

WANDA POLACZKOWA

WITAMINA A

Pierwsza wzmianka w literaturze fachowej, dotycząca działania witaminy, nazwanej później witaminą A, pochodzi z roku 1909 od W. Stepp'a, który zauważył, że nie można utrzymać przy życiu białych myszy, żywionych mieszanką, zawierającą wszystkie niezbędne składniki, z której usunięto substancje rozpuszczalne w alkoholu i eterze. Dodatek do diety czystych obojętnych tłuszczów nie leczył tych objawów, co wskazywało jasno, że nie brak samych tłuszczów, lecz pewnych rozpuszczalnych w tłuszczach substancji wywołuje objawy chorobowe. Analogiczne próby żywienia szczurów, wykonane przez Hopkins'a (1912), potwierdziły to odkrycie. Odtąd stało się rzeczą pewną, że brak jakiejś substancji, rozpuszczalnej w tłuszczach (a tym samym w alkoholu i eterze), wywołuje u szczurów zahamowanie wzrostu i liczne objawy chorobowe, a przede wszystkim patologiczne zmiany spojówek oka (kseroftalmię).

W świetle tych odkryć rozumiano komunikat pewnego japońskiego okulisty, który w roku 1896 doniósł o ciężkiej „epidemii” kseroftalmii wśród dzieci japońskich. Choroba szerzyła się głównie w środku kraju, gdzie dzieci odżywiane były przeważnie strawą roślinną, a nie zdarzała się prawie na wybrzeżach, gdzie ludność spożywała znaczne ilości ryb. Tego rodzaju spostrzeżeń, pochodzących z różnych krajów, mnożyło się coraz to więcej, tak że obecność w tłuszczach jakiejś niezbędnej do życia witaminy nie ulegała wątpliwości. Stwierdzono, że mleko, masło, a zwłaszcza tran są najlepszymi źródłami owej nieznanej jeszcze wówczas substancji. Badania nad witaminą A wtedy dopiero mogły wejść na właściwe tory, gdy ustalono z całą pewnością, że obecny w tłuszczach czynnik przeciwkseroftalmiczny należy odróżnić od drugiego, również niezbędnego, czynnika przeciwkrzywiczego, zawartego także w tłuszczach.

Wielkim krokiem naprzód w badaniach nad witaminą A było odkrycie Steenbock'a z roku 1919, że świeże zielone rośliny usuwają również objawy awitaminozy i że istnieje związek pomiędzy działaniem fizjologicznym, a obecnością pewnych rozpuszczalnych w tłuszczach barwników roślinnych, zwanych karotenoidami. To ważne odkrycie Steenbock'a nie mogło być jednak sprawdzone przed rokiem 1929, kiedy to Euler stwierdził, że dopiero po uwzględnieniu w diecie niezbędnej przeciwkrzywiczej witaminy D, można śledzić ilościowo fizjologiczne działanie karotenoidów, leczących objawy A-awitaminozy.



Dziś wiemy, że efekt fizjologiczny, specyficzny dla witaminy A, wywołwany jest u ludzi i zwierząt nie przez jedną substancję, lecz przez całą grupę związków, występujących w przyrodzie. Działanie fizjologiczne wszystkich tych substancji jest bardzo podobne, ale różnią się one znacznie budową chemiczną. Wszystkie związki występujące w roślinach, a wywierające na organizm zwierzęcy działanie witaminy A należą do klasy karotenoidów o 40 atomach C w cząsteczce. Karotenoidy nie mogą być bezpośrednio zużytkowane przez organizm zwierzęcy, jako witamina A, lecz muszą być przede wszystkim przekształcone w witaminę A. Są to zatem prowitaminy A. Gotowej witaminy A nie znaleziono w roślinach, tylko wyłącznie w organach zwierzęcych. Z chemicznego punktu widzenia jest ona produktem degradacji cząsteczek prowitamin A, to jest odpowiednich karotenoidów.

Należy podkreślić, że termin „prowitamina” nie może mieć ogólnego znaczenia, lecz może mieć zastosowanie tylko w stosunku do tych gatunków zwierząt, które posiadają zdolność przekształcania prowitamin A w witaminę A i dla których odnośne działanie fizjologiczne zostało napewno stwierdzone.

Do badań nad działaniem fizjologicznym witaminy A najczęściej używa się szczurów, jako zwierząt doświadczalnych. Przyjmuje się, ale nie jest to stwierdzone z całą pewnością, że związki chemiczne, będące prowitaminami dla szczurów są także prowitaminami dla człowieka.

W chwili obecnej znamy kilkanaście różnych naturalnych prowitamin A i dwie witaminy A. Są pewne podstawy do przypuszczeń, że w przyrodzie istnieje jednak więcej prowitamin, jak również witamin A. Dlatego nie możemy dziś mówić o witaminie A, możemy ten termin traktować tylko jako pewien skrót, który należy zastąpić określeniem – kompleks witamin A. Kompleks ten obejmuje wszystkie substancje, wywierające działanie fizjologiczne, jakościowo nie dające się odróżnić od pierwszej poznanej substancji tego typu, zwanej dziś witaminą A₁*).

Istota i mechanizm działania fizjologicznego witaminy A nie są jasne we wszystkich szczegółach, dokonano jedynie pewnych przybliżeń w kierunku rozwiązania tego problemu. Poznano także wiele różnych schorzeń ludzi i zwierząt, spowodowanych niedoborem witaminy A, które z jej pomocą mogą być leczone.

*) Używany dla skrócenia w dalszym ciągu artykułu termin witamina A, odnosi się do witaminy A₁.

Prowitamina A.

Wszystkie prowitaminy A należą do tej samej grupy barwników roślinnych, zwanych karotenoidami, chemicznie zaliczanych do klasy polienów. Karotenoidy stanowią duży fascynujący rozdział chemii organicznej, niezmiernie ciekawy, ze względu na ich budowę, rozpowszechnienie w przyrodzie i ważną funkcję biologiczną. Są to czerwone lub żółte rozpuszczalne w tłuszczach barwniki, występujące głównie w roślinach wyższych, gdzie są nieodstępnymi towarzyszami chlorofilu—świadczą to wymownie zarówno o ich rozpowszechnieniu jak i o ważnej roli biologicznej. Nie brak ich jednak i w niższych roślinach, jak wodorosty, grzyby i bakterie. Karotenoidy o własnościach prowitamin A rzadko spotyka się w organizmach zwierzęcych i produktach pochodzenia zwierzęcego. Ślady ich spotykamy w zapasowym tłuszczu zwierząt i żółtku jaj, niewielkie ilości w mleku i maśle. Czerwień wzrokowa, ciątka żółte, łóżysko, nad nercze wszystkich ssaków, jądra wieloryba, gruczoły płciowe jeża morskiego — oto organy zwierzęce, w których została stwierdzona obecność prowitamin A.

Najważniejszym źródłem karotenoidów, a tym samym prowitamin A, są wszystkie zielone i żółte części roślin. Marchew, sałata, kapusta, szpinak, morele, kukurydza, czerwony olej palmowy są najbogatszymi surowcami. Rozcieńczenie karotenoidów w roślinach jest znaczne; świeża marchew zawiera około 0,01% karotenów, a najbogatszy olej palmowy 0,15 — 0,20%. Prowitaminy A rzadko występują w przyrodzie w stanie wolnym, przeważnie zaś pod postacią sympleksów z proteinami (np. w marchwi).

Z chemicznego punktu widzenia karotenoidy dzielą się na węglowodory i ich pochodne tlenowe (alkohole, ketony, estry itd.)

W chwili obecnej znamy około 15 naturalnych karotenoidów, czynnych biologicznie jako prowitaminy A. Wszystkie (z wyjątkiem jednego) posiadają 40 atomów C w cząsteczce. Ogólną i najbardziej charakterystyczną cechą budowy prowitamin A jest długi łańcuch sprzężonych wiązań podwójnych, powodujących barwność tych związków. Ten silnie nienasycony łańcuch, składający się w prowitaminach A przeważnie z 18 atomów węgla, posiada 4 grupy metylowe jako łańcuchy boczne. Grupy te stoją we wzajemnym położeniu 1,5, zgodnie z naturalną zasadą budowy większości terpenów (kilkakrotne powtórzenie odwodornionych reszt izoprenu). Jedynie w środku łańcucha dwie grupy metylowe stoją w stosunku do siebie w pozycjach 1,6, co dzieli łańcuch, a niekiedy i cząsteczkę na dwie symetryczne połowy.

Najważniejszą z prowitamin A jest węglowodór polienowy β -karoten. Posłужy on nam jako podstawa do dokładniejszego omó-

wienia budowy prowitamin A. Wszystkie inne prowitamy A są pod względem budowy bardzo zbliżone do β -karotenu.

Budowa β -karotenu.

Karrer, Kuhn, Zechmeister i Winterstein położyli największe zasługi w badaniach nad budową karotenu (1928–1930). Do ustalenia budowy β -karotenu posłużyły następujące fakty. Wzór sumaryczny β -karotenu jest $C_{40}H_{56}$. Uwodornienie katalityczne prowadzi do przyłączenia 11 H_2 , co wskazuje na obecność 11 podwójnych wiązań w cząsteczce; to samo potwierdzają inne reakcje przyłączania. Ta liczba podwójnych wiązań przez proste wyliczenie zdradza obecność dwóch pierścieni w cząsteczce.

Ozonowanie β -karotenu prowadzi do kwasu geronowego, który powstaje także z reakcji ozonowania β -jononu. Wydajność kwasu geronowego wskazuje na obecność w cząsteczce β -karotenu dwóch układów β -jononowych.

Destrukcja gramocząsteczki β -karotenu za pomocą utleniania nadmanganianem daje 4 mole kwasu octowego, utlenianie bezwodnikiem chromowym—6 moli kwasu octowego. To wiąże się z obecnością 6 grup CH_3 w cząsteczce. Cztery z nich, dające 4 CH_3COOH podczas utleniania nadmanganianem, należą niewątpliwie do łańcucha alifatycznego, pozostałe dwie są podstawione w pierścieniach, stojących na obydwu końcach cząsteczki β -karotenu.

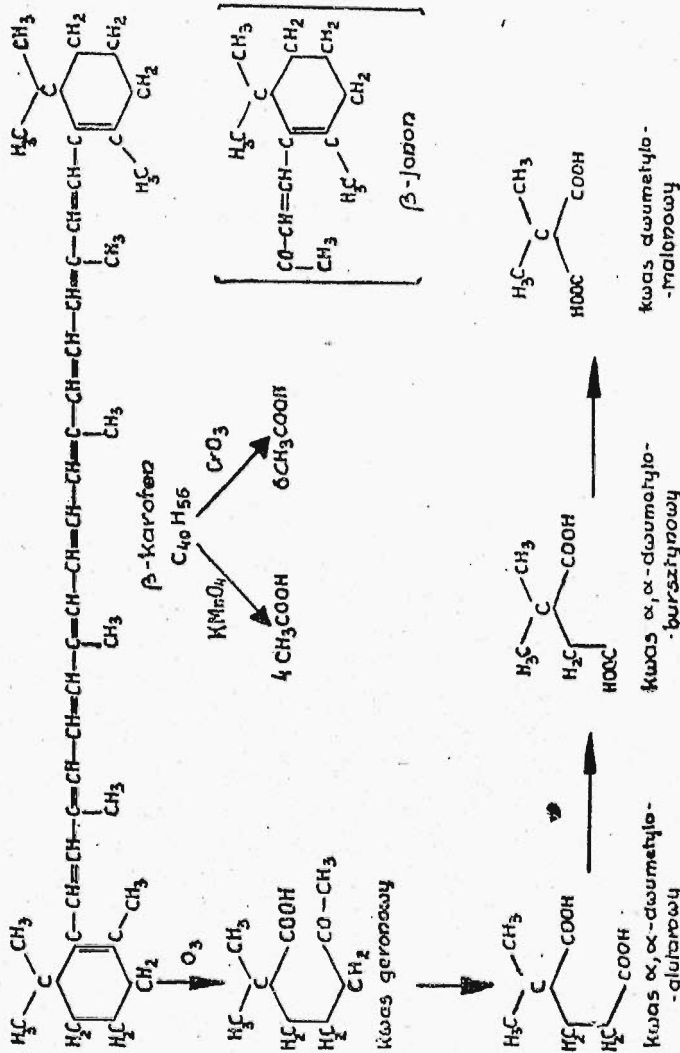
Utlenienie β -karotenu nadmanganianem daje ponadto 3 kwasy: kwas α, α -dwumetyloglutarowy, kwas α, α -dwumetylobursztynowy i kwas dwumetylomalonowy. Są one zapewne produktami dalszego utlenienia kwasu geronowego (rys. 1 patrz str. 21).

Istotną cechą budowy β -karotenu, decydującą o jego działaniu fizjologicznym jest obecność układu β -jononowego w cząsteczce, gdyż drugą charakterystyczną cechą jego budowy, to jest nienasycony łańcuch podwójnych wiązań sprzężonych, rozgałęziony grupami CH_3 w położeniu 1,5, spotykamy z reguły u wszystkich innych karotenoidów, z których jednak nie wszystkie są prowitaminami A. Wszystkie więc prowitamy A mają w cząsteczce przynajmniej jeden układ β -jononowy. Dotyczy to w pierwszym rzędzie dwóch izomerycznych z β -karotenem węglowodorów, występujących razem z nim w roślinach, to jest α - i γ -karotenu.

Inne prowitamy A.

α -Karoten różni się od β -karotenu tylko położeniem jednego podwójnego wiązania: jeden z pierścieni hydroaromatycznych ma układ α -jononowy, drugi β -jononowy. Ta różnica w budowie pociąga

za sobą obecność jednego węgla asymetrycznego w cząsteczce, dzięki czemu α -karoten jest optycznie czynny.



Rys. 1

γ -Karoten posiada tylko na jednym końcu cząsteczki układ β -jononowy, drugi koniec ma budowę łańcucha otwartego (budowa pseudojononu).

Z innych prowitamin A najdawniej znana jest kryptoksan-
tyna, występująca najobficiej w kukurydzy. Jest to 3-hydroksy- β -ka-
roten.

Leproten, wyodrębniony z drobnoustrojów *Mycobacterium phlei* i innych ma prawdopodobnie budowę dehydro- β -karotenu.

Echinenon, znaleziony w gruczołach seksualnych jeża morskiego jest monoketonem o prawdopodobnym wzorze $C_{40}H_{56}O(\pm H_2)$.

Myksoksyantyna, znaleziona w wodorostach, jest także monoketonem o wzorze $C_{40}H_{54}O$, ale o otwartym z jednego końca łańcuchu.

Ten sam wzór sumaryczny ma afanina, wyodrębniona z niebiesko-zielonych wodorostów. Towarzyszy jej zwykle afanicyna, która jest prawdopodobnie dwukarotenoidem, złożonym z dwóch cząsteczek afaniny, połączonych mostkiem tlenowym.

Wyodrębniona z czerwonych drożdży *Torula rubra torularodyna*, o słabej czynności biologicznej i budowie, jak dotąd, hipotetycznej (prawdopodobny wzór sumaryczny $C_{37}H_{48}O_2$) jest estrem metylowym jednozasadowego kwasu.

Karrer dokonał w latach 1945 – 1947 ciekawego odkrycia. Opracował mianowicie metodę otrzymywania tlenków karotenoidów przez działanie kwasem nadftalowym na karotenoidy¹⁾, a także czułą reakcję wykrywania takich układów²⁾. Dzięki niej mógł stwierdzić także w roślinach obecność tego rodzaju tlenków. Wyodrębnił on z roślin epoksy- α -karoten, epoksy- β -karoten, dwuepoksy- β -karoten i luteochrom³⁾. Wszystkie posiadają czynność biologiczną witaminy A. Nic w tym dziwnego, bo i w warunkach laboratoryjnych wielokrotnie stwierdzono łatwość odszczepiania się tlenu od owych tlenków i przechodzenia ich w odpowiednie węglowodory. Widocznie *in vivo* reakcja ta zachodzi z równą łatwością, o czym świadczy także obecność w świeżym tranie biologicznie czynnego chromogenu 474⁴⁾; który, jak udowodnił Karrer, jest analogicznym do poprzednich, tlenkiem witaminy A. Wszystkie wymienione tlenki należy zatem zaliczyć do prowitamin A.

Oprócz wymienionych naturalnych prowitamin znamy kilkanaście związków, otrzymanych syntetycznie z β -karotenu, wykazujących czynność biologiczną prowitamin A. Są to produkty częściowego utlenienia β -karotenu, częściowego uwodornienia i pewna pochodna jodowa. Wszystkie te sztucznie otrzymane prowitaminsy posiadają nietkniętą tę część cząsteczki, która niezbędna jest dla działania biologicznego.

Jeżeli według sposobu Ruzicki napiszemy we wzorach karotenoidów także alifatyczną część cząsteczki w formie „otwartych pierścieni”, to łatwo zdać sobie sprawę z podobieństwa i różnicy w budowie poszczególnych prowitamin A. Z wzorów innych od

β -karotenu prowitamin, których kilka podajemy, naszkicowane są tylko te fragmenty, w których różnią się one od β -karotenu (dokończenie rys. 2-b patrz str. 24).

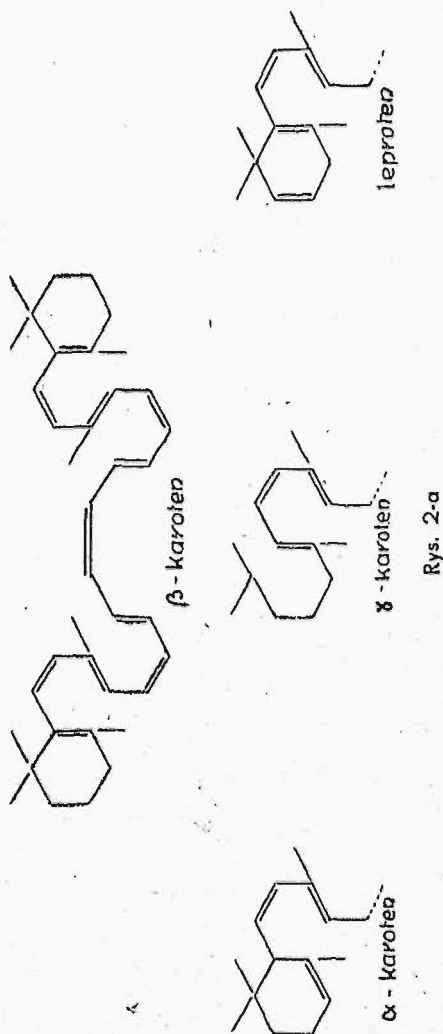
Własności prowitamin A.

Wszystkie prowitaminy A rozpuszczają się łatwo w tłuszczach, a tym samym w rozpuszczalnikach tłuszczów, jak chloroform, dwu siarczek węgla i benzen, trudniej rozpuszczają się w eterze nadtowym, praktycznie nierozpuszczalne są w alkoholu. Są to ciemno czerwone, krystaliczne substancje o t. t. powyżej 160° . Wszystkie są nadzwyczaj wrażliwe na utlenianie i światło, oraz na działanie kwasów. W atmosferze gazu obojętnego są całkowicie odporne na działanie podwyższonej temperatury. Posiadają charakterystyczne widmo absorpcyjne, służące do ich identyfikacji. Położenie maksimum absorpcji zależne jest od rozpuszczalnika.

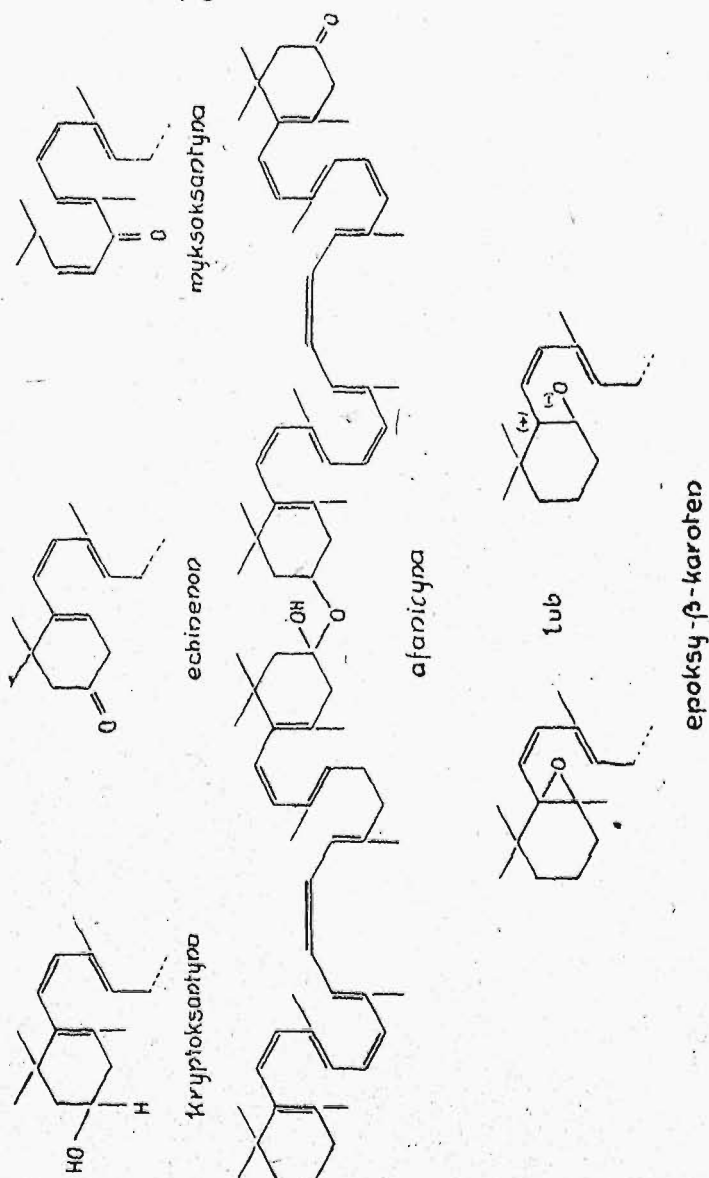
Wyodrębnianie prowitamin A.

Wyodrębnienie prowitamin A z materiału roślinnego następuje z wieloma trudnościami, płynącymi zarówno z ich wielkiego rozcieńczenia, ich wra-

żliwości na działanie tlenu powietrza i innych czynników chemicznych, jak również stąd, że w surowcach roślinnych spotyka się skomplikowane mieszaniny karotenoidów, których rozdzielanie ze względu na drobne różnice w budowie, może być dokonane tylko dzięki zastosowaniu metod specjalnych. Wyodrębnienie w stanie



krystalicznym, które w okresie pierwszych badań nad karotenoidami (Willstätter i jego szkoła 1906 – 1913), słusznie uchodziło za



Rys. 2-b

tryumf techniki laboratoryjnej, dziś stosowane jest już na skalę techniczną. Jako surowców technicznych używa się marchwi, pokrzy-

wy, lucerny lub czerwonego oleju palmowego. Proces wyodrębnienia prowitamin A dzieli się na następujące etapy.

1. Oddzielenie prowitamin od białek, z którymi związane są w formie sympleksów. Osiąga się to przez szybkie ogrzewanie do 40–60° lub przez potraktowanie mydłami odwróconymi (np. bromkiem laurylo-dwumetylo benzyloamoniowym).

2. O ile surowcem jest olej roślinny, to przed ekstrakcją należy go zmydląć alkoholowym roztworem KOH, przy czym wobec pewnej wrażliwości karotenoidów na alkalia, zwłaszcza w podwyższonej temperaturze, należy unikać nadmiaru alkaliów: Jeśli używa się zielonych surowców, stosuje się zmydlanie surowych wyciągów.

3. Ekstrakcja organicznymi rozpuszczalnikami; naprzykład eterem naftowym, z dodatkiem czynników wiążących wodę (której znaczne ilości, zawarte w surowcach, bardzo utrudniają ekstrakcję), jak Na_2SO_4 , Na_2CO_3 , bezwodny CaSO_4 itp.

4. Zagęszczenie i dalsze oczyszczanie wyciągów.

Technicznie rzadko kiedy wyodrębnia się czyste, indywidualne prowitaminsy, zwykle poprzestaje się na sporządzeniu koncentratów tłuszczowych. W większości przypadków otrzymuje się mieszaniny wszystkich trzech izomerycznych karotenów α , β i γ . W takiej surowej mieszaninie naogół przeważa β -karoten. Surowy karoten z marchwi składa się na przykład z około 90% β -karotenu, około 10% α -karotenu i zaledwie 0,1% γ -karotenu. Surowy karoten krystalizuje z mieszaniny alkoholu i siarczku węgla, z eteru naftowego lub benzenu w pięknych czerwonych kryształach. Rozdzielenie tej mieszaniny możliwe jest tylko przez zastosowanie adsorpcyjnej analizy chromatograficznej, opartej o wykorzystanie różnic adsorpcji poszczególnych izomerów.

Potrzeba rozdzielania związków o tak nikłej różnicy w budowie, jak naprzykład α , β i γ -karotenu była bodźcem do systematycznego udoskonalania tej metody, która dziś stanowi jedno z najsubtelniejszych narzędzi w rękach wytrawnego organika. Jedyne z jej pomocą możliwe było wyodrębnienie w stanie chemicznej czystości wymienionych prowitamin A.

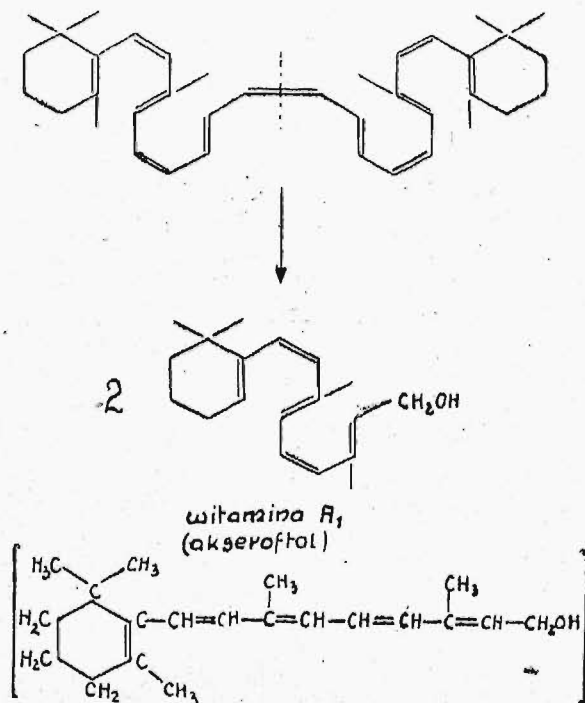
Syntetycznie nie otrzymano dotąd żadnej z prowitamin A.

Zamiana prowitamin w witaminę A i budowa witaminy A.

Steenbock w r. 1919 stwierdził, że A-awitaminoza szczurów może być leczona świeżym materiałem roślinnym. Moore w roku 1930 wykazał, że zawartość witaminy A w wątrobie szczurów, trzymany na diecie wolnej od A, wzrasta gwałtownie po dodaniu karotenu do diety. W tym samym czasie (1931) Karrer

wraz ze swą szkołą wyodrębnił czystą witaminę A z tranu i zajął się zbadaniem jej budowy. Zależność pomiędzy witaminą A a karotenem, stwierdzona już przedtem na zasadzie ich analogicznej czynności biologicznej, ułatwiła to zadanie.

Witamina A zawiera równo połowę atomów C, obecnych w cząsteczce karotenu. Ma wzór sumaryczny $C_{20}H_{30}O$, jest pierwszorzędowym alkoholem polienowym, co łatwo stwierdzono przez sporządzenie kilku estrów (octanu, benzoesu, p-nitrobenzoesu, stearynianu). Katalityczne uwodornienie wskazało na obecność pięciu podwójnych wiązań w cząsteczce. Ozonowanie dało kwas geronowy, utlenianie—kwas octowy. Podwojony wzór sumaryczny ($C_{40}H_{60}O_2$) witaminy A różni się tylko o $2H_2O$ od wzoru karotenu ($C_{40}H_{56}$). Te dane nasunęły przypuszczenie, że witamina A powstaje z β -karotenu przez hydrolizę z pobraniem dwóch cząsteczek wody:



Rys. 3

Ponieważ w cząsteczce witaminy A obecny jest układ β -jononowy, więc β -karoten musiałby dawać przy tym dwie cząsteczki witaminy A, a α i γ -karoten, jak również wszystkie inne prowitaminy A, tylko po jednej cząsteczce. Mocnym argumentem, popierającym tę

hipotezę, jest znaczna różnica działania fizjologicznego pomiędzy β - a α - i γ -karotenem. Według dawniejszych oznaczeń β -karoten działa na szczury w dawkach dziennych 2,5 γ , α - i γ -karoten – 5 γ . W świetle nowszych, starannych badań sprawa ta przedstawia się nieco inaczej. Nie ma dziś najmniejszej wątpliwości co do tego, że witamina A powstaje z prowitamin drogą hydrolizy i że podany wzór witaminy A odpowiada rzeczywistości, ale symetryczny rozpad cząsteczki β -karotenu na dwie cząsteczki witaminy A jest teorią, której nie potwierdziło doświadczenie. Na odwrót w większości przypadków z 1 mola β -karotenu powstaje 1 mol witaminy A, co wskazuje na niesymetryczny rozpad cząsteczki β -karotenu. Rozpada się on raczej na cząsteczkę witaminy obok innych produktów rozkładu, a dokładny mechanizm tej zamiany nie jest dotąd wyjaśniony. Być może, że rozpad odbywa się na drodze enzymatycznej, przy pomocy fermentu karotenazy, ale brak na to pewnych dowodów. Hydroliza odbywa się w wątrobie, ale i trzustka gra przy tym prawdopodobnie pewną rolę.

Nie wszystkie zwierzęta posiadają zdolność przemiany prowitamin A w witaminę A w równym stopniu – szczury największą, kurczęta, świnki morskie, króliki, gołębie, bydło – mniejszą, a koty w ogóle żadnej. Wydaje się, że zwierzęta mięsożerne pobierają dosyć gotowej witaminy wraz z pożywieniem i dlatego nie mają zdolności tej przemiany, albo tylko w ograniczonym stopniu. Jest wiele danych na to, że organizm ludzki zamienia karoteny w witaminę A, ale ma on prawdopodobnie trudności ze zużytkowaniem kryptoksantyny, jako źródła witaminy A. Prawdopodobnie ryby są zdolne do produkowania witaminy A z karotenoidów na innej drodze od wyżej opisanej, gdyż u ryb słodkowodnych żywienie prowitaminą A prowadzi do nagromadzenia się nie tylko witaminy A₁, lecz także witaminy A₂, która ma budowę odmienną. Prowitaminy w normalnych warunkach nie są zamieniane ilościowo w witaminę A. Organizm zwierzęcy otrzymuje zwykle znacznie więcej prowitamin, niż potrzeba. Ilości nadmierne przemieniane są inaczej. Ocenia się, że drobne ilości prowitamin zamieniane są w około 70 – 80% w witaminę A, a większe ilości są gorzej zużytkowywane.

Odkąd stało się wiadome, że prowitaminy zamieniane są w wątrobie w witaminę A, usiłowano wywołać tę przemianę in vitro. Niedawno dokonano istotnie takiej przemiany przy użyciu tkanek wątroby. Hunter i Williams⁵⁾ w roku 1945 dokonali tego samego środkami czysto chemicznymi: β -karoten utlenili wodą utlenioną na aldehyd, odpowiadający witaminie A, a ten zredukowali izopropylanem glinu na witaminę A. Wydajność tej przemiany poniżej 1%

przedstawia się jednak bardzo niekorzystnie w porównaniu z wydajnością biologiczną.

Z zagadnieniem zamiany karotenu na witaminę A wiążą się piękne prace Zechmeister'a z r. 1944 i 1945⁶⁾, zajmujące się wyodrębnianiem, identyfikacją i biologiczną czynnością stereoisomerów karotenu. Wielokrotne podwójne wiązania w łańcuchu cząsteczki karotenu stwarzają liczne możliwości stereoisomerii. Zechmeister i jego współpracownicy wykazali, że czynność biologiczna jest funkcją nie tylko budowy, lecz także konfiguracji przestrzennej cząsteczek karotenu. Stereoizomery mogą nawet wykazywać większe różnice od izomerów, na co przytaczają szereg przykładów. Według Pauling'a i Zechmeister'a naturalne karotenoidy mają zwykle konfigurację trans około każdego podwójnego wiązania. Konfigurację cis uważają oni za możliwą tylko w stosunku do pewnych podwójnych wiązań, które określają jako „stereochemicznie efektywne”.

Cztery podwójne wiązania sprzężone w łańcuchu bocznym witaminy A mogą dać teoretycznie 16 izomerów cis-trans. Fakt, że smugi absorpcyjne witaminy A, jak również karotenu zmieniają się w różnych rozpuszczalnikach, i to zarówno co do położenia, jak i co do intensywności, nasunął już dość dawno niektórym autorom przypuszczenie, że powodem tego jest różnie ustalająca się równowaga pomiędzy izomerami cis-trans. Nie wszystkie etylenowe wiązania karotenoidów i produktów ich degradacji są jednak powodem izomerii cis-trans. Jeżeli ponumerujemy podwójne wiązania witaminy A od 1 do 5, rozpoczynając od wiązania w pierścieniu, to zgodnie z poglądami Pauling'a i Zechmeister'a tylko wiązania 3 i 5 uważać można za stereochemicznie efektywne. Dlatego należy oczekiwać tylko czterech izomerów geometrycznych: trans-trans, trans-cis, cis-trans i cis-cis. Na podstawie prac Robeson'a i Baxter'a⁷⁾ i innych wiemy, że najpospolitszy jest izomer trans-trans. Oprócz niego wyodrębnili oni z tranu drugi izomer o konfiguracji trans-cis, który nazwali neowitaminą A. Obydwa stereoisomery posiadają czynność biologiczną tego samego rzędu. Nieznana jest dotąd czynność biologiczna pozostałych stereoisomerów witaminy A. Być może, że próby sztucznej zamiany karotenu na witaminę A, kontrolowane na zasadzie czynności biologicznej, rozbijają się o trudności otrzymania odpowiednich stereoisomerów, wytwarzanych na drodze naturalnej.

Występowanie i własności witaminy A.

Witamina A występuje wyłącznie w organach zwierzęcych, brak jej w świecie roślinnym. Najbogatszym źródłem witaminy A

jest tran z wątroby, bo organizm zwierzęcy magazynuje nadmiar witaminy A w wątrobie. Tran z wątroby szłokfiszka, płastugi, tuńczyka obfituje w witaminę A. Szczególnie bogatym źródłem jest wątroba *Hippoglossus hippoglossus*, *Scombrosox saurus* i *Stereolepis ishnagi*. Witaminę A spotyka się także w innych organach – niewielkie ilości w przewodzie pokarmowym, znaczne zawiera siatkówka oka, ciążko żółte, ślady – płuca i nerki. Naturalna witamina A występuje także w stanie wolnym, ale częściej pod postacią estrów, na przykład palmitynianu.

Witamina A krystalizuje z metanolu, zawiera wtedy metanol krystalizacyjny; temp. topn. 8° . Najczystsze preparaty topnieją w temp $63 - 67^{\circ}$ (1940). Według dawniejszych danych witamina A destyluje bez rozkładu w $137 - 138^{\circ}/10^{-5}$ mm, według nowszych $120 - 125^{\circ}/5 \cdot 10^{-3}$ mm. Widmo absorpcyjne witaminy A w ultrafioletcie wykazuje ostrą smugę absorpcji przy długości fali 328 m μ , współczynnik ekstynkcji $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1725$. Witamina A jest wrażliwa na działanie tlenu powietrza i łatwo ulega autooksydacji. W atmosferze obojętnego gazu jest zupełnie odporna na działanie wyższej temperatury, daje się łatwo stabilizować w roztworze olejowym. Jest optycznie nieczynna, rozpuszczalna w większości rozpuszczalników organicznych, nierozpuszczalna w wodzie. Estry są trwalsze od wolnej witaminy.

Wyodrębnianie witaminy A.

Witaminę A można wyodrębnić z niezmydlającej się części tłuszczów, zwłaszcza tranów, trzema różnymi metodami, stosowanymi w skali przemysłowej.

Po raz pierwszy w stanie czystym wyodrębniono witaminę A w ten sposób, że tran poddano zmydleniu, a część niezmydlającą się uwolniono od sterolów przez wymrażanie w -70° . Część niekrystalizującą oczyszczono przez kolejną adsorpcję na tlenku glinu, a potem na wodorotlenku wapnia. Po oczyszczeniu otrzymano lepki, żółty olej, który był użyty do oznaczenia budowy.

Zdecydowanym udoskonaleniem metody wyodrębniania witaminy A było użycie destylacji molekularnej „krótkodrożnej”, polegającej na tym, że olej poddaje się destylacji pod ciśnieniem $10^{-2} - 10^{-6}$ mm, w specjalnej aparaturze, w której powierzchnie destylacji i kondensacji są prawie równe, przy czym droga od powierzchni parowania do powierzchni kondensacji powinna być możliwie najkrótsza.

Skuteczną modyfikacją tej metody jest rozpuszczanie koncentratów witaminy A w oleju obojętnym i następną równomierną destylacja pod wysoką próżnią w szerokim zakresie temperatur.

Podczyszczone koncentraty witaminy A można wreszcie poddać frakcjonowanej krystalizacji w temperaturze około -60° z mrówczanu etylu, tlenku propylenu, a nawet z metanolu.

Krystaliczna witamina A jest w handlu, ale nie ma większego znaczenia, gdyż jej koncentraty tłuszczowe, przeważnie zawierające także witaminę D, są łatwiej dostępne i wystarczają do użytku klinicznego.

Oznaczanie witaminy A.

Znamy trzy grupy metod, służących do oznaczania witaminy A: kolorymetryczne, spektrofotometryczne i biologiczne. Najstarsza z nich, najszerszej stosowana, metoda kolorymetryczna, opiera się na reakcji barwnej Carr-Price'a: chloroformowy roztwór witaminy A daje z 20–25% chloroformowym roztworem $SbCl_3$ niebieskie zabarwienie. Barwa po 10 sekundach wykazuje maksimum, potem zaczyna blednąć. Można ją mierzyć kolorymetrycznie w tak zwanym tintometrze Lovibonda. Zamiast kosztownego tintometru można używać jako roztworów porównawczych w zwykłym kolorymetrze wzorcowych roztworów siarczany miedzi lub azotanu kobaltu, wycechowanych w jednostkach Lovibonda, a nawet barwnych filtrów. Zawartość witaminy A wyraża się w jednostkach Lovibonda.

Równie często stosowaną metodą oznaczania jest mierzenie absorpcji roztworu witaminy A i $SbCl_3$, którego maksimum jest w $620\text{ m}\mu$. Pozwala to na odróżnienie witaminy A od związków pokrewnych, które dają także reakcję barwną z $SbCl_3$, ale roztwory ich różnią się maksimum absorpcji (np. karoten $590\text{ m}\mu$). Wprawne oko może także odróżnić te związki na podstawie czasu zanikania i intensywności barwy.

Proponowano cały szereg innych reakcji barwnych w celu oznaczania witaminy A⁸⁾, lecz żadna, jak dotąd, nie okazała się wszechstronnie doskonalszą od reakcji Carr-Price'a.

Do ilościowego oznaczania witaminy A może być także użyty współczynnik ekstynkcji charakterystycznej smugi absorpcyjnej witaminy A przy $325\text{--}328\text{ m}\mu$. Jak ustalono, witamina i prowitamina A ulegają zniszczeniu pod wpływem światła pozafioletowego, toteż selekcyjny spadek absorpcji w $325\text{ m}\mu$, wywołany naświetlaniem alkoholowego roztworu witaminy światłem rtęciowym ($365\text{ m}\mu$), polecany jest jako dokładna metoda oznaczania witaminy A⁹⁾.

Opracowano również cały szereg biologicznych metod oznaczania witaminy A. Najczęściej stosuje się test wzrostowy, test kolpokeratozy, polegający na pojawianiu się zrogowaciałego nabłonka w pochwie kastrowanych samic szczurzych, wskutek diety

wolnej od A i jego szybkim zanikaniu po dodaniu do diety witaminy A.

Inny wreszcie pospolity test polega na mierzeniu adaptacji oka w ciemności, po poprzednim wystawieniu go na światło, gdyż wskutek braku lub niedoboru witaminy A następują zakłócenia tej adaptacji.

Wzorce witaminy A.

W r. 1934 Komisja Higieny przy Lidze Narodów. ustaliła międzynarodową jednostkę witaminy A: I. U. (International Unit). Odpowiada ona 0,6 γ czystego β -karotenu, rozpuszczonego w oleju kokosowym, stabilizowanego hydrochinonem. Opracowana przez Sherman'a jednostka U. S. P. (United States Pharmacopoeia) odpowiada 2-3 γ czystego β -karotenu lub 3 - 5 I. U. Przeliczenia jednostek Lovibonda, zmierzonych w tinfometrze, na jednostki tranowe C. L. O. (Cod Liver Oil) dokonuje się zapomocą równania:

$$C. L. O. = \frac{20 \times \text{liczba odczytanych jednostek błękitu}}{\text{mg. subst. w } 1 \text{ cm}^3}$$

Minimalna dawka dzienna dla szczura niezbędna do utrzymania wzrostu, wynosi 0,3 - 0,5 γ β -karotenu.

1 g czystej witaminy A odpowiada 4500000 I. U.

A-awitaminoza.

W organizmie⁷ zwierzęcym witamina A działa jako bodziec w budowie nowych komórek, dlatego jej niedobór opóźnia wzrost. Działanie wzrostowe nie jest jednak specyficzne dla witaminy A. Specyficznym objawem jej niedoboru jest atrofia nabłonka. Dotyczy to przede wszystkim degeneracji śluzówki, która częściowo ulega zrogowaceniu. Szczególnie ważne i charakterystyczne są różne uszkodzenia aparatu wzrokowego, spowodowane brakiem witaminy A. Wczesnym i nagminnym objawem A-hypowitaminozy jest tzw. ślepotą nocną (hemeralopia), polegająca na nienormalnej adaptacji oka w ciemności. W późniejszym stadium następuje mięknięcie rogówki, rogowacenie spojówki, suchość oczu, spowodowana zahamowaniem wydzielania łez, itd. (keratomalacja i kseroftalmia). Wrażliwa jest również śluzówka jamy ustnej i gruczołów śluzowych, których zaatakowanie powoduje zwiększoną podatność na infekcje (witamina A - witaminą przeciwinfekcyjną).

Jednym z najwcześniejszych objawów A-awitaminozy, zbadanym szczegółowo na szczurach, jako podstawa do testu, jest rogowace-

nie słuźówki w pochwie samicy. Brak witaminy A ma także wpływ na jajniki, wskutek czego ustaje normalna reprodukcja. U samca szczura w ciężkich przypadkach zjawia się degeneracja jąder.

Degeneracja błon słuźowych przewodu pokarmowego, cewki moczowej, nerek itd. należy również do typowych objawów A-awitaminozy.

Objawem zewnętrznym niedoboru witaminy A u człowieka jest nadmierna suchość skóry, zciemnienie jej, rogowacenie torebek włosowych, wskutek czego włosy stają się suche, bez połysku i przedwcześnie siwieją.

Wczesnym objawem niedoboru witaminy A o wartości diagnostycznej jest spadek normalnego poziomu witaminy A i karotenu we krwi. Normalny poziom we krwi na wiosnę wynosi średnio 1,2 jednostek Loviborfa (w odniesieniu do 10 cm³ osocza), a średni poziom karotenu 3,1 J. L. W jesieni poziom witaminy A we krwi wzrasta do 1,75 J. L., a dla karotenu 11,5 J. L.

Dziennie zapotrzebowanie witaminy A u człowieka (z założeniem teoretycznym, że 1 cząsteczka β -karotenu daje 2 cząsteczki witaminy A) wynosi minimalnie 1 mg, optymalnie 5 mg β -karotenu.

Purpura wzrokowa.

Barwnik oka wrażliwy na światło – rodopsyna (albo porfiropsyna) jest połączeniem karotenoidu z albuminą. Jej grupą prostetyczną jest retinen₂, który według najnowszych badań jest aldehydem C₂₀, różniącym się od aldehydu, odpowiadającego witaminie A tylko obecnością jednego podwójnego wiązania w pierścieniu. Na świetle barwa rodopsyny zmienia się na pomarańczową, wiązanie pomiędzy retinenem i białkiem rozluźnia się i uwalnia się retinen. W ciemności następuje resynteza rodopsyny, w której bierze udział witamina A – łączy się ona z białkiem na rodopsynę, ulegając przy tym niewątpliwie odpowiedniej przebudowie. To tłumaczy ważną rolę witaminy A w adaptacji oka w ciemności.

Synteza witaminy A.

Ciekawe, że pomimo dokładnego i wszechstronnego zbadania witaminy A – substancji o budowie niezbyt skomplikowanej, dopiero w ostatnich miesiącach została ogłoszona pełna synteza tego układu, a przecież mija już 10 lat od chwili, gdy temat ten znalazł się na warsztacie w najlepszych pracowniach naukowych świata.

Pierwszą próbą syntezy układu, podobnego do witaminy A, była ogłoszona przez Karrer'a w roku 1933 synteza perhydrowita-

miny A, otrzymanej także przez kataliczne przyłączenie 5 cząsteczek wodoru do naturalnej witaminy A.

Kuhn i Morris w roku 1937¹⁰⁾ donieśli o pierwszym sukcesie syntetycznego otrzymania witaminy A, którą nazwali akseroftolem. Wychodząc z β -jononu sporządzili oni poprzez kilka stadiów przejściowych aldehyd β -jonylidenoctowy. Aldehyd ten skondensowali z aldehydem β -metylokrotonowym na aldehyd C₂₀, który zredukowany izopropylanem glinu, dał alkohol o słabej czynności biologicznej witaminy A. Synteza ta zyskała zrazu wiele rozgłosu, ale zupełnym rozczarowaniem była publikacja Karrer'a z roku 1940¹¹⁾, który nie zdołał powtórzyć tej syntezy. To samo potwierdzają późniejsze prace anglosaskie.

Od tej pory nie brak prób syntezy witaminy A, na ogół jednak autorzy, zajmujący się tym tematem, poprzestawali na tymczasowych doniesieniach o rozwiązaniu zagadnienia, nie podając żadnych bliższych danych, z czego należałoby wnioskować, że prace ich nie zostały jeszcze uwieńczone jednoznacznym wynikiem dodatnim. Takie próby pomijam.

W roku 1946 Milas w U.S.A.¹²⁾ i Isler w Szwajcarii¹³⁾, realizując dawniejszy pomysł Heilbron'a¹⁴⁾, niezależnie od siebie i nieco różnymi drogami, dokonali syntezy eteru metylowego akseroftolu.

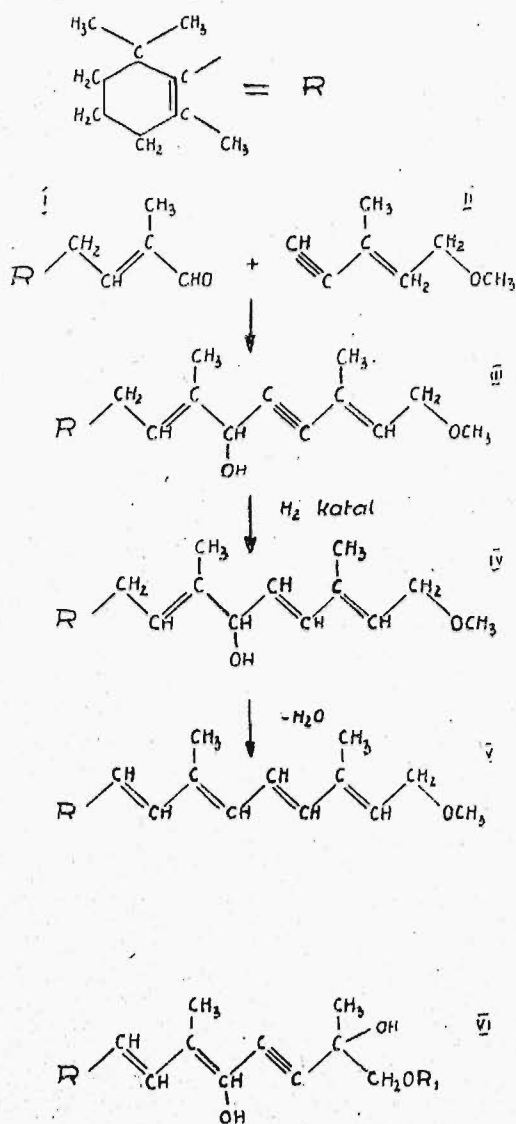
Isler skondensował aldehyd 4-(2,6,6-trójmetylocykloheksenylo)-2-metylo-krotonowy (I) z 3-metylo-5-metoksypropenyloacetylenem (II) i produkt kondensacji (III) uwodornił katalitycznie w celu otrzymania karbinolu (IV), który gotowany z bezwodnikiem octowym w obecności octanu potasowego, dał eter metylowy akseroftolu (V). Eter był żółtym olejem o t. wrz. 90 – 95°/10⁻⁵ mm, maks. abs. 325 – 328 m μ i o czynności biologicznej najmniej tak dużej, jak β -karotenu, to jest około połowy aktywności witaminy A.

Milas, rozpoczynając od aldehydu, niewiele różniącego się od (III), w którym podwójne wiązanie było sprzężone z podwójnym wiązaniem w pierścieniu, skondensował go z acetylenkiem litu i zbudował cząsteczkę (VI, gdzie R₁ = alkyl lub acyl); z której mógł przejść do eteru akseroftolu (rys. 4 str. 34).

Brak bliższych danych o tych produktach, ale wiadomo, że posiadały czynność biologiczną mniejszą od witaminy A.

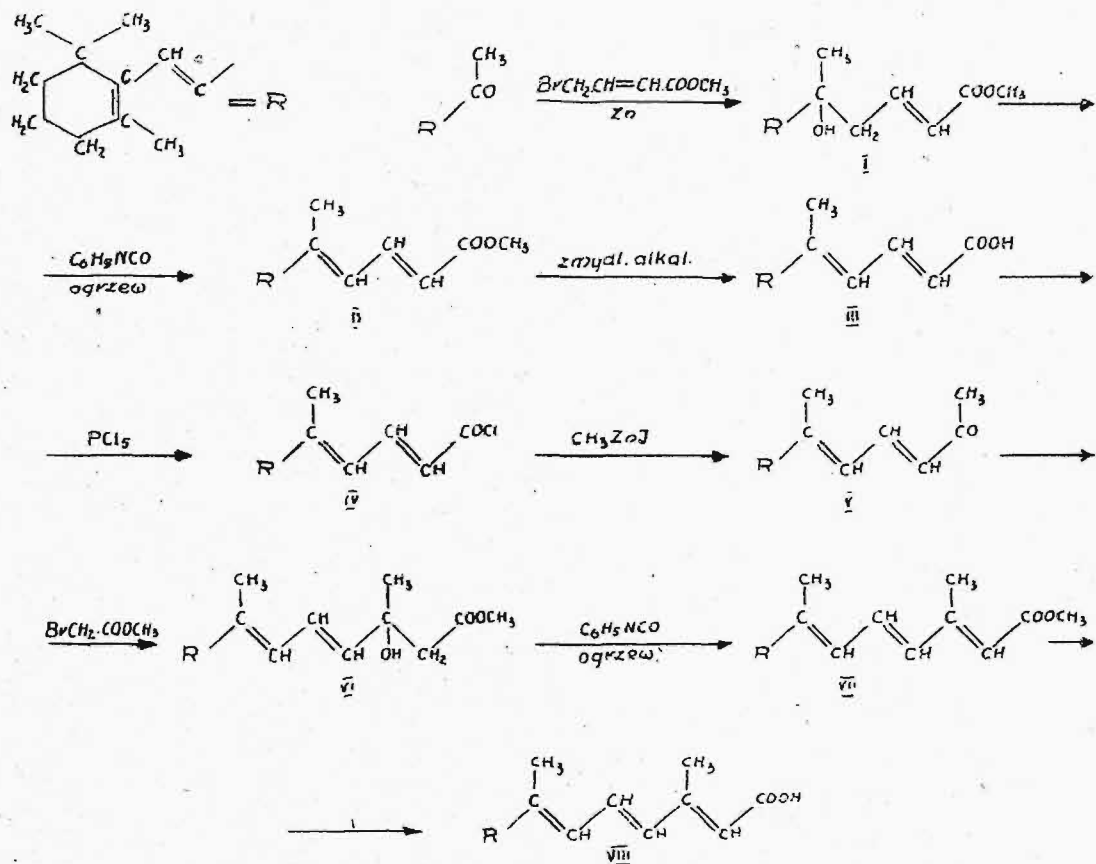
Czysty eter metylowy akseroftolu został także sporządzony w r. 1946¹⁵⁾ z koncentratów naturalnej witaminy A. Jest on żółtawym krystalicznym związkem o t. t. 33 – 34°, λ maks. 328 m μ i o czynności biologicznej tego samego rzędu, co witamina A.

W chwili obecnej cztery pracownie naukowe pracują nad zagadnieniem syntezy witaminy A: van Dorp i Arens w Holandii,



Rys. 4

Karrer i inni w Szwajcarii, Isler i inni w Szwajcarii oraz Heilbron i inni w Anglii. Wszyscy zaczęli od kondensacji β -jononu z γ -bromokrotonianem metylowym w celu wytworzenia hydroksy-



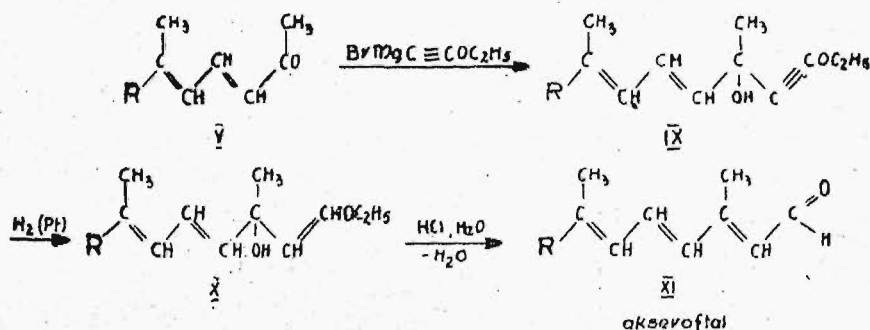
Rys. 5

estru (I), który zamienili (różnymi sposobami) na kwas o 17 atomach C – β -jonylidenokrotonowy (III).

Karrer¹⁶⁾ zamienił następnie ten kwas w chlorek (IV), a ten przez działanie jodku metylcyngowego na keton C₁₈ (V). Powtórzenie reakcji Reformackiego pomiędzy nim a bromooctanem metylowym dało znów hydroksyester (VI), który ogrzewany z fenylizocyjanianem, jak i poprzedni, stracił cząsteczkę wody, dając ester kwasu C₂₀, odpowiadającego witaminie A (VII). Zmydlenie powyższego estru doprowadziło wreszcie do wolnego kwasu (VIII). Heilbron¹⁷⁾, jak również chemicy holenderscy¹⁸⁾, doszli do tego samego kwasu, stosując w poszczególnych stadiach reakcji częściowo te same, częściowo zaś odmienne metody od Karrer'a (rys. 5 patrz str. 35).

Wolny kwas, odpowiadający witaminie A, wykazuje w przybliżeniu $1/13$ jej czynności biologicznej, ale sól sodowa, zbuforowana przy pH = 10, była równie czynna, jak akseroftol.

Ostatnio (sierpień 1947) van Dorp i Arens¹⁹⁾ donoszą o syntezie aldehydu – akseroftalu. Użyli do syntezy ketonu C₁₈ (V), który poddali reakcji z bromkiem etoksyacetylenomagnezowym. Częściowe uwodornienie produktu tej reakcji (IX → X) a następnie hydroliza grupy etoksyłowej i odszczepienie cząsteczki wody doprowadziły do akseroftalu (XI). Autorzy dokładnie scharakteryzowali otrzymany aldehyd i wreszcie przy pomocy izopropylanu glinu zredukowali go na oleisty produkt, który po chromatografii zawierał około 35% akseroftolu, sądząc z widma absorpcyjnego i działania biologicznego.

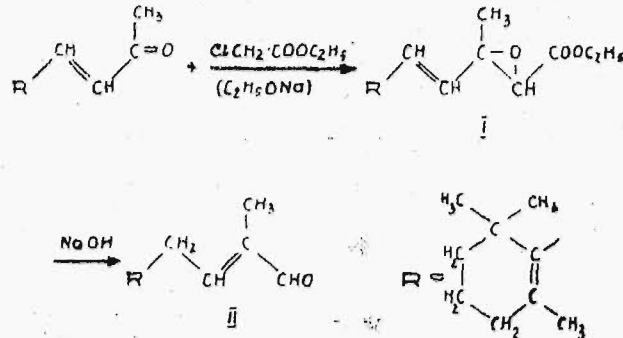


Rys. 6

W październikowym zeszycie Helv. Chim. Acta z 1947 r. pojawiła się publikacja Isler'a i innych²⁰⁾ z laboratorium naukowego fabryki Hoffmann-La Roche w Bazylei na temat pełnej syntezy witaminy A z dokładnym opisem poszczególnych przejść i szczegółów doświad-

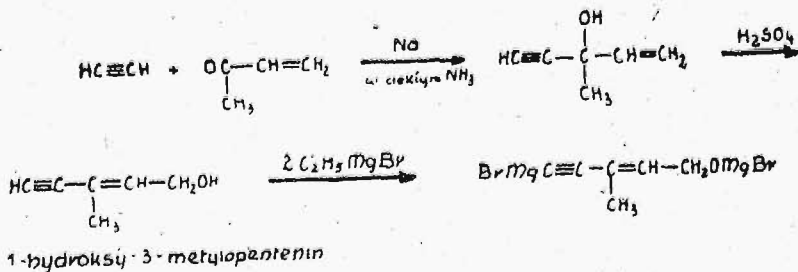
czalnych. Ta świeżo zrealizowana synteza oparta jest na tej samej zasadzie, co opisana w r. 1946 metoda otrzymywania eteru metylowego akseroftolu. Można ją ująć w schemat: $C_{13} \rightarrow C_{14} \rightarrow C_{20}$.

Materiałem wyjściowym był ten sam aldehyd $C_{14}H_{22}O$ (II), otrzymany według Heilbron'a przez kondensację β -jononu z chlo-roocetanem etylowym w obecności alkoholatu i alkaliczne zmydlenie powstającego przejściowo glicydoestru (I). (rys. 7).



Rys. 7

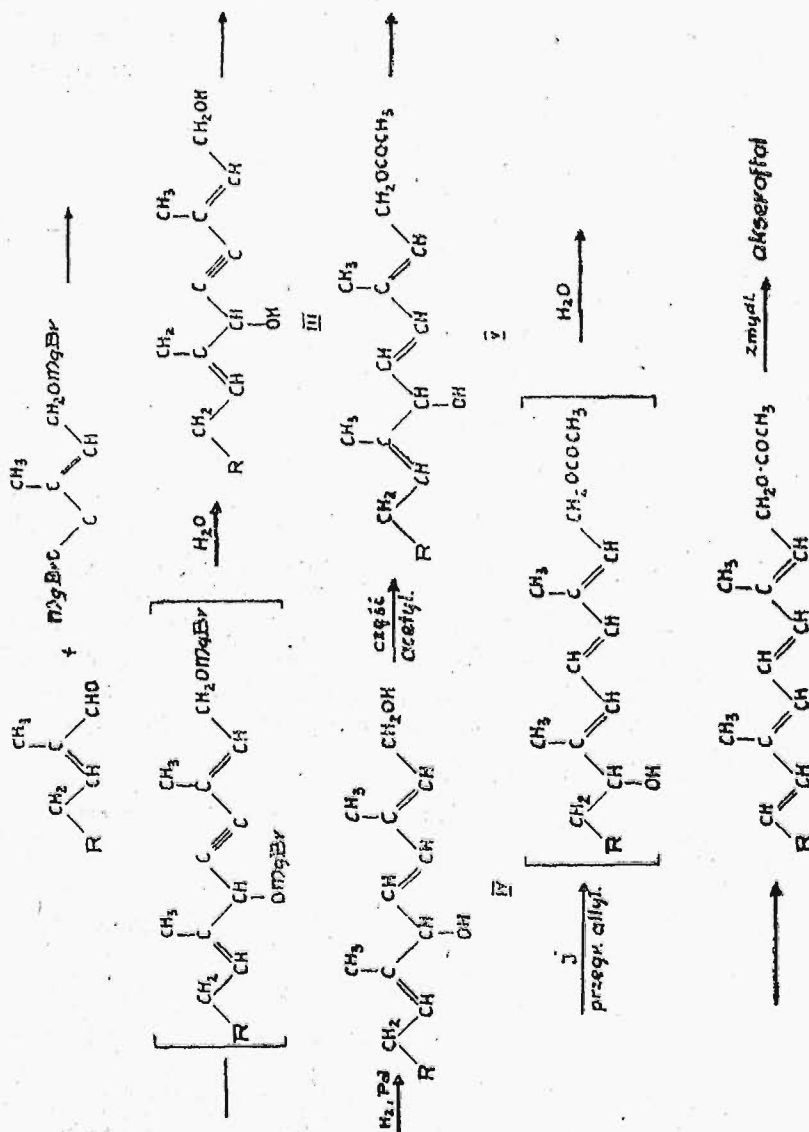
Oddzielnie zsyntetyzowano sześciowęglowy łańcuch boczny z acetylenu i metylwinyloketonu (rys. 8). Otrzymany z tej reakcji 3-hydroksy-3-metylopentenin poddano przegrupowaniu allylowemu w obecności kwasu siarkowego, według Heilbron'a²¹⁾, polegającemu na tym, że podwójne wiązanie staje się sprzężone z potrójnym, a grupa OH z położenia 3 przechodzi do węgla 1.



Rys. 8

Wytworzony w ten sposób 1-hydroksy-3-metylopentenin zamieniono w podwójny związek Grignard'a i ten w zwykły sposób w roztworze eterowym przyłączono do aldehydu C_{14} . Po hydrolizie powstał karbinol (III), którego potrójne wiązanie uwodorniono na po-

dwójne (IV), a przez częściowe acetylowanie zestryfikowano jedną z grup OH – stojącą na końcu łańcucha (V). Ogrzanie z odrobiną jodu spowodowało powtórne przegrupowanie allylowe i dehydratację



Rys. 9

z wytworzeniem octanu akseroftolu (VI). Przez zmydlenie octanu otrzymano wolny akserofol, który oczyszczono starannie przez dwukrotne przeprowadzenie w ester i adsorpcję chromatograficzną ka-

zdego z otrzymanych kolejno produktów (rys. 9). Tak oczyszczony syntetyczny akseroftol po krystalizacji z mrówczanu etylowego topniał w temperaturze 60–62°.

Porównanie temperatur topnienia syntetycznego i naturalnego akseroftolu, jak również temperatur topnienia dwóch estrów (β -antrachinonokarboksylanu i β -naftoesanu), sporządzonych z akseroftolu pochodzenia naturalnego i syntetycznego, wykazały ich identyczność—w mieszaninie nie zauważono depresji. Wszelkie inne próby wskazały również na identyczność produktu syntetycznego z naturalnym.

Czynność biologiczna syntetycznego akseroftolu równa była czynności biologicznej β -karotenu.

WITAMINA A₂

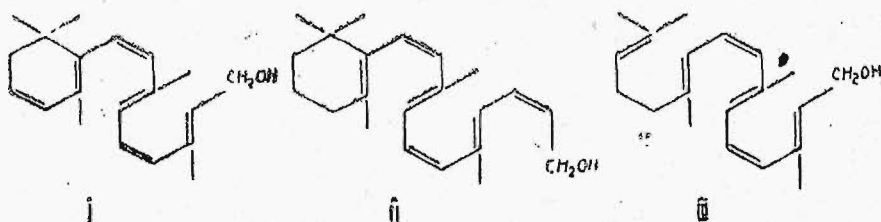
Witamina A₁, o której była dotychczas mowa, występuje w organach ryb słonowodnych i ssaków, a ryby słodkowodne zawierają oprócz niej, jeszcze drugą, nieznacznie tylko różniącą się substancję o czynności biologicznej mniejszej od witaminy A₁. Znalaziono ją w oczach, wątrobie i trzewiach. Dotychczas nie sporządzono zupełnie czystego preparatu tej substancji, gdyż nie powiodło się jej oddzielić ani chromatograficznie, ani przez destylację próżniową od witaminy A₁. Dlatego też jej budowa nie jest dotąd bezspornie ustalona.

Witaminę A₂ można odróżnić od A₁ na zasadzie widma absorpcyjnego w ultrafiolecie:

witamina A ₁	maksimum absorpcji	325–328 m μ
witamina A ₂	" "	345–350 "
test z SbCl ₃	A ₁	" " 610–620 "
" "	A ₂	" " 693–697 "

Witamina A₂ posiada 6 podwójnych wiązań sprzężonych, a więc o jedno więcej od witaminy A₁. Budowa jej jest przedmiotem badań już od roku 1940.

Proponowano (Karrer, Heilbron, Gray i Cawley) następujące wzory, jako wyraz budowy witaminy A₂:



Rys. 10

Według pierwszego z nich witamina A_2 różniłaby się od A_1 , obecnością jednego podwójnego wiązania w pierścieniu, według drugiego byłaby homologiem C_{22} akseroftolu, według trzeciego posiadałaby budowę czysto alifatyczną, bez pierścienia w cząsteczce.

Wyniki doświadczeń, wykonanych w celu rozstrzygnięcia pomiędzy tymi wzorami nie prowadzą do wniosków jednoznacznych, więc budowa witaminy A_2 jest nadal kwestią otwartą. Fakt, że β -karoten jest także prowitaminą A_2 , jak również powstawanie kwasu geronowego przy ozonowaniu witaminy A_2 (co jednak nie jest bezspornie stwierdzone) świadczyłyby za wzorem II, ale witamina A_2 wrze o 3^0 niżej od A_1 (w tych samych warunkach), chociaż wyższy homolog powinien wrzeć wyżej.

Z badaniami tymi wiąże się sprawa dwóch retinenów. Są to dwa aldehydy, zawarte w purpurze wzrokowej, fizjologicznie pokrewne witaminom A_1 i A_2 . Morton²³ zidentyfikował ostatnio (1947) retinen₂ z biologicznie czynnym aldehydem C_{20} , otrzymanym przez Heilbron'a, który różni się od aldehydu A_1 jednym dodatkowym wiązaniem podwójnym w pierścieniu. Według Morton'a retinen₂ odpowiada witaminie A_2 , co przemawia na korzyść wzoru I.

Znaczenie biologiczne tych dwóch witamin A nie jest dotąd poznane. Porównawcze studia prowadzą do wniosku, że witaminy A_1 i A_2 nie mogą się we wszystkich funkcjach wzajemnie zastępować.

Ile witamin A jest w przyrodzie? Oto ważne i nierozstrzygnięte dotąd zagadnienie. Istnieje szereg danych na to, że oprócz A_1 i A_2 są jeszcze inne. Świadczą o tym następujące fakty: oczyszczone koncentraty większości tranów różnią się między sobą biologiczną czynnością, widmem absorpcyjnym i absorpcją roztworu z $SbCl_3$. Czy to błędy pomiaru czy też obecność jeszcze jakichś czynników A o nieznanym budowie, a może różnie ustalająca się równowaga izomerów cis-trans? Szereg spostrzeżeń przemawia za istnieniem nieznanych dotąd czynników A, ale w ostatnich czasach wyodrębniono z koncentratów witaminy A_1 i zbadano kilka związków o budowie pokrewnej, ale biologicznie nieczynnych. Być może, iż domieszki takich substancji wywołują owe niewy tłumaczalne dotąd zjawiska.

Wanda Polaczkowa.

Newsze monografie i referaty.

- W. Stepp, J. Kühnau, H. Schröder, Die Vitamine und ihre klinische Anwendung (1942).
 H. Vogel, Chemie und Technik der Vitamine (1943).
 G. Wald, Vitamins and Hormones (1943).
 R. S. Harris, K. V. Thimann, Vitamins and Hormones (1945).
 H. R. Rosenberg, Chemistry and Physiology of the Vitamins (1945).
 J. M. Heilbron, Chem. and Ind. 1947, 211,
 N. T. Gridgeman, Chem. and Ind. 1947, 555, 574.

Spis literatury.

- 1) P. Karrer i E. Jucker, *Helv.* **28**, 300, 427, 471, 474 (1945);
29, 229 (1946).
- 2) P. Karrer i J. Rutschmann, *Helv.* **27**, 1684 (1944).
- 3) P. Karrer, E. Jucker i J. Rutschmann, *Helv.* **28**, 1146 (1945).
- 4) P. Karrer i E. Jucker, *Helv.* **28**, 717 (1945); **30**, 559 (1947).
- 5) R. F. Hunter i N. E. Williams, *Soc.* **1945**, 554.
- 6) Zechmeister i in. *Chem. Rev.* **34**, 267 (1944);
Arch. Biochem. **7**, 247 (1945);
Zechmeister, Pauling i in., *Am. Soc.* **65**, 1940 (1943).
- 7) C. D. Robeson i J. G. Baxter, *Am. Soc.* **69**, 136 (1947).
- 8) N. T. Gridgeman, *Chem. and Ind.* **1947**, 574.
- 9) R. W. Little, *Ind. Eng. Chem. (Anal)* **16**, 288 (1944);
R. H. Neal i F. H. Luckmann, *ibid* **16**, 338 (1944).
- 10) R. Kuhn i C. Morris, *Ber.* **70**, 853 (1937).
- 11) P. Karrer i H. Ruegger, *Helv.* **23**, 284 (1940);
I. M. Heilbron i in. *Soc.* **1942**, 727.
- 12) N. A. Milas, *Science* **103**, 581 (1946).
- 13) O. Isler i in., *Experientia* **2**, 31 (1946).
- 14) I. M. Heilbron i in. *Soc.* **1942**, 727; **1943**, 261; **1944**, 134; **1945**, 77,
1946, 27, 500.
- 15) Hanze i in., *Am. Soc.* **68**, 1389 (1946).
- 16) P. Karrer, E. Jucker i E. Schick, *Helv.* **29**, 704 (1946).
- 17) I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, D. G. O'Sullivan, *Soc.* **1946**, 866.
- 18) D. A. van Dorp i J. F. Arens, *Rec.* **65**, 338 (1946).
- 19) D. A. van Dorp i J. F. Arens, *Nature* **160**, 189, (1947).
- 20) O. Isler, W. Huber, A. Ronco i M. Kofler, *Helv.* **30**, 1911 (1947).
- 21) I. M. Heilbron i in., *Soc.* **1945**, 93.
- 22) W. N. Haworth, I. M. Heilbron i in. *Soc.* **1939**, 128;
P. Karrer i Bretcher, *Helv.* **26**, 1758 (1943);
Gray i Cawley, *J. Biol. Chem.* **134**, 337 (1940).
- 23) R. A. Morton i in., *Nature* **159**, 744 (1947).