

156. Synthese von optisch aktiven, natürlichen Carotinoiden und strukturell verwandten Naturprodukten
VII. Synthese von (3*R*)-3-Hydroxyretinol, (3*R*)-3-Hydroxyretinal und (3*R*)-3-Hydroxyretinsäure

Von Hans Mayer und Jean-Marie Santer

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

Herrn Dr. Otto Isler zum 70. Geburtstag gewidmet

(6. VI. 80)

Synthesis of optically active natural carotenoids and structurally related compounds
VII. Synthesis of (3*R*)-3-hydroxyretinol, (3*R*)-3-hydroxyretinal and (3*R*)-3-hydroxyretinoic acid

Summary

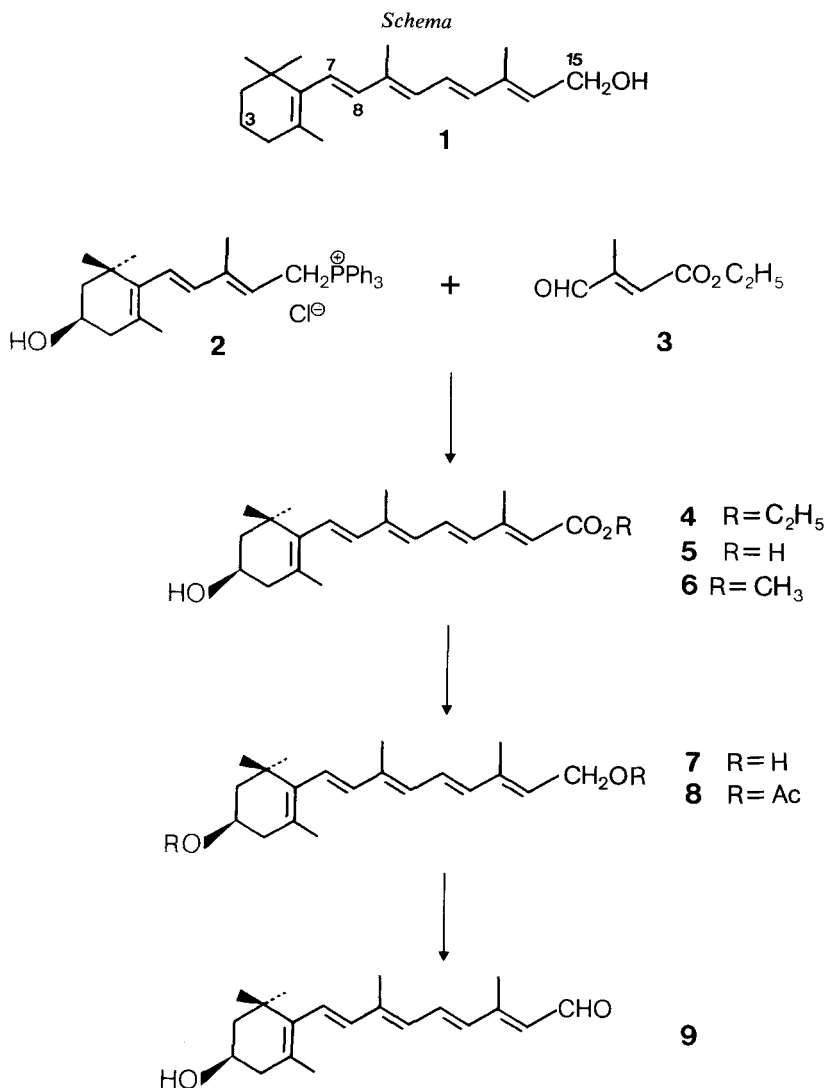
The synthesis of (3*R*)-3-hydroxyretinol (**7**), (3*R*)-3-hydroxyretinal (**9**) and (3*R*)-3-hydroxyretinoic acid (**5**) according to the building principle $C_{15} + C_5 = C_{20}$ is reported utilizing the optically active C_{15} -phosphonium salt **2** and the C_5 -aldehyde ester **3**.

Seit der ersten Totalsynthese und industriellen Erschliessung des Vitamin A durch Isler *et al.* [1] im Jahre 1947 hat die Forschung auf dem Vitamin-A- und Carotinoid-Gebiet einen grossen Aufschwung erlebt¹⁾. Heute ist die Bedeutung des Vitamin A für das Wachstum, den Sehvorgang und die Fortpflanzung allgemein bekannt. Sein Platz in Humanmedizin und Tierernährung ist nicht mehr wegzudenken. In der Retinoid-Forschung wurde im letzten Jahrzehnt eine neue Klasse von Vitamin-A-Verbindungen (Retinoiden) entwickelt, welche neue interessante Möglichkeiten der Therapie und Prophylaxe in Dermatologie und Onkologie eröffnet hat.

Heute versteht man unter dem Begriff «Vitamin A» nicht nur den Vitamin-A-Alkohol oder Retinol (**1**), sondern eine ganze Gruppe Vitamin-A-aktiver Verbindungen, welche den Vitamin-A-Aldehyd (Retinal) und die Vitamin-A-Säure (Retinsäure) als wichtigste Vertreter umfasst. Als Provitamin-A-Verbindungen bezeichnet man bestimmte Carotinoide, wie z. B. β -Carotin, die im Organismus in Retinol verwandelt werden.

Die Klärung der Beziehung zwischen Struktur und Wirkung von Vitamin-A- und Provitamin-A-Verbindungen ist Gegenstand intensiver Untersuchungen.

¹⁾ Für eine Zusammenstellung der neueren Literatur vgl. [2].



Durch Variation des Retinol-Gerüsts mit Hilfe der modernen Polyenchemie [3] gelang es, eine grosse Anzahl von Vitamin-A-Analogen (Retinoiden) zu synthetisieren und ihre biologische Aktivität zu prüfen. Es hat sich gezeigt, dass jede Veränderung der Grundstruktur des Retinols mit Ausnahme der funktionellen Gruppe an C(15)² oder der Einführung einer Doppelbindung an C(3)–C(4) einen beträchtlichen Verlust der Wachstumswirkung zur Folge hat [5–9]. Im Rahmen eines Programms zur Auffindung von Substanzen mit therapeutischen und prophylakti-

²) Die Numerierung der Verbindungen 1–9 erfolgte nach den Regeln der Carotinoid-Nomenklatur (vgl. [4]).

schen Aktivitäten in Dermatologie und Onkologie ist ebenfalls eine Vielzahl von Retinoiden hergestellt und geprüft worden. Auch hier trat eine starke Abhängigkeit der biologischen Aktivität von der Struktur zutage [2] [10–12].

Die Suche nach biologisch aktiven, *natürlich* vorkommenden Vitamin-A-Verbindungen ist jedoch nach wie vor ein aktuelles Forschungsgebiet. So haben kürzlich *Barua et al.* [13] aus der Leber von Süßwasserfischen (*Bagarius bagarius* und *Wallago attu*) eine neue Vitamin-A-Verbindung isoliert, der sie die Konstitution eines 3-Hydroxyretinols zuschrieben. Die gleiche Verbindung wurde auch als Metabolit des Luteins in dem Süßwasserfisch *Saccobranchus fossilis* nachgewiesen [13]. Die Struktur der isolierten Verbindung wurde durch Identifizierung mit einem aus Retinsäure oder Zeaxanthin synthetisierten Präparat [14] sichergestellt. Auf Konfiguration und biologische Aktivität der nur in kleiner Menge und in ölicher Form erhaltenen Verbindung wurde jedoch nicht näher eingegangen.

Im Rahmen unserer Arbeiten zur Synthese von optisch aktiven Carotinoiden [15] [16] und Retinoiden [2] [12] haben wir ein Verfahren entwickelt, das es gestattet, grössere Mengen all-*trans*-(3*R*)-3-Hydroxyretinol (7) und des entsprechenden Diacetats 8, all-*trans*-(3*R*)-3-Hydroxyretinal (9) sowie all-*trans*-(3*R*)-3-Hydroxyretinsäure (5) und ihres Methylesters 6 in reiner kristalliner Form herzustellen und ihre biologische Aktivität zu prüfen. Die Verbindungen stehen zudem als Vergleichsmaterial zur Auffindung in anderen natürlichen Quellen zur Verfügung.

Als Ausgangsprodukt wurde das leicht zugängliche C₁₅-Phosphoniumsalz 2 eingesetzt, das wir bereits früher zur Synthese von (3*R*,3'*R*)- und (3*R*,3'*S*; meso)-Zeaxanthin, (3*R*)- β -Cryptoxanthin, (3*R*)-Rubixanthin und anderen optisch aktiven Xanthophyllen herangezogen hatten [15] [16]. Eine Wittig-Olefinierung von 2 mit dem C₅-Aldehydester 3 [17–19] in Gegenwart von Natriumäthylat führte zunächst zu einem öligen *cis/trans*-Isomerengemisch des Retinsäureesters 4, das sofort durch Verseifung und Isomerisierung in die kristalline Retinsäure 5 verwandelt wurde.

Die biologische Aktivität von 5 wurde im *Antipapillom*-Test [20] [21] überprüft. Leider erwies sich der therapeutische Index von 5 im Vergleich zu anderen Retinoiden [2] [10–12] als ungenügend [22].

Umsetzung von 5 mit Methyljodid ergab den relativ stabilen, kristallinen Methylester 6, der mit Diisobutylaluminiumhydrid in hoher Ausbeute zu all-*trans*-(3*R*)-3-Hydroxyretinol (7) reduziert werden konnte. Wichtig ist dabei, dass der eingesetzte Ester 6 die all-*trans*-Konfiguration besitzt, und dass die Reaktion unter Ausschluss von Licht durchgeführt wird, denn im Reaktionsprodukt enthaltene *cis*-Isomere, z.B. 13-*cis*-7, sind sehr schwierig abzutrennen. Isomerisierungsversuche blieben erfolglos. Das schön kristallisierende, praktisch farblose Retinol 7 erwies sich leider als nicht sehr stabil; schon bei Raumtemperatur erfolgte langsame Zersetzung. Dagegen zeigte das durch milde Acetylierung gewonnene entsprechende Diacetat 8 eine wesentlich bessere Stabilität.

Die Verbindungen 7 und 8 zeigten im modifizierten *Kolpokeratose*-Test [23] keine Vitamin-A-Aktivität im Vergleich zu Retinylacetat [24]. Dieser Befund ist nicht überraschend. Es wird heute als gesichert angesehen, dass β -Carotin, das wichtigste Provitamin A, im Organismus zu Retinol (1) metabolisiert wird [25] und dass die Vitamin-A-Aktivität des β -Carotins darauf zurückzuführen ist. (3*R*,3'*R*)-Zeaxanthin zeigt dagegen im kurativen Wachstumstest [26] keine Provitamin-A-

Aktivität [24], was die Vermutung nahelegt, dass (3*R*)-3-Hydroxyretinol (**7**) auch ein möglicher Metabolit des Zeaxanthins sein könnte. Die Frage, ob **7** in bestimmten Organismen auch als Vorläufer des Vitamin A₂ (3,4-Didehydroretinols) auftritt, könnte mit Hilfe von markiertem, nach angeführtem Schema synthetisierten **7** geklärt werden.

Die Überführung von **7** in all-*trans*-(3*R*)-3-Hydroxyretinal (**9**) gelang durch selektive Oxydation der allylischen Hydroxylgruppe mit Mangandioxid, wobei auch hier sorgfältig darauf zu achten ist, dass keine Isomerisierung der Seitenkette stattfindet.

Für die Aufnahme und Interpretation der Spektren danken wir den Herren Dr. G. Englert, Dr. W. Arnold und W. Grunauer (NMR.), W. Meister (MS.), Frau Dr. M. Grosjean (UV/VIS. und optische Drehungen), und Dr. K. Noack (CD.), für die HPLC.-Analysen den Herren Dr. M. Vecchi und E. Glinz und für die Mikroanalysen Dr. A. Dirscherl. Dr. W. Bollag und Dr. H. Weiser danken wir für die Bestimmung der biologischen Aktivitäten.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Angaben über allgemeine Arbeitstechniken, verwendete Apparate und entsprechende Spektralangaben s. 6. Mitt. dieser Reihe [27].

all-*trans*-(3*R*)-3-Hydroxyretinsäure (**5**). Zu einer Lösung von 20,66 g (40 mmol) **2** (Smp. 209–210°; $[\alpha]_D^{25} = -57,2^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl₃)) und 5,68 g (40 mmol) **3** in 160 ml Chloroform wurden unter Rühren bei 0–5° 30 ml einer Lösung aus 10 g Na und 100 ml Äthanol getropft. Nach 1 Std. Rühren bei 0–5° wurde auf Eiswasser gegossen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (20 g) wurde mit 400 ml Heptan versetzt und 18 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand an 1 kg Kieselgel chromatographiert. Äther/Hexan 4:1 eluierten 12,9 g öliges **4** als *cis/trans*-Isomergemisch, das sofort weiter verarbeitet wurde.

Die Lösung von 12,9 g *cis/trans*-**4** in 129 ml Äthanol wurde auf einmal mit einer Lösung von 8,4 g KOH in 19,6 g Wasser versetzt. Das Gemisch wurde 45 Min. bei 50° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde auf Eiswasser gegossen, mit 10proz. Schwefelsäure angesäuert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (13 g eines gelben Schaumes) wurde in 180 ml Diisopropyläther suspendiert, mit 50 mg Jod versetzt und 18 Std. bei RT. gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde an 1 kg Kieselgel mit Äther chromatographiert und aus Acetonitril kristallisiert: 6,7 g (53%) **5** als gelbe Kristalle vom Smp. 187–188°, $[\alpha]_D^{25} = -81,8^\circ$ ($c = 1\%$, Dioxan). – UV/VIS. (CHCl₃): 362 (45251). – CD. (Dioxan): 366 (+0,62), 251,7 (–4,14), 242,5 (–4,03), 213,7 (+1,04). – ¹H-NMR. (80 MHz, DMSO-d₆): 1,05 (s, 6 H, H₃C(16) und H₃C(17)); 1,33 (t, 1 H, J_{2,3} ~ J_{gem} ~ 11,5, H_{ax}-C(2)); 1,70 (s, 3 H, H₃C(18)); 2,00 (s, 3 H, H₃C(19)); 2,30 (s, 3 H, H₃C(20)); ~3,78 (m, 1 H, H_{ax}-C(3)); 5,80 (s, 1 H, H-C(14)); 5,13 und 5,34 (2d, J = 16, 2 H, H-C(7) und H-C(8)); 5,24 (d, J = 11,5, H-C(10)); 5,42 (d, J = 15, 1 H, H-C(12)); 6,08 (d × d, J_{10,11} = 11,5, J_{11,12} = 15, 1 H, H-C(11)); ~11 (b, 1 H, COOH). – MS.: 316 (M⁺, 100); 301 (18); 298 (20); 283 (25); 272 (48); 257 (50); 171 (67); 157 (71); 119 (88); 105 (91); 91 (94); 41 (82).

C₂₀H₂₈O₃ (316,44) Ber. C 75,91 H 8,92% Gef. C 75,89 H 9,21%

all-*trans*-(3*R*)-3-Hydroxyretinsäuremethylester (**6**). Eine Lösung von 13,9 g (43,9 mmol) **5** und 68,5 ml (156,2 g = 110 mmol) Methyljodid in 550 ml Methyläthylketon wurde mit 11 g fein pulverisiertem K₂CO₃ versetzt und unter Rühren 16 Std. bei 60° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 10proz. H₂SO₄ angesäuert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (13,5 g) wurde an 650 g Kieselgel chromatographiert. Äther/Hexan 1:1 eluierten 9,3 g eines gelben Kristallpulvers, das aus Benzol/Hexan umkristallisiert wurde: 11,2 g (75%) **6** als gelbe Kristalle vom Smp. 122–123°, $[\alpha]_D^{25} = -80,8^\circ$ ($c = 1\%$, Dioxan). – UV/VIS. (CHCl₃): 360 (45007). – CD. (Dioxan): 342,6 (+0,82), 260,2 (–2,76), 246,5 (–2,86), 217,9 (+1,85). – ¹H-NMR. (80 MHz, CDCl₃): 1,09 (s, 6 H, H₃C(16) und H₃C(17)); 1,48 (t, 1 H, J_{2,3} ~ J_{gem} ~ 11,5, H_{ax}-C(2)); 1,75 (s, 3 H, H₃C(18)); 2,01 (s, 3 H, H₃C(19)); 2,38 (s, 3 H,

H₃C(20)); 3,72 (*s*, 3 H, OCH₃); ~4,0 (*m*, 1 H, H_{ax}-C(3)); 5,80 (*s*, 1 H, H-C(14)); 5,09 und 5,19 (2*d*, *J*=14,5, 2 H, H-C(7) und H-C(8)); 5,19 (*d*, *J*=11,5, 1 H, H-C(10)); 5,31 (*d*, *J*=15, 1 H, H-C(12)); 6,04 (*d*×*d*, *J*_{10,11}=11,5, *J*_{11,12}=15, 1 H, H-C(11)). - MS.: 330 (*M*⁺, 100); 315 (12); 312 (13); 271 (48); 265 (21); 197 (40); 171 (50); 159 (43); 119 (40); 105 (55); 91 (52); 41 (38).

C₂₁H₃₀O₃ (330,47) Ber. C 76,33 H 9,15% Gef. C 76,13 H 9,19%

all-trans-(3*R*)-3-Hydroxyretinol (7). Zu einer Lösung von 2,0 g **6** in 40 ml CH₂Cl₂ wurden unter Rühren und Lichtausschluss bei -15 bis -20° 50 ml einer 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan getropft. Das Gemisch wurde 45 Min. bei -10 bis -15° nachgerührt, dann bei -15 bis -20° langsam mit 60 ml Wasser/Methanol 1:1 versetzt, auf RT. erwärmt und über Dicalit abgenutscht. Die organische Phase wurde mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft; 1,80 g (98%) **7** als blassgelbe Kristalle vom Smp. 123-124°. Das Präparat ist für die Weiterverarbeitung bereits genügend rein. Es kann jedoch durch sorgfältige Umkristallisation aus Äther/Hexan weiter gereinigt werden: 1,05 g **7** als farblose Kristalle vom Smp. 126-127°, [*α*]_D²⁵ = -88,7° (*c*=0,7%, Dioxan). - UV/VIS. (CHCl₃): 329 (47940). - CD. (Dioxan): 237,8 (-4,77). - ¹H-NMR. (270 MHz, CDCl₃): 1,065 (*s*, 6 H, H₃C(16) und H₃C(17)); 1,47 (*t*, *J*_{2,3}~*J*_{gem}~12, 1 H, H_{ax}-C(2)); 1,726 (*s*, 3 H, H₃C(18)); 1,862 (*s*, 3 H, H₃C(19)); 1,953 (*s*, 3 H, H₃C(20)); 2,037 (*d*×*d*, *J*_{3,4}=10, *J*_{gem}=17, 1 H, H_{ax}-C(4)); 2,37 (*d*×*d*, *J*_{3,4}=6, *J*_{gem}=17, 1 H, H_{aq}-C(4)); ~3,99 (*m*, 1 H, H_{ax}-C(3)); 4,306 (*d*, *J*=7, 2 H, H₂C(15)); 5,693 (*t*, *J*=7, 1 H, H-C(14)); 6,099 (*s*, 2 H, H-C(7) und H-C(8)); 6,10 (*d*, *J*=11, 1 H, H-C(10)); 6,29 (*d*, *J*=15, 1 H, H-C(12)); 6,60 (*d*×*d*, *J*_{10,11}=11, *J*_{11,12}=15, 1 H, H-C(11)). - MS.: 302 (*M*⁺, 53); 284 (38); 271 (41); 266 (30); 251 (31); 171 (55); 157 (60); 145 (68); 119 (100); 105 (77); 91 (80); 41 (68). - HPLC. (330 nm): 98,3%.

C₂₀H₃₀O₂ (302,46) Ber. C 79,42 H 10,00% Gef. C 79,12 H 10,02%

all-trans-(3*R*)-3-Acetoxyretinylacetat (8). Eine Lösung von 0,800 g **7** in 4 ml Pyridin und 4 ml Acetanhydrid wurde 3½ Std. unter Lichtausschluss bei RT. aufbewahrt, dann mit 20 ml Eiswasser versetzt, 30 Min. nachgerührt und mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde mit 5proz. Schwefelsäure, Wasser und NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (0,900 g) wurde 2mal an je 80 g Kieselgel unter Lichtausschluss chromatographiert. Äther/Hexan 1:4 eluierten 0,860 gelbes Öl, das beim Stehen im Tiefkühlschrank und Digerieren mit tiefsiedendem Petroläther kristallisierte: 0,650 g (63,5%) **8** als blassgelbe Kristalle vom Smp. 57-58°, [*α*]_D²⁵ = -76,2° (*c*=0,8%, Dioxan). - UV/VIS. (CHCl₃): 331 (48070). - CD. (Dioxan): 361,3 (+0,52), 293,7 (+0,45), 238,3 (-4,56), 213,6 (+1,25). - ¹H-NMR. (270 MHz, CDCl₃): 1,072 und 1,103 (2*s*, 6 H, H₃C(16) und H₃C(17)); 1,56 (*t*, *J*_{2,3}~*J*_{gem}~12, 1 H, H_{ax}-C(2)); 1,717 (*s*, 3 H, H₃C(18)); 1,78 (*d*×*d*×*d*, *J*_{2,4}=2, *J*_{2,3}=4, *J*_{gem}=12, 1 H, H_{aq}-C(2)); 1,893 (*s*, 3 H, H₃C(20)); 1,955 (*s*, 3 H, H₃C(19)); 2,054 und 2,072 (2*s*, 6 H, CH₃CO); ~2,11 (*d*×*d*, *J*_{3,4}=10, *J*_{gem}~16,5, 1 H, H_{ax}-C(4)); 2,45 (*d*×*d*, *J*_{3,4}=6, *J*_{gem}=17, 1 H, H_{aq}-C(4)); 4,73 (*d*, *J*=7, 2 H, H₂C(15)); 5,06 (*m*, 1 H, H_{ax}-C(3)); 5,625 (*t*, *J*=7, 1 H, H-C(14)); 6,103 (*s*, 2 H, H-C(7) und H-C(8)); 6,106 (*d*, *J*=11,5, 1 H, H-C(10)); 6,29 (*d*, *J*=12, 1 H, H-C(12)); 6,64 (*d*×*d*, *J*_{10,11}=11,5, *J*_{11,12}=15, 1 H, H-C(11)). - MS.: 386 (*M*⁺, 9); 326 (35); 268 (25); 267 (28); 266 (37); 253 (15); 251 (29); 145 (60); 119 (73); 43 (100). - HPLC. (330 nm): 99,8%.

C₂₄H₃₄O₄ (386,53) Ber. C 74,58 H 8,87% Gef. C 74,35 H 9,00%

all-trans-(3*R*)-3-Hydroxyretinal (9). Zu einer Lösung von 1,80 g **7** in 180 ml CH₂Cl₂ wurden 18 g Mangandioxid (Merck) gegeben und das Gemisch 1 Std. unter Lichtausschluss bei RT. gerührt. Dann wurde über Dicalit abgenutscht und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde an 80 g Kieselgel chromatographiert. CH₂Cl₂/Essigester 4:1 eluierten 1,68 g orangen Schaum, der beim Digerieren mit Hexan kristallisierte. Umkristallisation aus Essigester/Hexan ergab 0,815 g (45,5%) **9** als hellorange Kristalle vom Smp. 106-107°, [*α*]_D²⁵ = -78,8° (*c*=1%, Dioxan). - UV/VIS. (CHCl₃): 386 (44430). - CD. (Dioxan): 364,9 (+1,35), 268,4 (-3,35), 256,4 (-3,37), 217,6 (+2,03). - ¹H-NMR. (80 MHz, CDCl₃): 1,10 (*s*, 6 H, H₃C(16) und H₃C(17)); 1,48 (*t*, *J*_{2,3}~*J*_{gem}~11,5, 1 H, H_{ax}-C(2)); 1,75 (*s*, 3 H, H₃C(18)); 2,04 (*s*, 3 H, H₃C(19)); 2,33 (*s*, 3 H, H₃C(20)); ~4,0 (*m*, 1 H, H_{ax}-C(3)); 6,00 (*d*, *J*=8,5, 1 H, H-C(14)); ~6,15 und ~6,38 (2*d*, *J*~16, 2 H, H-C(7) und H-C(8)); 6,21 (*d*, *J*=11,5, 1 H, H-C(10)); 6,38 (*d*, *J*=15, 1 H, H-C(12)); 7,18 (*d*×*d*, *J*_{10,11}=11,5, *J*_{11,12}=15, 1 H, H-C(11)); 10,13 (*d*, *J*=8,5, 1 H, CHO). - MS.: 300 (*M*⁺, 72); 285 (15); 282 (26); 272 (10); 267 (31); 171 (91); 119 (94); 105 (85); 91 (100); 41 (95).

C₂₀H₂₈O₂ (300,44) Ber. C 79,96 H 9,39% Gef. C 79,71 H 9,52%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *O. Isler, W. Huber, A. Ronco & M. Kofler*, *Helv.* **30**, 1911 (1947); *O. Isler, A. Ronco, W. Guex, N.C. Hindley, W. Huber, K. Dialer & M. Kofler*, *Helv.* **32**, 489 (1949).
- [2] *H. Mayer, W. Bollag, R. Hänni & R. Rüegg*, *Experientia* **34**, 1105 (1978).
- [3] *H. Mayer & O. Isler*, in: 'Carotenoids', O. Isler, Editor, Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart 1971, S. 325.
- [4] Nomenclature of Carotenoids (Rules approved 1974). IUPAC Commission on Nomenclature of Organic Chemistry and the IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, *Pure Appl. Chem.* **41**, 407 (1975).
- [5] *T. Moore*, in: 'Fat-soluble Vitamins, International Encyclopedia of Food and Nutrition', R.A. Morton, Editor, Vol. 9, Pergamon Press, Oxford 1970, S. 223.
- [6] *G.A.J. Pitt*, in: 'Carotenoids', O. Isler, Editor, Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart 1971, S. 717.
- [7] *M.A. Krishna, M.R. Lakshmanan, K.V. John & H.R. Cama*, *Biochem. J.* **111**, 23 (1969).
- [8] *M.S.S. Rao, J. John & H.R. Cama*, *Intern. J. Vit. Nutr. Res.* **42**, 368 (1972).
- [9] *H. Weiser*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **14**, 183 (1964).
- [10] *W. Bollag*, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **3**, 207 (1979).
- [11] *W. Bollag & A. Matter*, *Ann. N.Y. Ac. Sciences* 1980, im Druck.
- [12] *P. Loeliger, W. Bollag & H. Mayer*, *Eur. J. Med. Chem.* **15**, 9 (1980).
- [13] *A.B. Barua, R.C. Das & K. Verma*, *Biochem. J.* **168**, 557 (1977).
- [14] *R.K. Barua & A.B. Barua*, *Biochem. J.* **101**, 250 (1966).
- [15] *H. Mayer*, *Pure Appl. Chem.* **51**, 535 (1979).
- [16] *R.K. Müller, K. Bernhard, F. Kienzle, H. Mayer & A. Rüttimann*, *Food Chem.* **5**, 15 (1980).
- [17] *W. Stilz & H. Pommer*, *Deutsch. Pat. No.* 1.109.671 (1962), BASF.
- [18] *G. Pattenden & B.C.L. Weedon*, *J. Chem. Soc. (C)* 1968, 1984.
- [19] *H. Pommer & W. Arend*, *U.S. Pat. No.* 2.831.884 (1958), BASF.
- [20] *W. Bollag*, *Experientia* **30**, 1198 (1974).
- [21] *W. Bollag*, *Eur. J. Cancer* **10**, 731 (1974).
- [22] *W. Bollag*, persönliche Mitteilung.
- [23] *W. Boguth, V. Horn, M.K. Solliman & H. Weiser*, *Int. J. Vitamin Res.* **31**, 6 (1960).
- [24] *H. Weiser*, persönliche Mitteilung.
- [25] *H. Thommen*, in: 'Carotenoids', O. Isler, Editor, Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart 1971, S. 637.
- [26] *O.A. Roels & S. Mahadevan*, in: 'The Vitamins', P. György & W.N. Pearson, Editoren, Academic Press, New York und London 1967, Vol. VI, S. 139.
- [27] *H. Mayer & J.M. Santer*, *Helv.* **63**, 1463 (1980).