ihren Vitamin-A-Gehalt. Das Ergebnis schien dafür zu sprechen, dass das antixerophthalmische Vitamin mit gelben Pflanzenfarbstoffen, den Carotinoiden, in irgend einer Beziehung stehen müsse, denn nur wo diese reichlich auftraten, liess sich Vitamin-A-Wirkung nachweisen. STEENBOCK prüfte auch schon Carotin selbst und fand es wirksam. Aber nun verkündete der englische Physiologe DRUMMOND, dass reines Carotin keinerlei Wirksamkeit aufweise und dass die positiven Ergebnisse STEENBOCK's auf Verunreinigungen seiner Präparate zurückgeführt werden müssten. Jahrelang blieb die DRUMMOND'sche Auffassung anerkannt, Carotin schien als Vitamin A nicht mehr in Frage zu kommen. Da wies im Jahre 1927 H. VON EULER nach, dass die DRUMMOND'schen Versuche insofern mangel-

haft angelegt waren, als unterlassen worden war, den Ratten mit der McCOLLUM-Kost und Carotin gleichzeitig Vitamin D zuzuführen. Carotin kann seine Zuwachswirkung nur bei gleichzeitiger Anwesenheit von Vitamin D entfalten, zeigt aber dann analoge Wirksamkeit wie guter Lebertran. Aber noch wurden diese Befunde nicht allgemein anerkannt und häufig bekämpft. DRUMMOND gab seine Auffassung, dass absolut reines Carotin keine Vitamin-A-Wirkung habe, zunächst nicht auf, und andererseits wurde eindeutig bewiesen, dass im Lebertran, welcher als starke Vitamin-A-Quelle bekannt war, kein Carotin vorkommt. Der erste Einwand liess sich allmählich dadurch entkräften, dass man die Carotinpräparate immer besser reinigte, wobei der Schmelzpunkt der Verbindung z. B. um volle 12° erhöht werden konnte. Je reiner die Substanz war, um so besser war ihre Wirksamkeit, während die Mutterlaugen der Carotinumkristallisation verminderte Wirksamkeit aufwiesen. — Dem zweiten Einwand wurde dadurch begegnet, dass TH. MOORE nachwies, dass das Vitamin A in der Leber erst entsteht, wenn man dem Tier vorher Carotin zu fressen gegeben hat. Carotin muss also als Provitamin A bezeichnet werden, welches im tierischen Organismus in das eigentliche Vitamin A übergeht.

Damit komme ich auf meine ursprüngliche Frage zurück: Was ist ein Vitamin? Man versteht darunter Stoffe, welche der tierische Organismus zu seiner normalen Entwicklung in ausserordentlich geringen Dosen unbedingt benötigt. Doch bedarf diese Definition einer weiteren Erläuterung und einer gewissen Einschränkung. Die Zahl der Stoffe, ohne welche der Tierkörper nicht auskommt, ist sehr gross; darunter befinden sich auch solche, die er nur in sehr kleinen Mengen benötigt und die man gewöhnlich doch nicht unter die Vitamine zählt, z. B. Jod. Die Bezeichnung „Vitamin“ hat man für gewisse organische, dem tierischen Körper unentbehrliche Verbindungen reserviert, die eine relativ komplizierte Zusammensetzung und eine gewisse Instabilität besitzen. Dem Tierkörper fehlt die Fähigkeit, sie aus einfachen Bausteinen zu synthetisieren; sie werden entweder mit der Pflanzennahrung aufgenommen oder aus relativ kompliziert gebauten Verbindungen pflanzlichen Ursprungs im tierischen Organismus durch Umwandlungsprozesse erzeugt.

Zur Zeit unterscheidet man mindestens fünf Vitamine, von denen aber das eine (Vitamin B) in mehrere Komponenten aufgeteilt werden muss. Diese fünf Vitamine hat man mit den Buchstaben A bis E belegt; die Komponenten des Vitamins B unterscheidet man durch die Bezeichnungen B₁, B₂, B₃ usw. oder (in Amerika) als B, F, G.

Vitamin A ist ein Vitamin des Wachstums, B das die Beriberi-

krankheit verhindernde Vitamin (antineuritisches Vitamin), C der anti-skorbutische Faktor, D das antirachitische und E ein Fortpflanzungs-vitamin. Bei den B-Komponenten B₂ und B₃ scheint es sich ebenfalls um Zuwachsfaktoren zu handeln.

Die Reinigung und die chemische Untersuchung dieser Vitamine hat in den letzten vier Jahren bemerkenswerte Fortschritte gemacht, so dass sich über mindestens drei derselben heute schon allerlei Positives aussagen lässt. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse gehören zu den interessantesten, welche die physiologische Chemie bisher gewonnen hat.

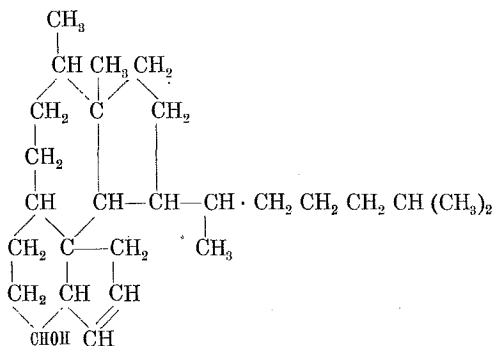
Ich beginne mit einer kurzen Besprechung des gegenwärtigen Standes der Vitamin-D-Frage. Nachdem es im Jahre 1926 WINDAUS und seinen Mitarbeitern gelungen war, den Nachweis zu führen, dass Vitamin D aus dem pflanzlichen Ergosterin durch Bestrahlung gebildet wird, bestand die nächste Aufgabe darin, das reine Vitamin aus den rohen Bestrahlungsprodukten abzuscheiden. Diese Aufgabe hat mehr Zeit beansprucht als sich anfangs voraussehen liess. Zu Beginn des Jahres 1930 teilten englische Forscher, BOURDILLON und Mitarbeiter, mit, dass es ihnen gelungen sei, durch Destillation der rohen Ergosterin-Bestrahlungsprodukte im Hochvakuum ein kristallisiertes Destillat darzustellen. Die umkristallisierte Substanz erwies sich als sehr stark antirachitisch wirksam; sie erhielt den Namen Calciferol und wurde als das oder als ein D-Vitamin angesehen. Anfangs hatte BOURDILLON nur wenige Milligramm dieser Substanz in Händen, nach etwa zwei Jahren gelang es indessen, die Methode so auszubauen, dass sich die Verbindung grammweise herstellen liess.

1931 gelang es auch WINDAUS, aus den rohen Bestrahlungsprodukten des Ergosterins durch Anwendung eines anderen Reinigungsverfahrens (Abtrennung von Begleitsubstanzen mit Maleinsäureanhydrid) ein kristallisiertes, sehr wirksames Vitamin-D-Präparat herzustellen. Aus den Mutterlaugen dieser, Vitamin D₁ genannten Verbindung, isolierte LINSERT in der I. G. Farbenindustrie ein zweites kristallisiertes aktives Produkt, Vitamin D₂. Calciferol, Vitamin D₁ und Vitamin D₂ erwiesen sich in ihren physikalischen Konstanten vollständig verschieden. Dann gelang es der BOURDILLON-Schule, ihr Calciferol in zwei Komponenten aufzuteilen, wobei sie die Trennung über die Dinitrobenzoesäure-ester bewerkstelligten. Die eine Komponente war antirachitisch unwirksam, die andere (Calciferol neu) besass eine sehr hohe Aktivität. Unter Anwendung des von BOURDILLON empfohlenen Reinigungsverfahrens konnte WINDAUS hierauf auch sein Vitamin D₁ in zwei Teile zerlegen, von denen der eine, das Lumisterin,

inaktiv war, der andere, Vitamin D₁, starke antirachitische Wirkung besass. Schliesslich hat sich dann gezeigt, dass das gereinigte „Calciferol neu“ der englischen Schule mit dem gereinigten Vitamin D₁ von WINDAUS und Vitamin D₂ von LINSERT identisch ist, so dass wir heute ein einziges kristallisiertes Bestrahlungsprodukt des Ergosterins kennen, dem die antirachitische Wirkung zukommt. Diese ist ausserordentlich hoch und übertrifft die Wirksamkeit des internationalen Standardpräparates um das Vierfache; 0,00002 mgr pro Tag genügen, um eine Ratte mit Sicherheit vor Rachitis zu schützen, d. h. 1 gr ist die ausreichende Tagesdosis für 50 Millionen Ratten.

Das vorhin erwähnte Lumisterin scheint als Zwischenprodukt beim Übergang des Ergosterins in Vitamin D zu entstehen, da es durch Bestrahlung sich ebenfalls in letzteres verwandeln lässt.

Das Calciferol oder Vitamin D ist ein Isomeres des Ergosterins. Man gibt den beiden Verbindungen heute die Bruttoformel C₂₇H₄₄OH. Vitamin D enthält drei Kohlenstoff-Doppelbindungen und ist wahrscheinlich aus dem Ergosterin durch Verschiebung dieser Doppelbindungen entstanden. Betreffs der Konstitution des Ergosterins weiss man heute noch sehr wenig; die Substanz gehört in die Gruppe der Sterine und enthält vier Kohlenstoffringe. Dem Cholesterin, einem der am besten untersuchten Stoffe dieser Gruppe, wird heute etwa folgendes Formelbild zugeschrieben:



Doch ist auch dieses in vielen Punkten unsicher und unbewiesen. Trotz ausserordentlich zahlreicher Arbeiten auf diesem Gebiete, die man insbesondere WIELAND verdankt, macht die Konstitutionsaufklärung der Sterine nur langsame Fortschritte. So wird es denn vermutlich auch noch längere Zeit dauern, bis man sich vom strukturellen Bau des D-Vitamins bestimmte Vorstellungen machen kann.

Noch viel weniger weiss man, in welcher Art und Weise dieses Vitamin seine eigentümliche Wirkung, die Calcifizierung der Knochen,

auslöst. Es ist bis heute auch noch nicht streng bewiesen, dass das Vitamin D des Lebertrans mit dem Bestrahlungsprodukt des Ergosterins identisch ist; denn aus dem Tran konnte die Verbindung noch nicht isoliert werden. Immerhin besteht grosse Wahrscheinlichkeit, dass im künstlich erzeugten Bestrahlungsprodukt die gleiche Substanz wie im Lebertran-Vitamin-D vorliegt.

Durch die Darstellung des reinen Vitamins D liess sich eine Frage lösen, die längere Zeit umstritten war, die Frage, ob die Toxizität, welche die rohen Bestrahlungsprodukte des Ergosterins in grösseren Dosen besitzen und die bei der therapeutischen Verwendung solcher Präparate nicht selten zu Schädigungen führte, dem Vitamin selbst oder einer Begleitsubstanz zukommt. Es hat sich gezeigt, dass das reine kristallisierte Calciferol in grösseren Dosen ebenso giftig wirkt, wie die rohen Bestrahlungsprodukte, dass diese Eigenschaft also dem Vitamin D selbst zukommt.

Das zweite Vitamin, über welches sich unsere Kenntnisse in den letzten Jahren erheblich erweitert haben, ist der gegen Beriberi wirksame Faktor B_1 . Vor mehreren Jahren teilten JANSEN und DONATH mit, dass es ihnen gelungen sei, aus den Samenhüllen der Reiskörner das antineuritische Vitamin B_1 kristallisiert zu isolieren. Aber aus jenen kurzen Angaben ging noch nicht klar hervor, ob die Schlussfolgerungen der holländischen Autoren genügend gesichert waren, ob sie wirklich das reine aktive Prinzip in Händen hatten oder ob es sich um eine andere kristallisierte Substanz handelte, der Vitamin B_1 als Verunreinigung anhaftete. Arbeiten aus dem letzten Jahre scheinen indessen zu bestätigen, dass jene früheren Präparate von JANSEN und DONATH das aktive Prinzip bereits in hochkonzentrierter Form enthielten.

Die Isolierung des Vitamins B_1 ist überaus langwierig und mühevoll. Aus 100 kg Reishäutchen wurde ein wässriger Extrakt bereitet, hierauf das in Lösung gegangene Vitamin an 3 kg einer sauren Tonerde adsorbiert, daraus durch Baryt wieder frei gemacht, hernach durch Phosphorwolframsäure oder Siliciumwolframsäure erneut gefällt, wieder eluiert und schliesslich in das Platinsalz und das Goldsalz verwandelt. Die auf diesem Wege gewonnene kristallisierte Substanz betrug nur 30 mgr, aber JANSEN schätzt die in 100 kg Reishäutchen insgesamt vorhandene Menge auf ca. 1,5 gr. JANSEN und DONATH gaben ursprünglich dem antineuritischen Vitamin die Bruttoformel $C_6H_{10}ON_2$, welche sie neuerdings etwas modifizierten. WINDAUS, welcher Vitamin B_1 vor wenigen Wochen aus Hefe isolierte, indem er sich desselben Isolierungsverfahrens bediente, das JANSEN und DONATH ausgearbeitet

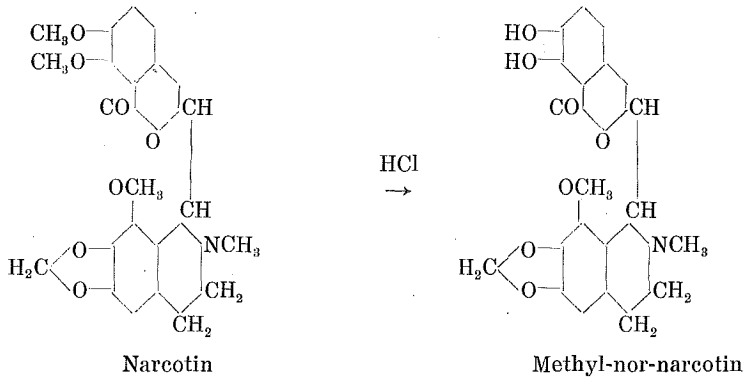
hatten, stellte aber fest, dass die Verbindung Schwefel enthält. Er schlägt auf Grund von Analysen für sie die Zusammensetzung $C_{12}H_{17}N_3OS$ vor, die aber möglicherweise noch weitere kleinere Modifikationen erfahren könnte. Darnach handelt es sich also auch hier um einen Stoff von beträchtlicher Molekulargröße. Über seine Beziehungen zu anderen Verbindungsklassen ist noch nichts näheres bekannt. Vitamin B_1 ist recht beständig gegen Säuren, selbst gegen Salpetersäure und salpetrige Säure, beständig gegen Oxydations- und Reduktionsmittel, dagegen empfindlich gegen Alkalien.

Die reinsten B_1 -Präparate heilen beriberikranke Tauben in Dosen von 0,0024 mgr pro Tag. Auf welchem Wege diese Heilung zustande kommt, ist noch unbekannt; es besteht auch die Möglichkeit, dass das aus Reis und Hefe isolierte Vitamin B_1 eigentlich ein Provitamin ist, ähnlich wie Ergosterin oder Carotin, und dass es erst im Tierorganismus in das eigentliche Vitamin übergeht.

Dagegen lässt sich heute wohl mit aller Bestimmtheit sagen, dass die Theorien, welche die Beriberikrankheit als einen Mangel an Schwermetallkatalysatoren, insbesondere Eisenverbindungen, betrachteten, nicht aufrecht erhalten werden können. Wie bei den übrigen Vitaminen handelt es sich auch beim Vitamin B_1 um eine genau definierte organische Substanz.

Wenden wir uns nun dem antiskorbutischen Faktor, dem Vitamin C, zu. Vor einigen Wochen ging durch die Fach- und Tagespresse die Meldung, dass ein norwegischer Forscher, RYGH, ein antiskorbutisches Vitamin synthetisch hergestellt habe. Er unterzog den Citronensaft, der seit langem als vitamin-C-reich bekannt ist, einer analytischen Untersuchung und will dabei aus dem Saft unreifer Citronen das Alkaloid Narcotin isoliert haben; während des Reifungsprozesses der Früchte gehe der Narcotingehalt stark zurück. RYGH gibt weiter an, dass auch aus Tomaten und aus Kohl, die beide vitamin-C-haltig sind, Narcotin in kleinen Mengen isoliert werden kann. Schon diese Feststellung, die allerdings durch analytische Daten belegt ist, erscheint recht eigenartig, da ein bestimmtes Alkaloid gewöhnlich auf eine ganz bestimmte Pflanze beschränkt ist und höchst selten in verschiedenen Arten gefunden wird. Die Isolierung von Narcotin aus Pflanzen, deren Vitamin-C-Reichtum bekannt ist, führte RYGH auf den Gedanken, dass im antiskorbutischen Faktor ein Narcotinderivat vorliegen könnte. Narcotin selbst erwies sich als unwirksam. Dagegen teilte RYGH mit, dass das Alkaloid nach der Bestrahlung mit der Ultraviolettlampe antiskorbutische Eigenschaften bekomme und dass gewisse Derivate des Narcotins, die man durch künstliche Umwandlungsprozesse daraus

herstellen kann, besonders starke Vitamin-C-Wirkung zeigen. Als beste Verbindung dieser Art betrachtet RYGH das Methylnornarcotin, welches durch tagelanges Erhitzen mit Salzsäure aus dem natürlichen Alkaloid neben anderen Verbindungen entsteht. Dieser Umwandlungsprozess ist eine Entmethylierung und lässt sich durch die folgenden Formelbilder ausdrücken:



Inzwischen ist bereits eine Nachprüfung der Angaben RYGH's erschienen; der englische Physiologe ZILVA hat Methylnornarcotin ebenfalls an skorbutkranken Meerschweinchen ausprobiert, aber mit vollständig negativem Erfolg. So stehen gegenwärtig Behauptung gegen Behauptung, und man muss die weitere Entwicklung der Frage abwarten. Dass Vitamin C mit Methylnornarcotin identisch ist, muss als höchst unwahrscheinlich bezeichnet werden; denn Vitamin C ist als eine ausserordentlich unbeständige, leicht oxydable Substanz bekannt, die beim Kochen der Lösungen innerhalb weniger Stunden vollständig zerstört wird. Methylnornarcotin wird aber, wie schon erwähnt, gerade durch tagelanges Erhitzen des Narcotins mit starker Salzsäure hergestellt.

Vom Fortpflanzungsvitamin E weiss man bis heute sehr wenig; man kennt es bisher nur nach seiner Wirkung, erfolgreiche Anreicherungs-, bzw. Reinigungsversuche stehen noch aus. Manche Forscher glauben, dass es in die Gruppe der Sterine gehört. Unter den bekannten Vitaminen ist es wahrscheinlich das beständigste. Es findet sich besonders reichlich im Öl von Weizen- und Roggenkeimlingen.

So komme ich denn zum 5. Vitamin, dem Vitamin A, das zu den Wachstumsfaktoren gehört und Xerophthalmie verhütet. Es wurde bereits erwähnt, dass sich nach langen Jahren der Meinungsverschiedenheiten schliesslich die Erkenntnis durchgerungen hat, dass der Pflanzenfarbstoff Carotin Vitamin-A-Wirkung entfaltet, und zwar

liegt in ihm das Provitamin A vor, das im tierischen Organismus in das eigentliche Vitamin A übergeht.

Über die Konstitution des Carotins ist man bereits recht gut unterrichtet. Das in den Pflanzen vorhandene Pigment ist häufig ein Gemisch von 2 isomeren Formen, die als α - und β -Carotin unterschieden werden. In quantitativer Hinsicht überwiegt die β -Form meistens sehr stark, in gewissen Pflanzen tritt sie sogar allein auf. Die beiden Isomeren unterscheiden sich durch die Lage der Doppelbindungen und haben beide Vitamin-A-Wirkung.

β -Carotin ist ein ungesättigter Kohlenwasserstoff $C_{40}H_{56}$, der bei der Hydrierung 11 Mol H_2 anlagert, also 11 Kohlenstoffdoppelbindungen enthält. In den strukturellen Bau der Substanz haben namentlich Oxydationsversuche Licht gebracht. Beim Ozonabbau entsteht Geronsäure, wodurch bewiesen wird, dass im Carotin Kohlenstoffringe vorkommen, wie sie durch die unten gegebene Formel dargestellt sind. Die bei der Ozonisierung erhaltene Menge Geronsäure weist darauf hin, dass die Carotinmolekel 2 solcher Ringsysteme enthält.

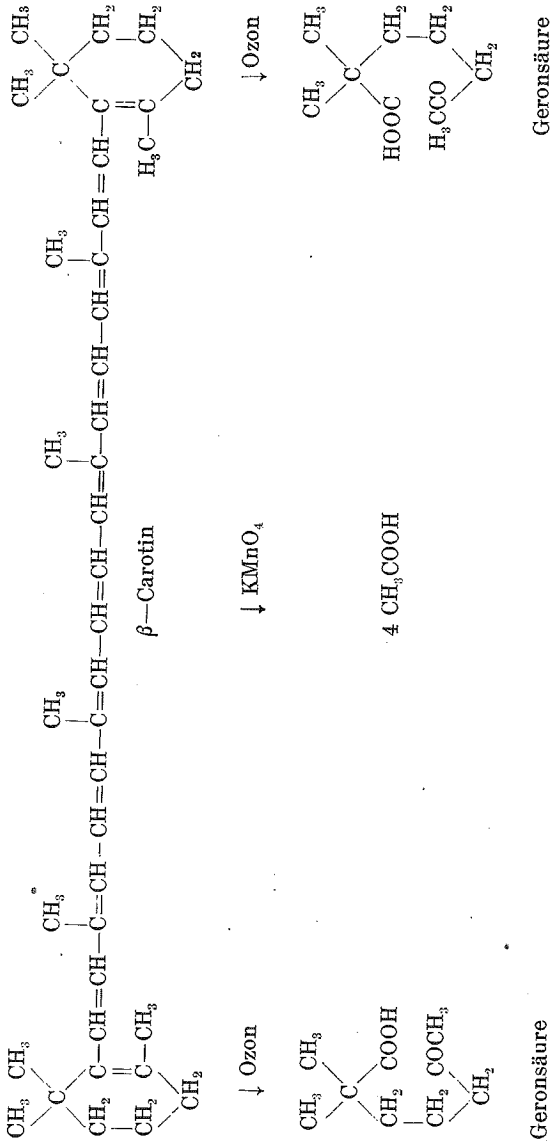
Der oxydative Abbau mit Permanganat ergab 4 Mol. Essigsäure, die Oxydation mit Chromsäure führte zu 6 Mol. Essigsäure. Dadurch sind 6 Methylgruppen im Carotin nachgewiesen, von denen 4, die durch Permanganat zu Essigsäure abgebaut werden, eine andere Stellung haben als die letzten beiden; es sind die 4 Methylreste der aliphatischen Kette (Vergl. die nachstehende Formel).

Die genannten sowie einige weitere Beobachtungen, die hier übergangen werden können, machen für β -Carotin die folgende Strukturformel (Seite 94) sehr wahrscheinlich.

Das Provitamin A, das Carotin, ist das erste Provitamin, dessen Konstitution sich so weit sichern liess, wie dies bei einer Verbindung, welche der Synthese noch nicht zugänglich ist, möglich erscheint.

Nach den Feststellungen von TH. MOORE verwandelt der tierische Organismus das Carotin in Vitamin A, welches sich nachher in bestimmten Organen, insbesondere in der Leber, anreichern kann. Seine Anwesenheit und Konzentration lässt sich durch eine schöne Farbreaktion, diejenige von CARR und PRICE verfolgen. Sie beruht darauf, dass Vitamin A, wie übrigens auch andere Carotinoide, mit einer Lösung von Antimontrichlorid in Chloroform intensive Blaufärbungen gibt, deren Intensität der Konzentration des Vitamins ungefähr proportional geht. Der Gehalt der Leberöle verschiedener Tierarten an Vitamin A ist sehr ungleich. Er schwankt von einer Spezies zur andern, ist aber auch bei der gleichen Art keineswegs konstant, sondern wesentlich von der Art des Futters, das die Tiere zu fressen bekommen, abhängig.

Carotinreiche Nahrung kann den Vitamin-A-Gehalt der Leber eines Tieres um das Vielfache des gewöhnlichen Betrages steigern. An Leberölen von Fischen wurde beobachtet, dass diese im Winter viel vitamin-A-ärmer sind als im Sommer; so enthält z.B. Heilbutt-Lebertran im Sommer bis zu 20 mal mehr Vitamin A als der Tran der Winterfische.



Die folgende Zusammenstellung orientiert über den Vitamin-A-Reichtum einiger untersuchter Leberöle, wobei der Gehalt an Vitamin A in sogenannten Cod Liver Oil-Einheiten (C. L. O.-Einheiten) ausgedrückt ist.

Säugetiere:

Bengalischer Tiger	(<i>Felis tigris</i>)	0
Männlicher Löwe	(<i>Felis leo</i>)	0
Junger männlicher Löwe	(<i>Felis leo</i>)	0
Krabbenwaschbär	(<i>Procyon cancrivorus</i>)	0
Seehund	(<i>Phoca vitulina</i>)	0
Bär	(<i>Ursus arctos</i>)	Spuren
Mongozaffe	(<i>Lemur mongoz</i>)	45
Zebra	(<i>Equus zebra</i>)	53
Meerschweinchen	(<i>Cavia porcellus</i>)	5
Klippschliefer	(<i>Hyrax abyssinicus</i>)	25
Löwenaffe	(<i>Hapale rosalia</i>)	85,0

Vögel:

Kormoran	(<i>Phalacrocorax carbo</i>)	0
Kampfläufer	(<i>Pavoncella pugnax</i>)	200
Storch	(<i>Ciconia ciconia</i>)	10,5
Huhn (Normalfutter)	(<i>Gallus</i>)	75
Gans (Normalfutter)	(<i>Anser</i>)	60
Huhn (nach Mästung mit Gras und Carotin)		400—500
Tukan	(<i>Rhamphastos</i>)	67

Fische:

Binnenseehecht	(<i>Esox lucius</i>)	30
Süßwasserbarsch	(<i>Perca fluviatilis</i>)	29
Plötze	(<i>Leuciscus rutilus</i>)	27
Seezunge	(<i>Solea solea</i>)	350
Lachs	(<i>Salmo salar</i>)	143
Heilbutt	(<i>Hippoglossus hippoglossus</i>)	200
Makrelenhecht	(<i>Scombrosox saurus</i>)	500
Steinbutt	(<i>Rhombus maximus</i>)	800
<i>Stereolepis ischinagi</i>		ca. 3000

Reptilien:

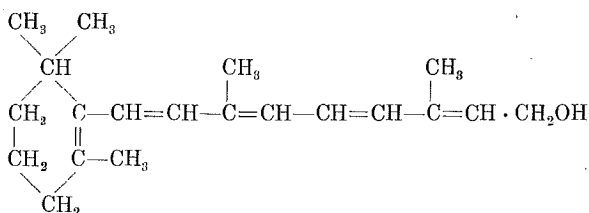
Leopardennatter	(<i>Coluber quadrilineatus</i>)	0
Ameivaidechse		45
Kielschwanzidechse	(<i>Psammodromus algirus</i>)	70
Perleidechse	(<i>Lacerta ocellata</i>)	200
Kronenbasilisk	(<i>Basiliscus americanus</i>)	440

Amphibien:

Axolotl	(<i>Amblystoma</i>)	0
---------	-----------------------	---

Erst nachdem sehr vitamin-A-reiche Fischtrane aufgefunden waren, wie sie z. B. im Heilbutt-, Makrelenhecht-, Steinbutt- und *Stereolepis ischinagi*-Leberöl vorliegen, war es aussichtsreich, die Isolierung des Vitamins A zu versuchen. Durch Anwendung bestimmter Fraktionie-

rungsverfahren (Ausfrieren bei sehr tiefen Temperaturen, fraktionierte Adsorption etc.) ist es gelungen, Vitamin-A-Präparate herzustellen, deren chemische Zusammensetzung sich bei weiterer Fraktionierung nicht ändert und die daher als sehr weitgehend gereinigt angesehen werden dürfen. Vitamin A ist ein hellgelbes dickes Öl, das nur noch in der Wärme fließt. Die chemische Untersuchung macht für die Verbindung die folgende Formel sehr wahrscheinlich.



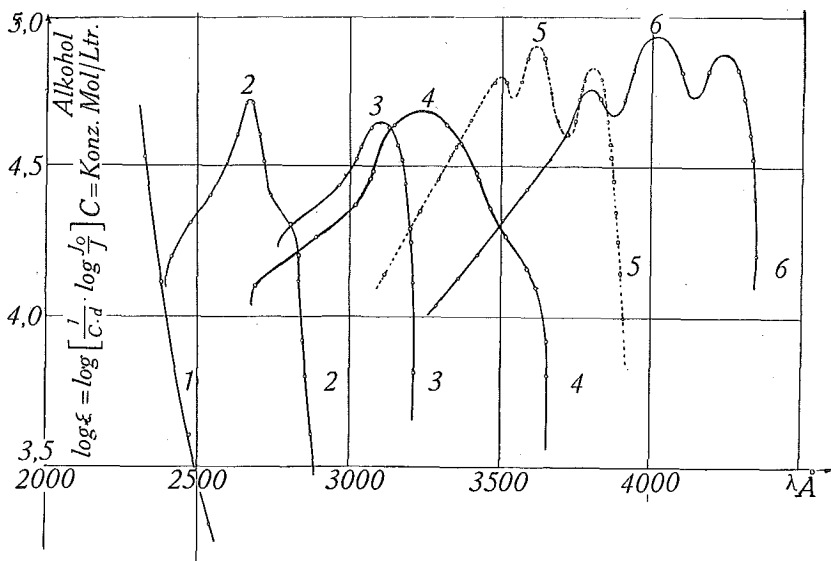
Diese stützt sich unter anderem auf die Ergebnisse des oxydativen Abbaus, wobei wie aus Carotin Geronsäure sowie 3 Mol. Essigsäure erhalten werden; die Hydroxylgruppe lässt sich durch Darstellung von Estern nachweisen.

Die vorstehende Vitamin-A-Formel weist ein System von 5 konjugierten Doppelbindungen auf. Diese Annahme wird gestützt durch den Hydrierungsversuch, wobei ca. 5 Mol. H_2 aufgenommen werden, sowie durch das Absorptionsspektrum der Verbindung. Durch Vergleich der Absorptionsspektren einer Reihe von Substanzen, die sich durch eine steigende Zahl konjugierter Doppelbindungen unterscheiden (2 bis 8), konnte gezeigt werden, dass die Absorptionsbanden mit zunehmender Anzahl konjugierter Doppelbindungen in der Richtung der zunehmenden Wellenlänge verschoben werden und dass das Absorptionsmaximum des Vitamins A hierbei zwischen diejenigen des Decatetraenols mit 4 und des Dihydrocrocetins mit 6 konjugierten Doppelbindungen zu liegen kommt.

Ein Vergleich der Carotinformel und derjenigen, die für Vitamin A vorgeschlagen wurde, zeigt, dass die letztere Verbindung durch eine oxydative Aufspaltung des Carotins in der Mitte des Moleküls entstanden sein kann. Man ist also heute über die konstitutionellen Beziehungen des Provitamins A (Carotin) und des eigentlichen Vitamins A bereits ziemlich gut orientiert.

Kaum eine zweite Frage der Ernährungsprobleme wird heute mehr diskutiert als die, in welcher Art und Weise man seine Nahrung gestalten muss, um dem Körper genügend Vitamine zuzuführen. Es ist dies allerdings eine Angelegenheit, die in erster Linie nicht den Chemiker, sondern den Physiologen und Arzt angeht. Ich möchte mich daher an dieser Stelle zu ihr nur ganz kurz äussern. Die Verbreitung der Vita-

mine im Pflanzen- und zum Teil auch im Tierreich ist eine ausserordentlich grosse, so dass bei einigermaßen gemischter Kost der menschliche Organismus wohl in den allermeisten Fällen genügend Vitamine zugeführt erhalten wird. Avitaminosen kommen denn auch bei normaler Ernährungsweise sehr selten vor, am häufigsten die Rachitis, welche aber vielleicht oft nicht auf einem Mangel an Vitamin-D-Zufuhr als vielmehr auf einem Mangel der Hygiene beruht, indem die betreffenden Kinder der Sonne zu wenig ausgesetzt waren, so dass sich das in ihrem Organismus in genügender Menge vorhandene Ergosterin nicht in Vitamin D umwandeln konnte.



1. $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$, Sorbinalkohol, 2F;
2. $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$, Octatrienol, 3F;
3. $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$, Decatetraenol, 4F;
4. Vitamin A;
5. Dihydro-croctin, 6F;
6. Dihydro-bixinmethylester, 8F.

Eine andere Frage ist die, inwieweit der Vitamingehalt der Speisen beim Kochen und Sterilisieren zurückgeht und wie weit daher eine einseitige Rohkost berechtigt ist. Darüber wird man Aufschluss erhalten, wenn man die Stabilität der verschiedenen Vitamine bei Kochtemperatur untersucht. Mehrere Vitamine, nämlich die Faktoren B₁, D und E, erfahren beim Erhitzen nur geringe Schwächung; sie müssen als relativ beständig bezeichnet werden und ihr Gehalt geht dementsprechend beim Kochen der Speisen nur verhältnismässig wenig

zurück. Empfindlicher ist Vitamin A, welches bei Gegenwart von Luftsauerstoff beim Erhitzen ziemlich schnell abgebaut wird; so lange das Provitamin A im Zellmaterial eingeschlossen ist, ist es indessen ebenfalls weitgehend geschützt, so dass auch gekochte Speisen noch reichliche Mengen von Carotin enthalten, die das Bedürfnis des Organismus auf jeden Fall zu decken vermögen. Am unbeständigsten unter den bekannten Vitaminen ist der C-Faktor, dessen Zerstörung beim Erhitzen ziemlich rasch fortschreitet, so dass gekochte Speisen verhältnismässig arm an Vitamin C sind. Aber gerade dieses Vitamin ist reichlich in Früchten, welche roh genossen werden, vorhanden, z. B. in Citronen, Orangen, Tomaten, Johannisbeeren, insbesondere schwarzen Johannisbeeren u. s. f., so dass mit gemischter Kost auch der antiskorbutische Faktor in genügender Menge aufgenommen wird. Die am wenigsten gekünstelte Zusammensetzung der Nahrung erweist sich auch hier als die beste.

Die Chemie der Vitamine hat in den letzten Jahren grosse Fortschritte gemacht; sie hat die Chemie der Hormone eingeholt und diejenige der Fermente weit hinter sich zurückgelassen. Bald werden wir so weit sein, dass sich über die chemische Natur verschiedener Vitamine allerlei Positives aussagen lässt. Dann wird der Chemiker das Vitaminproblem wieder an den Physiologen zurückgeben dürfen, damit dieser feststellt, in welcher Art und Weise diese Stoffe im Organismus ihre Wirkung entfalten. Wenn die Physiologie dieses Problem einmal gelöst haben wird, wird sie um eine ihrer grössten Erkenntnisse reicher geworden sein.
