

Vitamiinide keemilisest konstitutsioonist

Über die Konstitution der Vitamine

Dr. pharm. V. Madis

Tartu 1939

Vitamiinide keemilisest konstitutsioonist.

Dr. pharm. V. Madis.

Vitamiinide leitamine aktsessooriliste toitainetena tõi endaga kaasa palju küsimusi nii füsioloogia kui ka keemia alal. Arvutult palju teadlasi uuris ja uurib praegugi neid tähtsaid aineid, katsudes ikka enam ja enam valgust tuua nende asendamatu elufaktorite kohta. Keemikud omalt poolt ei taha piirduda ainult sellega, et oskavad vitamiine isoleerida, neid kvalitatiivselt ja kvantitatiivselt määrata, vaid nad püüavad lahendada ka vitamiinide keemilist struktuuri, mille põhjal oleks võimalik asuda nende sünteesile. Need püüded on seni õige väikesel määral õnnestunud — kuna veel kaugel ollakse selle ülesande lõplikust lahendamisest.

Vitamiinide nimetus teatavasti ei vasta täiesti selle mõistele, kuna loogiliselt vitamiini all tuleks mõista sääraseid elu funktsioonidele tarvilikke aineid, mis sisaldavad lämmastikku. Tegelikult aga suurem osa vitamiine ei sisalda lämmastikku, nagu näiteks A-, C- ja D-vitamiinid. Vitamiini ekslik nimetus sündis esimese Funk'i poolt leiutatud B-vitamiini järgi, mis sisaldab lämmastikku. Vitamiinide eraldamiseks tarvitati alul mitmesuguseid teisi nimetusi, nagu näiteks: aktsessooriline toitaine (Schaumann, Hopkins), komplettin (Bagner, Berg), toithormoon (Lichtwitz), nutramin (Abderhalden) jt. hiljem mindi üle täheliste nimetuste juurde.

Praegusel ajal tuntakse umbes viisteist vitamiini, missuguseid nimetatakse tähestiku tähtedega. Arstiteaduses tarvitatakse tihti peale ka haiguste nimetust, mis tekivad ühe või teise vitamiini puudumisest, nagu näiteks antirahiitiline-, antiskorbuutiline jne. vitamiin.

Vitamiinide keemiline konstitutsioon, võrreldes hormoonidega ja fermentidega, on hulga lihtsam. Vitamiinid on orgaanilised ained, mis suuremalt osalt koosnevad tsüklilisest ringist ja kõrvalahelast. A-, B₁-, B₂-, C-, D- ja E-vitamiinide ehitus on praegu teada, kuna teiste vitamiinide juures pole see veel selgunud.

Vitamiinide füüsiliste omaduste põhjal jaotatakse nad lahustuvuse poolest kolme rühma: 1. vees lahustuvad, 2. rasvas lahustuvad ja 3. eelmises kahes aines lahustamatud vitamiinid. Vees lahustuvad B- ja C-vitamiinid, rasvas A-, D-, E-, K- ja T-vitamiinid, kuna kolmandasse gruppi kuulub H- ja P-vitamiinid. Rasvas lahustuvad vitamiinid sarnanevad keemiliselt üksteisele — igas ühes on võrdlemisi palju süsiniku ja vesiniku aatomeid, 1—2 hapniku aatomit ning mitu kahekordset sidet. Vees lahustuvad vitamiinid on keemiliselt erinevad, nagu alljärgnevas tabelis näeme.

Rasvas lahustuvad vitamiinid.	Vees lahustuvad vitamiinid.
A-vitamiin $C_{20}H_{29}OH$	B ₁ -vitamiin $C_{12}H_{18}N_4OSCl_2$
D- „ $C_{28}H_{43}OH$	B ₂ - „ $C_{17}H_{20}N_4O_6$
E- „ $C_{29}H_{49}O_2H$	C- „ $C_6H_8O_6$

Vees lahustuvad vitamiinid on heterotsüklilised, kuna rasvas lahustuvad vitamiinid näitavad isotsüklilist ehitust. Vitamiinide toime on seotud keemilise struktuuriga. Piisab ainult üht kahekordset sidet vitamiini ehituses küllastada või liita metüülgruppi, et vitamiini füsioloogiline toime kaoks. Ka optiline aktiivsus on suure tähendusega, nii näiteks C-vitamiini paremale poole pöörduv isomeer d-askorbiinhape on täiesti ilma füsioloogilise toimeta vastupidiselt B₂-vitamiinile, mille mõlemad isomeerid omavad ühesuguse toime.

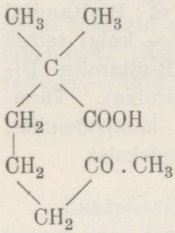
A- ehk antixeropthalmiline vitamiin $C_{20}H_{30}O$.

Kõige rohkem leidub A-vitamiini kalamaksaõlis, võis, munakollases, piimas jm. Inimese päevane tarvidus 0,1—0,3 mg. Taimeriigis esineb A-vitamiin nn. provitamiinide kujul, mis, sattudes inimese või looma organismi, muutuvad A-vitamiiniks. Tähendatud provitamiinid pole muud kui hästituntud taimede värvained — karotiinid. Karotiini isoleeris kõige esiti porgandist (*Daucus carota*'st) Wackenroder 1831. a. Alles viimastel aastatel saadi teada karotiini tähtsusest inimese organismis. Karotiin-värvaineid tunneb keemia terve hulga, missugustest ainult mõned muutuvad A-vitamiiniks.

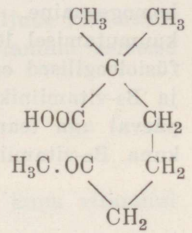
A-vitamiini keemiline konstitutsioon selgitati karotiini abil. Nimelt pandi tähele, et karotiini puudumine inimese elu funktsioonides tõi esile samasuguseid sümptome nagu A-vitamiini puudumise. Karotiini lähemal uurimisel selgus, et karotiin pole homogeenne aine, vaid koosneb kolmest komponendist α -, β - ja γ -karotiinist. Nende struktuuride erinevus seisab kahekordsete sidemete erinevas asukohas. α -karotiin on optiliselt aktiivne, kuna β - ja γ -karotiinid on inaktiivsed. γ -karotiini ehitus on peale selle monotsükliline. Teistest A-provitamiinidest oleks nimetada veel *kryptoxanthin*, *echinenon*, *myxoxanthin* ja *retinin*. H. v. Euler arvas, et β -karotiin muutub inimese organismis A-vitamiiniks. Vastavad katsed tõestasidki seda — kuna ühe mol. β -karotiinist saab kaks mol. A-vitamiini.

Zeichmeister hüdreerides β -karotiini leidis, et hüdreerimiseks kulus 11 mol. vesinikku, s. t. kahekordsete sidemete arv on 11. β -karotiini oksüdeerides kaaliumpermanganaadiga saadi lõpptulemusena 1 mol. karotiinist 4 mol. äädikhapet, 1 mol. 1,1 dimetüülglutaarhapet, 1 mol. 1,1 dimetüülmerivaikhapet ja 1 mol. dimetüülmaloonhapet. Osooniga oksüdeerides saadi geroonhapet, mis laskis oletada, et karotiinis leidub jonoonringe.

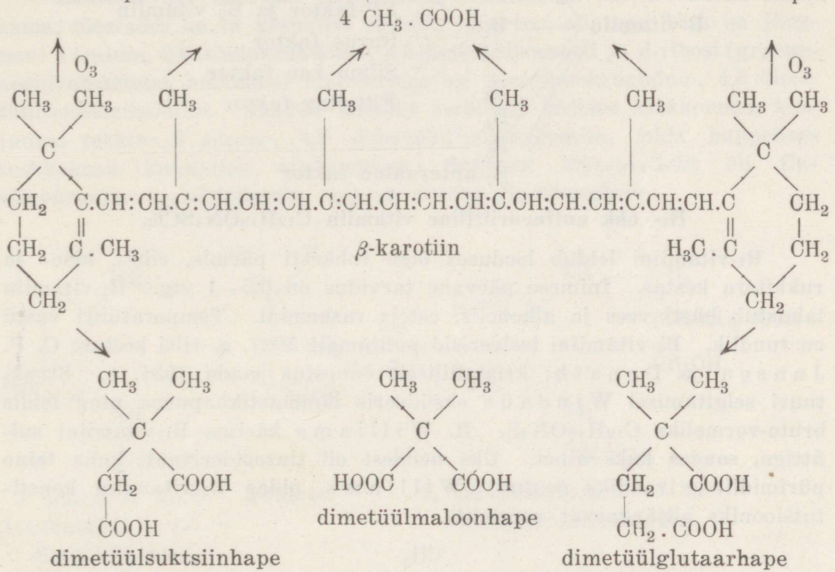
Saadud oksüdatsiooni produktide najal selgitas K a r r e r β -karotiini keemilise ehituse:



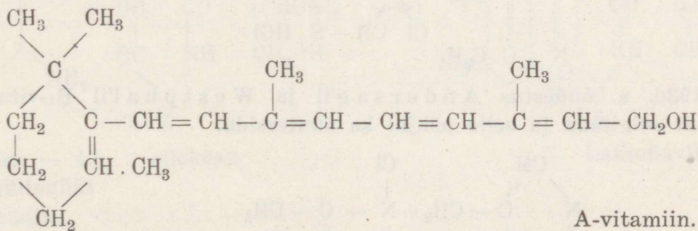
Geroonhape



Geroonhape



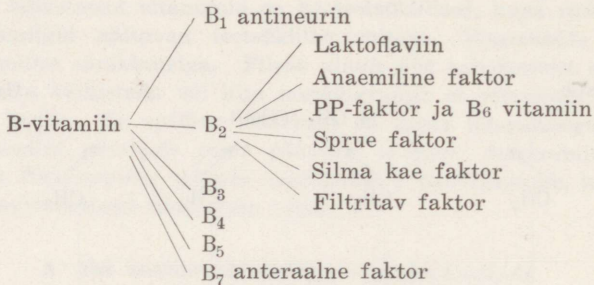
Kui β -karotiini molekuli keskel poolitada, saamegi kaks molekuli A-vitamiini:



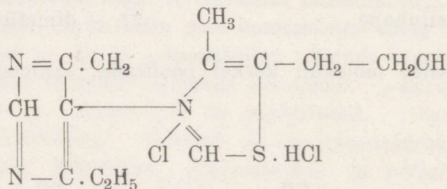
A-vitamiini saadakse kalamaksaõlist. Kalamaksaõli käsitletakse leeliselega, mille tõttu suurem osa rasvainest seebistub. Ülejäänud osa, mis sisaldab A- ja D-vitamiini, ekstrahitakse eetriga ning lõpuks eraldatakse kaks vitamiini fraksioneeritud destillimisega,

B-vitamiini rühm.

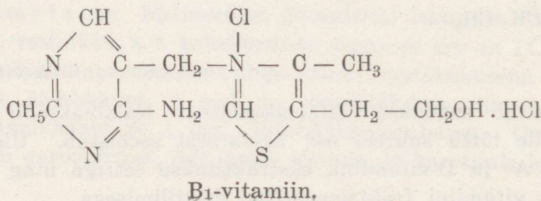
Kui Funk riisikestast isoleeris B-vitamiini, siis arvati, et see on homogeenaine. Edaspidistel uurimustel tehti kindlaks, et B-vitamiini kuumutamisel 120° C juures kadus antineuriitiline toime — kuigi teised füsioloogilised omadused jäid alles. Selle tõttu lahutati B-vitamiin B₁- ja B₂-vitamiiniks (ameeriklased nimetasid B- ja G-vitamiiniks). Tänapäeval aga teame juba, et B-vitamiin koosneb mitmest komponendist, kuna B₂-vitamiini toime koosneb üksikute faktorite kompleksist.

B₁- ehk antineuriitiline vitamiin C₁₂H₁₈ON₄SCl₂.

B₁-vitamiini leidub looduses õige rohkesti pärmis, riisi-, nisu- ja rukkitera kestad. Inimese päevane tarvidus on 0,5—1 mg. B₁-vitamiin lahustub hästi vees ja alkoholis, eetris raskemini. Temperatuuri vastu on tundlik. B₁-vitamiini isoleerisid puhtamalt 1927. a. riisi kestadest C. P. Jansen ja Donath; kristalliliselt õnnestus saada 1931. a. Struktuuri selgitamisel Windaus oksüdeeris lämmastikhappegaga ning leidis bruto-vormeliks C₁₂H₁₆ON₄S. R. Williams käsitas B₁-vitamiini sulfitiga, saades kaks ainet. Üks nendest oli tiazooliderivaat, kuna teine pürimidiinderivaadiks osutus. Williams pidas B₁-vitamiini konstitutsiooniks alljärgnevat vormelit.



1936. a. õnnestus Andersag'il ja Westphal'il B₁-vitamiini lõplikult selgitada ja selle põhjal ka sünteesida.



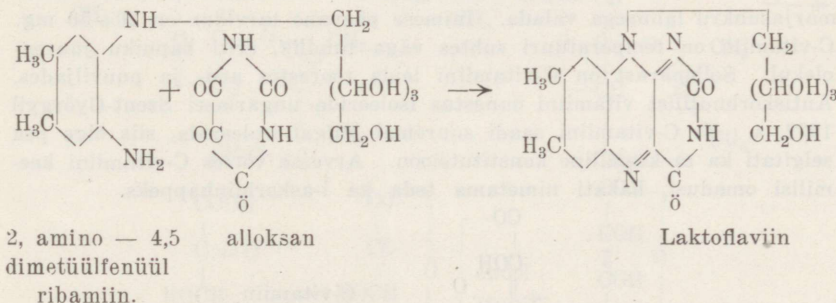
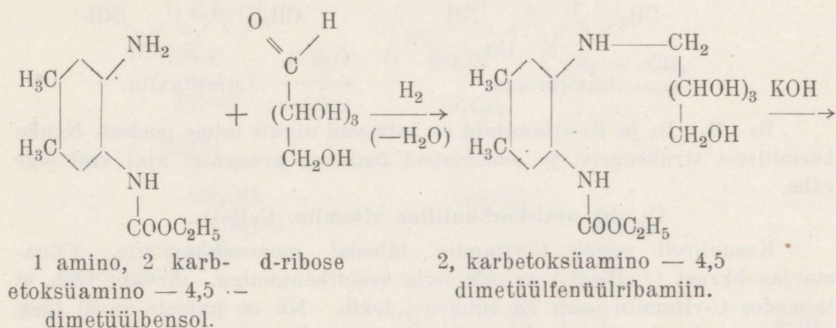
B₂-vitamiini grupp.

Kuigi B₂-vitamiini grupi üksikute faktorite kohta on olemas õige palju tähtsaid andmeid, siiski nõuab see osa veel väga paljude küsimuste lahendust. Keemiliselt on selgusele jõutud ainult B₂-vitamiini esimese faktori — laktoflaviini üle.

Laktoflaviin C₁₇H₂₀N₄O₆.

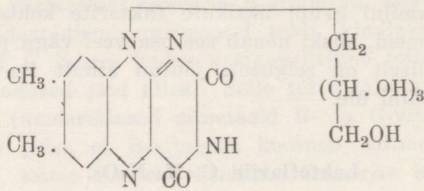
Laktoflaviini leiutas Warberg ja Christian, kuna vitamiini toimet pani tähele R. Kuhn 1933. a.

Laktoflaviini ehk nn. B₂-vitamiini sünteesiga sai Karrer hakama, tõestades ka ta keemilist ehitust. Karreri sünteesi käik on järgnev: 1 amino-, 2 karbetsüamino-, 4,5 dimetüülbensooli ja d-ribosi (grammaequivalentsetes hulkades) hüdreerides sai 2 karbetsüamino-, 4,5 dimetüülfenüülribamiini. Saadud ühendit seebistas leelises keskkonnas, kusjuures tekkis: 2 amino-, 4,5 dimetüülfenüülribamiin, mida happelises keskkonnas kuumutas alloksaaniga. Sünteesi lõpp-produkt oli flaviinvärvaine — laktoflaviin, mis on võrdne B₂-vitamiinile:



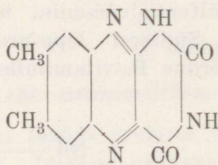
Laktoflaviin on mõru maiguga. Ei muutu hapniku, happe ega soojendamise tagajärjel. Õige tundlik on aga leelise ja valguse vastu. Nimelt leelises keskkonnas laguneb B₂-vitamiin (osalt) lumikroomiks ja

lumiflaviiniks, valguse toimel aga ühise esteri äralangemisega tekib 6,7 dimetüül-alloxazin ehk lumikroom:



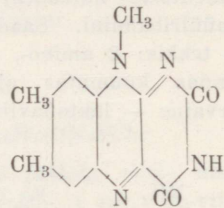
B₂ vitamiin

Valguse mõjul



Lumikroom.

Leelise mõjul

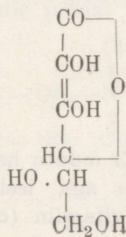


Lumiflaviin.

B₃-, B₄-, B₅ ja B₇-vitamiinid on tuttavad ainult toime poolest. Nende keemilisest struktuurist ja omadustest teatakse praegusel ajal veel õige vähe.

C- ehk antiskorbuutiline vitamiin. C₆H₈O₆.

Keemiliselt seisab C-vitamiin lähedal monosahhariidile. Viinamarjasuhkrust (C₆H₁₂O₆) erineb nelja vesinikaatomiga. Arvata võib, et taimedes C-vitamiin osalt ka suhkrust tekib. Nii on katsete varal tõestatud, et taimede C-vitamiini hulk tunduvalt kasvab, kui taimi viinamarjasuhkru lahusega valada. Inimese päevane tarvidus on 20—50 mg. C-vitamiin on temperatuuri suhtes väga tundlik, eriti hapniku juuresolekul. Sellepärast on C-vitamiini leida toorestes aed- ja puuviljades. Antiskorbuutilist vitamiini õnnestus isoleerida ungarlasel Szent-Györgyil 1932. a. Et C-vitamiini saadi suuremal hulgal isoleerida, siis õige pea selgitati ka ta keemiline konstitutsioon. Arvesse võttes C-vitamiini keemilisi omadusi, hakati nimetama teda ka l-askorbiinhappeks.

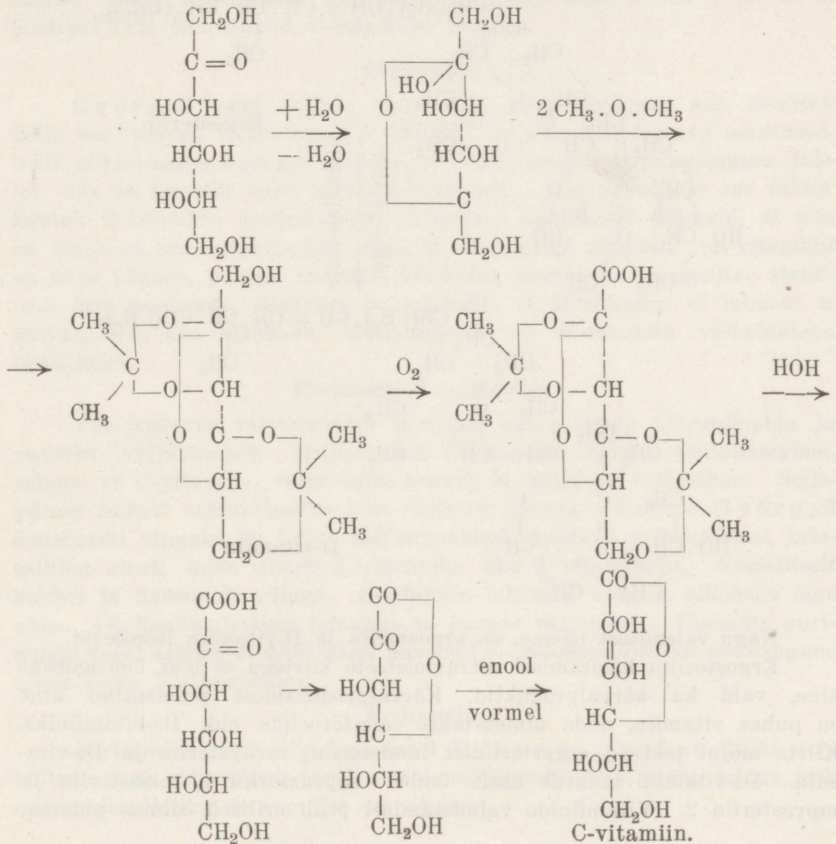


C-vitamiin
ehk l-askorbiinhape.

C-vitamiin omab suure redutseerimisvõime. Nii redutseerib ta hõbenitraadist hõbedat. Nagu katsed näitasid, on õige väike hulk C-vitamiini suuteline AgNO_3 -dis hõbedat välja tõrjuma. Selle alusel õnnestus minul välja töötada C-vitamiini kvalitatiivne määramine, mille tundlikkus on 0,000 000 001 g C-vitamiini. Määramise põhimõte ja käik on järgmine: C-vitamiin redutseerib AgNO_3 -dist hõbedat, mille tõttu tähnanalüüsi paber muutub mustaks. Kui aga C-vitamiini on niivõrd vähe, et redutseeritud hõbedat värv on allpool meie nägemispiiri, siis teatud reaktsiooni tingimustes metooli lisamisel värvneb tähnanalüüsi paber mustaks, kuna võrdlusproov ilma C-vitamiinita jääb värvituks.

C-vitamiini on paljude teadlaste poolt põhjalikult uuritud, mille tõttu on teada juba mitu l-askorbiinhappe sünteesi (Reichstein, Hawort, Hirs jt.).

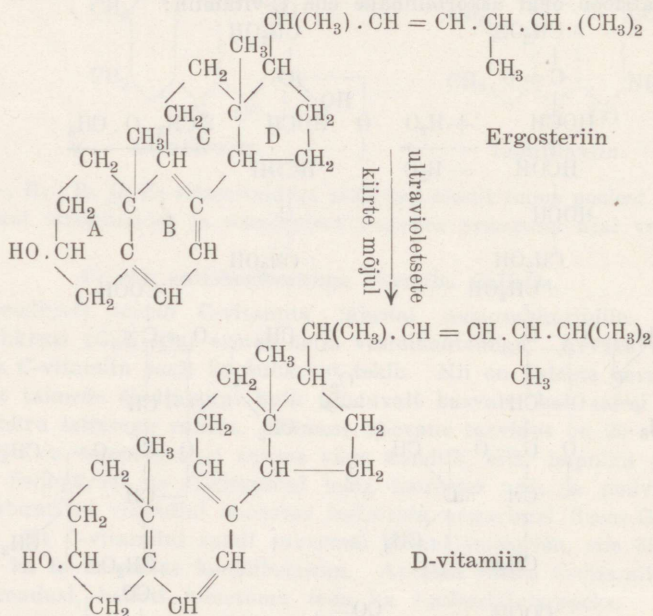
Kõige tarvitavam C-vitamiini süntees on järgmine: lähteaineks tarvitatakse l-sorboosi. Viimast kondenseeritakse atsetooniga, mille tagajärjel saadakse diatsetoonsuhkur. Diatsetoonsuhkrut oksüdeeritakse ning seejärel hüdrolüüsi kaasabil kõrvaldatakse atsetooni rühm. Nii tekib l-xylo, 2 ketohexonhappe resp. tema laktoon. Saadud laktooni enoolne konfiguratsioon ongi askorbiinhape ehk C-vitamiin:



Mõnede teadlaste järgi (Lüttringhaus jt.) ka C-vitamiin koosneb mitmest komponendist, mille tõttu kirjanduses leiame andmeid C₁-, C₂- ja C₃-vitamiini kohta.

D- ehk antirahhiitiline vitamiin. C₂₅H₄₃OH.

Samuti nagu A-vitamiinigi, nii sisaldavad taimed ka D-vitamiini. Erinevalt A-provitamiinist, millest vitamiin tekib ensüümi ja hormooni (karotinaase ja türoksiini) kaasabil, tekib D-provitamiinist D-vitamiin ultravioletsete kiirte mõjul. D-vitamiini on leida merekalades, piimas, võis, munas jne. Kõige tähtsam D-provitamiin on ergosteriin, milline ultravioletsete kiirte mõjul muutub ümber antirahhiitiliseks vitamiiniks. Seni, kui ei tuntud seda protsessi, oli arusaamatuseks kalamaksaõli toime inglishaiguse ravimisel. 1924. a. Hess tõestas, et rahhiit on ka siis ravitav, kui toitu välja panna ultravioletsete kiirte toimele. Keemilised uurimused näitasid (W i n d a u s), et ergosteriinis ultrakiirte mõjul avaneb B ring ning tekib juurde veel üks kahekordne side. Ergosteriin sisaldab teatavasti kolm kahekordset sidet, millest kaks on konjugeerivas asendis (B ringis), kuna kolmas kahekordne side asub kõrvalahelas.



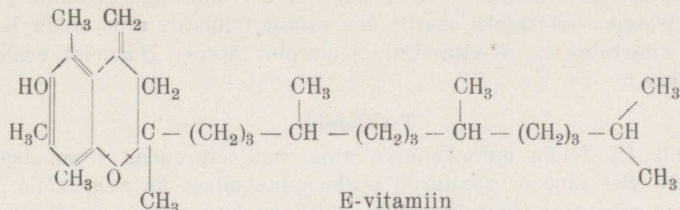
Nagu valemitest näeme, on ergosteriin ja D-vitamiin isomeerid.

Ergosteriini käsitlemisel ultravioletsete kiirtega ei teki homogeenne aine, vaid ka kõrvalproduktid. Kõrvalproduktidest puhastatud aine on puhas vitamiin, mida nimetatakse calciferooliks ehk D₂-vitamiiniks. Kiirte mõjul tekivad ergosteriinist lumisteriin, tachysteriin ja D₂-vitamiin. D₂-vitamiin muutub osalt ümber suprasteriin 1, toksisteriin ja suprasteriin 2. Vitamiinide valmistamisel peab eriliselt silmas pidama,

et preparaat saaks võimalikult hästi puhastatud toksisteriinist, mis on mürgise toimega.

E- ehk antisteriliteedi vitamiin. $C_{29}H_{50}O_2$.

Kuueteist aasta eest hakkasid ameerika teadlased uurima toitainete toimet suguorganite funktsioonides. 1923. a. Evans leidiski ühe aine, mis oli spetsiifiline suguorganite tegevuses, ning nimetas selle antisteriliteedi ehk E-vitamiiniks. Tähendatud vitamiin on leiduv suuremal hulgal idanenud nisu rasvaines.



E-vitamiin ei muutu soojuse, hapete, leeliste, hapniku ja ultrakiirte mõjul. Nagu Ameerikast tulevatest teadetest näha, olevat prof. L. I. Schmidt'il õnnestunud E-vitamiini süntees.

H-vitamiin.

Györgyi pani tähele, kui rotte sööta toiduga, mis sisaldab kõiki seni tuntud vitamiine, siis tekivad roti nahal isesugused muutused. Selle põhjal leidis Györgyi 1931. a., et peab olema veel mingisugune faktor, mis on tarvilik naha tervena hoidmisel. Alul arvati, et see faktor kuulub B-vitamiini gruppi, kuid pärastised uurimused näitasid, et siin on tegemist uue vitamiiniga, mida H-vitamiiniks nimetati. H-vitamiini on leida pärmis, piimas, kartulis, banaanis, munas jt. Keemiline struktuur veel teadmata. Huvitav on märkida, et H-vitamiin ei lahustu ei rasvas, vees ega alkoholis. Toiduainetes on H-vitamiin valkainetega ühendatud.

P-vitamiin. $C_{28}H_{36}O_{17}$.

Verejooksude vaigistamisel tarvitati suure eduga sidrunimahla ja paprika väljatõmmet. Hiljem, kui C-vitamiini hakati süntetiseerima, selgus, et C-vitamiin, nagu enne arvati, ei vaigista verejooksu. Sellepärast hakati sidrunimahlas uut faktorit otsima. Szent-Györgyil õnnestuski viimaks 70 liitrit sidrunimahlast saada 2 g helekollast kristallilist ainet, mida nimetati citriiniks ehk P-vitamiiniks. Keemiliselt kuulub ta flavoonide rühma. P-vitamiin lahustub vees ja alkoholis õige vähe. 1% kaaliumleelises lahustub ta punase värvusega. Uuemate uurimuste varal selgus, et ühel teisel flavoonil — hesperidiinil on samasugune toime nagu P-vitamiinilgi.

F-vitamiin.

F-vitamiini nime alla koondasid Evans ja Oncken kõiki neid küllastamata sidemetega rasvhappeid, missuguste puudumine toidus toob esile nahapõletiku ja sugulise steriilsuse.

J-vitamiin.

Euler pani tähele, et kui merisigu toita ilma C-vitamiiniga, siis tekib sageli pneumokokkidest kopsupõletik. Tekkinud kopsupõletik paranes paremini, kui puhta askorbiinhappe asemel tarvitas sidrunimahla. Vastavad uurimused tõidki esile jälle ühe uue vitamiini, mida C₂- ehk J-vitamiiniks nimetati.

K-vitamiin.

Dam leidis oma uurimustes, et lindudel teatud söökide andmisel tekib skorbuudi-taoline haigus, mis aga C-vitamiiniga ei olnud parandatav. Haiguse tekitajaks osutus üks rasvas lahustuv aine, mida K-vitamiiniks nimetatakse. K-vitamiini olemasolu tõestas Dam'ist eraldi ka Almqvist.

T-vitamiin.

Schiff leidis munakollases aine, mis suurendas trombotsüütide tekkimist. See aine on tõestatud peale munakollase ka seesamõlis. Leitud faktor, mis omab intensiivse terapeutilise toime, sai nimeks T-vitamiin.

Kirjandus:

Bomskow: Methodik der Vitaminforschung, Leipzig 1935.

Stepp: Die Vitamine u. ihre klinische Anwendung 1937.

Tangl: A Vitaminok.

Venzner: Gesundheit durch Vitamine, 1936.

Mitmesugused ajakirjad.

ZUSAMMENFASSUNG.

VOLDEMAR MADIS, DR. PHARM.: Über die Konstitution der Vitamine.

Der Autor behandelt hier die Vitamine vom chemischen Standpunkte aus, um über die Eigenschaften und die Konstitution der heutzutage mehr bekannten Vitamine eine Übersicht zu geben.

Der Autor untersuchte das Reduktionsvermögen des Vitamins C und fand, dass das Vitamin C sich durch Reduktionsverfahren bestimmen lässt, und sogar in kleinen Konzentrationen. Wie die Ergebnisse der Versuche zeigen, lässt sich die Askorbinsäure auf Grund des Reduktionsvermögens auch in Grenzkonzentrationen 1:100 000 000 bestimmen.

