

Neuere Ergebnisse in der Vitamin-A-Reihe

Von Dozent Dr. K. EITER, Dr. E. TRUSCHEIT und Dr. H. OEDIGER

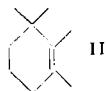
Wissenschaftliches Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen

Herrn Prof. Dr. Dr. E. h. Ulrich Haberland zum 60. Geburtstag gewidmet

Die für die Synthese von Vitamin A (C_{20} -Verbindung) notwendigen Schlüsselsubstanzen mit 15, 16 und 17 C-Atomen wurden mit Hilfe metallorganischer Reaktionen über Hydroxy-Verbindungen, Lactone und Imidolactone dargestellt; durch das Studium der in der Literatur bereits bekannten Aufbauprinzipien und durch die Einführung neuer Reaktionsschritte konnte gezeigt werden, wie die bei solchen Synthesen auftretende sogenannte Retro-Umlagerung, die letztlich zu biologisch unwirksamen Verbindungen führt, vermieden wird. Über die Zwischenstufe eines C_{20} -Lactons wurde z. B. nach dem Schema $C_{15} + C_5 = C_{20}$ Neo-Vitamin A-säure (2-cis-Vitamin-A-säure) dargestellt; weiter gelang erstmals die Synthese eines von Retro-Isomeren freien Acetylenkohlenwasserstoffs $C_{16}H_{22}$, mit dem nach dem Prinzip $C_{16} + C_4 = C_{20}$ all-trans-Vitamin A aufgebaut werden konnte. Diese Untersuchungen ergaben nicht nur eine Reihe von Hinweisen zum besseren Verständnis der Retro-Umlagerung, sondern gestatteten auch, in der Literatur angegebene widersprechende Ergebnisse zu klären.

Die intensive Bearbeitung der Chemie des Vitamins A in den letzten 20 Jahren führte zu einer größeren Zahl von Synthesemöglichkeiten für diesen wichtigen Naturstoff¹⁾. Interessanterweise hat von diesen Synthesen bis in die jüngste Zeit nur die von O. Isler und Mitarb.²⁾ technische Bedeutung erlangt. Viele andere Methoden zur Synthese von Vitamin A oder seinen Derivaten sind ohne wirtschaftliche Bedeutung geblieben, weil neben den normal konjugierten all-trans-Verbindungen, denen die höchste biologische Aktivität zukommt, geometrische Isomere entstehen und weil darüberhinaus sogenannte Retro-Verbindungen gebildet werden, die oft sogar überwiegen. Die so erhaltenen Gemische besitzen meist eine geringe biologische Aktivität.

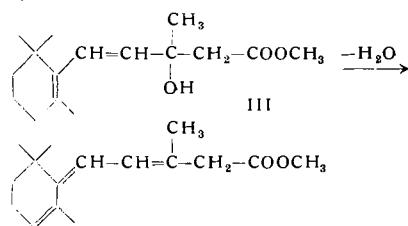
Unter Retro-Verbindungen versteht man in der Vitamin-A-Chemie Stoffe, die einen Trimethyl-cyclohexenyliden-Rest (I) haben, und unter den „normal“ konjugierten Verbindungen solche, die den Trimethyl-cyclohexen-Rest (II)



enthalten. Alle oder auch nur einige Doppelbindungen der Seitenkette können dabei in Konjugation zu den Doppelbindungen der cyclischen Reste stehen.

Retro-Umlagerungen

Der Übergang des normal konjugierten Systems in das „Retro“-System soll im folgenden als Retro-Umlagerung^{3,4)} bezeichnet werden. Sie ist eine Allylumlagerung über eine Doppelbindung oder ein System konjugierter Doppelbindungen hinweg, die vor allem bei Abspaltungsreaktionen eintritt, z. B. bei der Dehydratisierung von β -Jonolylessigsäure-methylester (III).



¹⁾ J. G. Baxter, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 9, 41 [1952].

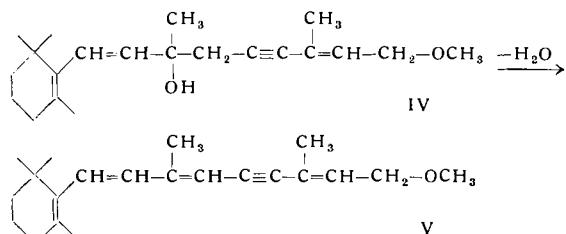
²⁾ a) O. Isler, W. Huber, A. Ronco u. M. Kofler, Helv. chim. Acta 30, 1911 [1947]; b) O. Isler, Chimia 4, 103 [1950]; c) O. Isler, Angew. Chem. 68, 547 [1956].

³⁾ W. Oroshnik, G. Karmas u. A. D. Mebane, J. Amer. chem. Soc. 74, 3807 [1952].

⁴⁾ H. O. Huisman, A. Smit, S. Vromen u. L. G. M. Fisscher, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 71, 899 [1952].

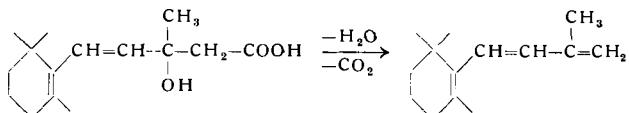
Findet die Retro-Umlagerung im Verlauf einer Reaktion statt, die wie hier von einer β -Jonoly-Verbindung ausgeht, so wird sie als „Retrojonylid-Umlagerung“ bezeichnet.

Bisher gibt es nur wenige Maßnahmen, um die Retro-Umlagerung bei der Wasserabspaltung aus Hydroxy-Verbindungen der Vitamin A-Reihe zu vermeiden. W. Oroshnik u. Mitarb.⁵⁾ zeigten, daß bei der Wasserabspaltung aus IV

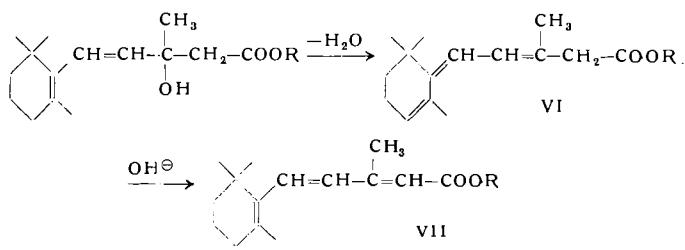


ausschließlich die Verbindung V entsteht, in der die neue Doppelbindung die gewünschte Lage hat. Die Retrojonylid-Umlagerung soll hier nicht eintreten, weil die elektronenanziehende $\text{C}\equiv\text{C}$ -Gruppe die Ablösung eines Protons aus der α -ständigen Methylen-Gruppe gestattet.

Ohne Retrojonylid-Umlagerung verläuft nach C. D. Robeson⁶⁾ auch die Dehydratisierung und Decarboxylierung von β -Hydroxysäuren der Vitamin-A-Reihe:



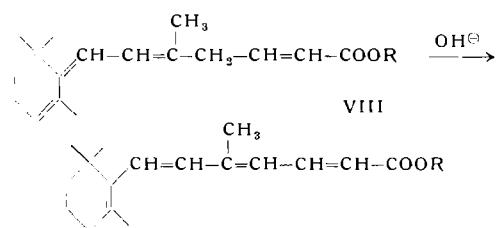
Ferner sind Untersuchungen von H. O. Huisman und Mitarb.⁴⁾ anzuführen, nach denen man Retro-Verbindungen der Vitamin-A-Reihe durch Behandlung mit Alkalien zum Teil in die normal konjugierten Isomeren überführen kann, so z. B. den Retro- C_{15} -Ester VI in den β -Jonylidessigsäure-ester VII:



⁵⁾ W. Oroshnik, G. Karmas u. A. D. Mebane, J. Amer. chem. Soc. 74, 3809 [1952].

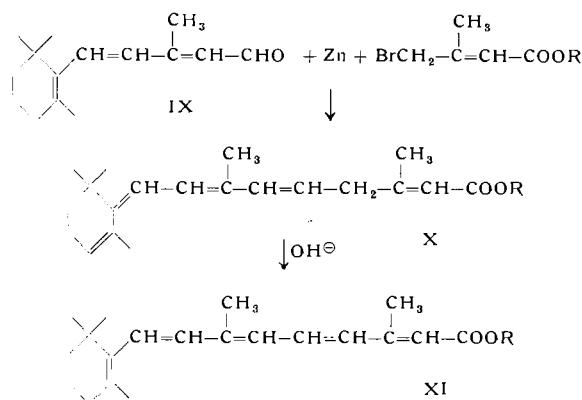
⁶⁾ C. D. Robeson, DBP 1001258 (1957).

Analog soll sich der Retrojonyliden-crotonsäureester VIII mit Alkalien teilweise isomerisieren lassen:



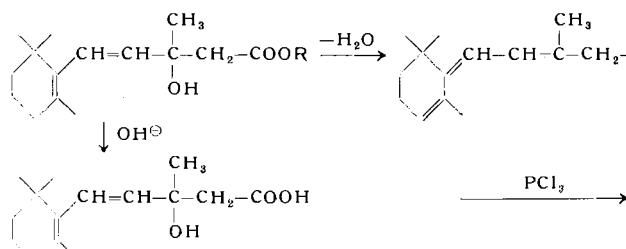
H. O. Huisman und Mitarb.⁴⁾ erhielten VIII bei der Hochvakuum-Destillation des β -Jonylcrotonsäure-esters.

In der gleichen Arbeit wird die Reformatsky-Reaktion des β -C₁₅-Aldehyds IX mit γ -Brom- β -methylcrotonsäureester beschrieben; dabei entsteht nicht der zu erwartende Hydroxyester, sondern gleich der Retro-Vitamin-A-Säureester X, der sich mit Alkalien zum Vitamin-A-Säureester XI isomerisieren läßt.



Die angeführten Ergebnisse wurden durch UV-spektroskopische Messungen an Rohprodukten gewonnen. Präparative Bedeutung besitzen diese Isomerisierungen nicht.

H. O. Huisman u. Mitarb.⁷⁾ haben gezeigt, daß die Retro-C₁₅-(XII) bzw. Retro-C₂₀-Säure bei der Behandlung mit Phosphortrichlorid unter Isomerisierung in die normal konjugierten Säurechloride (z. B. XIII) übergehen. Beispielsweise konnte aus dem so dargestellten β -C₁₅-Säurechlorid

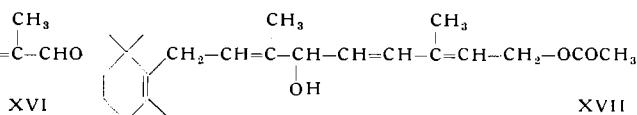


XV, Fp = 56 °C; $\lambda_{\text{max}} = 234 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5700$)*
 $\nu_{\text{max}} = 3330, 2700, 2600, 1718, 972 \text{ cm}^{-1}$
Methylester (III): $n_D^{20} = 1,4898$; $\lambda_{\text{max}} = 235 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5800$)
 $\nu_{\text{max}} = 3480, 1720, 973 \text{ cm}^{-1}$

XIII mit 37% Ausbeute kristallisierte trans- β -Jonyliden-essigsäure (XIV) erhalten werden. Ausgehend von flüssiger β -Jonylessigsäure (XV) gelangten die genannten Autoren⁸⁾ zu einem ähnlichen Ergebnis. Eigene Versuche, aus-

gehend von einer kristallisierten β -Jonolyl-essigsäure (XV, Fp 56 °C) ergaben keine höheren Ausbeuten an trans- β -C₁₅-Säure XIV. Wenn auch diese Darstellungsmethode der von P. Karrer u. Mitarb.⁹⁾ und von C. D. Robeson u. Mitarb.¹⁰⁾ beschriebenen überlegen ist, befriedigt sie in präparativer Hinsicht noch nicht.

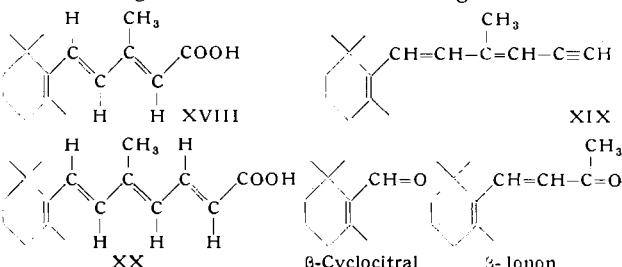
An dieser Stelle sei noch darauf hingewiesen, daß bei der Islerschen Vitamin-A-Synthese²⁾ eine Retro-Umlagerung nicht stattfinden kann, weil der als Ausgangsmaterial verwendete β -C₁₄-Aldehyd XVI eine Methylengruppe enthält, welche die Konjugation zur Doppelbindung des Trimethylcyclohexen-Ringes unterbricht.



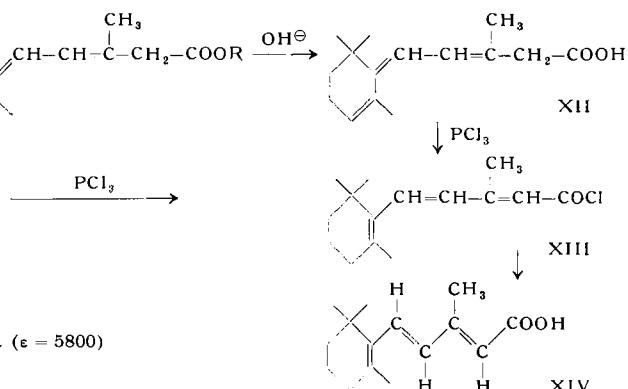
Das Zwischenprodukt XVII, das unter Allylumlagerung dehydratisiert wird, führt daher nur zum normal konjugierten Vitamin-A-acetat, das allerdings bei der Behandlung mit starken Säuren Retro-Umlagerung erleiden kann¹¹⁾.

Vitamin-A-Synthese

Das Vitamin A läßt sich nach verschiedenen Aufbauprinzipien darstellen. Die benötigten Bausteine (Schlüsselverbindungen) charakterisiert man zweckmäßig durch die Zahl der C-Atome, die sie zum Aufbau des Vitamin-A-Moleküls beitragen. Wir haben die Darstellungsmethoden für



folgende Schlüsselverbindungen neu untersucht: 2-trans- β -Jonyliden-essigsäure (trans- β -C₁₅-Säure, XVIII), 6-(2',4',6'-Trimethylcyclohexen-(1')-yl)-4-methyl-hexadien-(3,5)-in-(1) (β -C₁₆-Acetylenkohlenwasserstoff, β -Jonyliden-methylacetylen, XIX) und all-trans- β -Jonyliden-crotonsäure (trans- β -C₁₇-Säure, XX).



Wir gingen vom β -Cyclocitral (C₁₀) und vom β -Jonon (C₁₃) aus und gewannen die genannten Schlüsselverbindungen sowie Verbindungen der C₂₀-Reihe mit Hilfe der Grignard-Reaktion, einer analogen aluminiumorganischen

⁷⁾ H. O. Huisman, A. Smit, P. H. van Leeuwen u. J. H. van Rij, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 75, 977 [1956].

⁸⁾ Die in dieser Arbeit neu oder erstmals besonders rein dargestellten Verbindungen werden durch physikalische Daten charakterisiert.

⁹⁾ H. O. Huisman u. A. Smit, DBP 1003726 (1957).

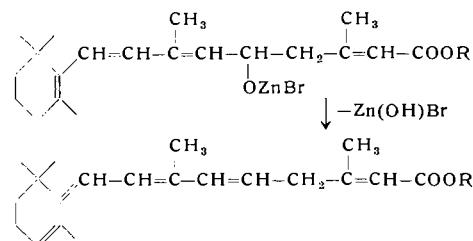
¹⁰⁾ P. Karrer, H. Salomon, R. Morf u. O. Walker, Helv. chim. Acta 15, 878 [1932].

¹¹⁾ C. D. Robeson, J. D. Cawley, L. Weisler, M. H. Stern, C. C. Edinger u. A. J. Chechak, J. Amer. chem. Soc. 77, 4111 [1955].

¹²⁾ R. H. Beutel, D. F. Hinkley u. P. I. Pollak, J. Amer. chem. Soc. 77, 5166 [1955].

Umsetzung und von Synthesen unter den Bedingungen der Reformatsky-Reaktion. Bei dieser konnten wir immer dann die besten Ergebnisse erzielen, wenn wir mit verdünnter Salzsäure angeätzten Zink-Staub¹²⁾ verwendeten, als Lösungsmittel Äther, Tetrahydrofuran oder Gemische von beiden einsetzen, die Konzentration der Reaktionspartner (Carbonyl-Verbindung und Halogenkomponente) so wählten, daß die Reaktion, wenn nicht spontan, so doch nach leichtem Erwärmen des Reaktionsgemisches einsetzt und dann ohne äußere Erwärmung abläuft. Im allgemeinen wurde das Gemisch aus Carbonylkomponente, Halogenverbindung und Lösungsmittel zum Zinkstaub gegeben. In einigen Fällen war es zweckmäßig, Zinkstaub, Carbonylkomponente und einen Teil des Lösungsmittels zu vereinigen und die Halogenkomponente mit dem Rest des Lösungsmittels zuzugeben. Stets ließ sich die Intensität der Reaktion durch die Zulaufgeschwindigkeit lenken.

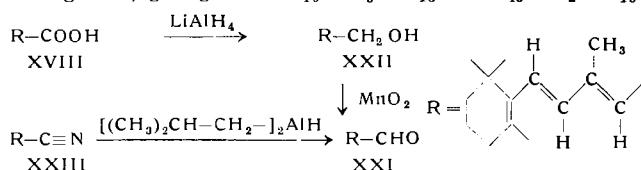
Unter diesen relativ schonenden Bedingungen („Standardbedingungen“) werden Sekundärreaktionen, die man formal als Retro-Umlagerungen auffassen kann⁶⁾, vermieden, z. B.:



Diese Sekundärreaktionen treten vor allem dann ein, wenn man als Lösungsmittel z. B. Benzol oder Toluol verwendet, das Zink in Form von Wolle, Granalien oder Spänen einsetzt und das Reaktionsgemisch längere Zeit zum Sieden erhitzt.

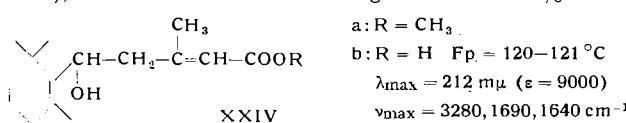
C₁₅-Verbindungen

Der für Vitamin-A-Synthesen wichtige C₁₅-Baustein ist der trans-β-Jonylidene-acetaldehyd (β-C₁₅-Aldehyd) XXI, der entweder von der trans-β-Jonylideneessigsäure (β-C₁₅-Säure) XVIII oder deren Ester über den trans-β-Jonylidene-äthylalkohol (β-C₁₅-Alkohol) XXII zugänglich ist oder aus dem trans-β-Jonylidene-acetonitril XXIII durch Reduktion mit Dialkylaluminiumhydriden¹³⁾ erhalten werden kann. Die Herstellung der trans-β-C₁₅-Säure (β-Jonylideneessigsäure) gelingt nach C₁₀ + C₅ = C₁₅ und C₁₃ + C₂ = C₁₅.



S. H. Harper und J. F. Oughton¹⁴⁾ haben β-Cyclocitral mit γ-Brom-β-methylcrotonsäure-methylester und Zink unter den Bedingungen der Reformatsky-Synthese umgesetzt und dabei den C₁₅-Hydroxyester XXIVa erhalten.

Im Gegensatz hierzu fanden K. Tanabe und Y. Kishida¹⁵⁾, daß bei dieser Umsetzung mit etwa 26% Aus-

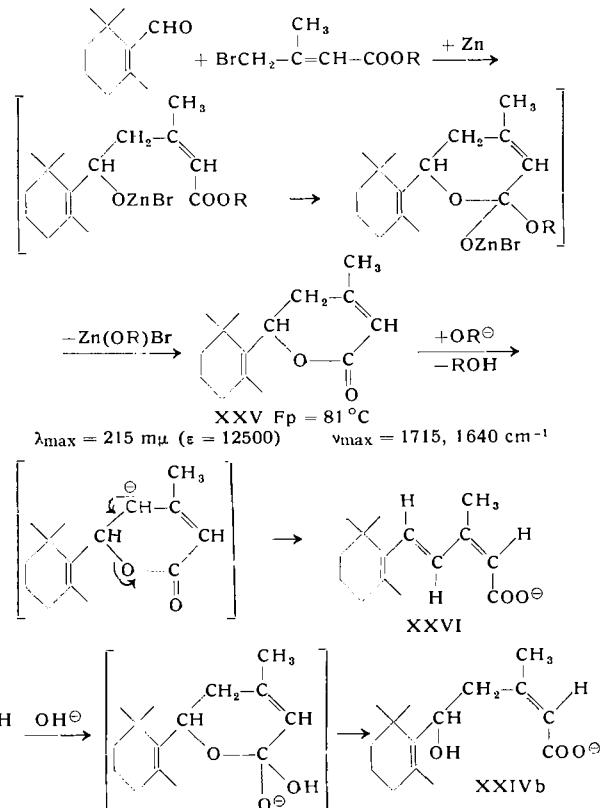


¹²⁾ E. B. Reid u. W. R. Ruby, J. Amer. chem. Soc. 73, 1054 [1951].
¹³⁾ H. O. Huisman u. A. Smit, DBP 1025412 (1958).

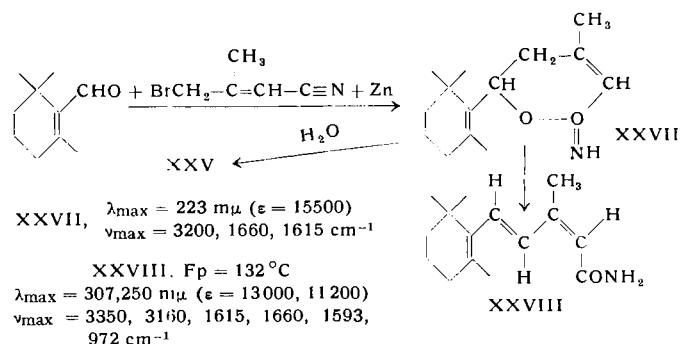
¹⁴⁾ S. H. Harper u. J. F. Oughton, Chem. and Ind. 1950, 574.
¹⁵⁾ K. Tanabe u. Y. Kishida, Ann. Rep. Takamine Lab. 5, 1 [1953]; Pharmaceut. Bull. (Japan) 3, 25 [1955].

beute das C₁₅-Lacton XXV (Fp 65–66 °C, aus 50proz. Äthanol) entsteht. Wir haben diese Umsetzung gleichfalls unter den auf S. 950 beschriebenen Standard-Bedingungen durchgeführt und das C₁₅-Lacton XXV, allerdings vom Fp 81 °C (aus Äther + Petroläther), mit 84% Ausbeute erhalten¹⁶⁾. Dieses Lacton haben wir mit einem Mol Natriumalkoholat in absolutem Alkohol in quantitativer Ausbeute in das Natriumsalz der 2-cis-β-Jonylideneessigsäure XXVI übergeführt. Die japanischen Autoren¹⁵⁾ wollen unter Verwendung von wäßriger Kalilauge oder methylalkoholischer Natronlauge das gleiche Reaktionsprodukt erhalten haben. Wir fanden jedoch, daß unter diesen Bedingungen stets die C₁₅-Hydroxsäure XXIVb gebildet wird.

Das folgende Schema möge die beschriebenen Umsetzungen erläutern:



Wir haben an Stelle von γ-Brom-β-methylcrotonsäure-ester auch γ-Brom-β-methylcrotonitril^{16a)} verwendet und dabei in guten Ausbeuten das δ-Imidolacton XXVII erhalten, das sich mit Wasser unter Ammoniakabspaltung in das

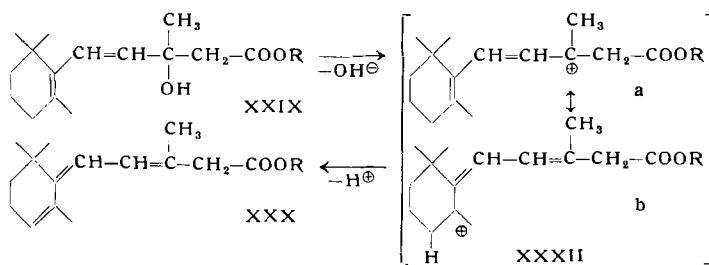


C₁₅-Lacton XXV überführen läßt. Beim Erhitzen im Vakuum geht das δ-Imidolacton XXVII quantitativ in das isomere 2-cis-β-Jonylidene-acetamid XXVIII über.

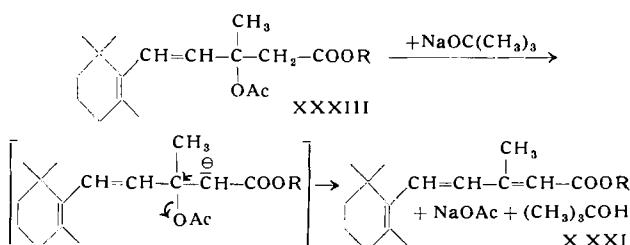
¹⁶⁾ K. Eiter u. E. Truscheit, DAS 1075598 (1960).
^{16a)} K. Eiter u. E. Truscheit, DAS 1070175 (1959), DAS 1075599 (1960).

Dieses Amid kann alkalisch überraschenderweise glatt zur 2-trans- β -C₁₅-Säure XVIII (Fp 127 °C) verseift werden, womit ein neuer Weg zur Herstellung dieser Schlüsselverbindung in 72-proz. Ausbeute (bezogen auf β -Cyclocitral) gefunden wurde.

Ein weiterer Weg zur Darstellung der β -C₁₅-Säure verläuft nach dem Aufbauprinzip C₁₃ + C₂ = C₁₅. Bereits P. Karrer und Mitarb.⁹⁾ und seitdem zahlreiche weitere Bearbeiter^{4, 10)} untersuchten die Umsetzung von β -Jonon mit Bromessigsäure-ester und Zink nach Reformatsky, wobei im wesentlichen β -Jonolyl-essigsäure-ester XXIX entsteht. Alle bisher bekannt gewordenen Dehydratisierungsversuche am β -Jonolyl-essigsäure-ester XXIX (z. B. unter Verwendung von anorganischen und organischen Säuren, Säurehalogeniden und -anhydriden) führten in der Hauptsache zur Bildung des Retro-Jonylideneessigsäure-esters XXX. Der β -Jonylidene-essigsäure-ester XXXI entsteht nur in untergeordnetem Maße. Offenbar liegt das bei diesen Abspaltungen primär zu formulierende Kation XXXII bevorzugt in seiner Grenzstruktur b vor.



Die Retrojonylidene-Umlagerung kann nur dann völlig vermieden werden, wenn man, wie wir erstmals zeigen konnten, den β -Jonolylessigsäure-ester XXIX zunächst unter scharfen Bedingungen acyliert und das entstandene Acylat XXXIII mit einem Alkoholat in einem wasserfreien Lösungsmittel (z. B. Natrium-tert.-butylat in absolutem Tetrahydrofuran) umsetzt²⁰⁾.



Diese Abspaltung verläuft offenbar nach dem gleichen Mechanismus, wie die oben formulierte Lactonumwandlung. In beiden Fällen wird durch das Alkoholat-Ion aus einer aktivierte Methiengruppe zunächst ein Proton abgelöst. Das so gebildete Anion stabilisiert sich nach Spaltung einer C—O-Bindung unter Bildung einer Doppelbindung.

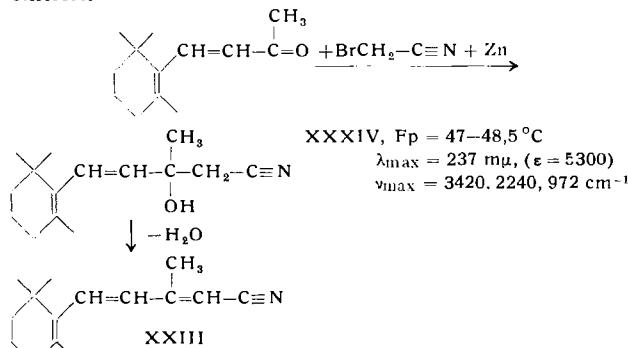
Weiterhin kann man nach dem Aufbauprinzip C₁₃ + C₂ = C₁₅ das β -Jonylidene-acetonitril XXIII darstellen, das sich entweder unmittelbar oder über die β -C₁₅-Säure in den β -C₁₅-Aldehyd überführen lässt.

Es war bekannt¹⁷⁾, daß man XXIII durch Kondensation von β -Jonon mit Cyanessigsäure unter gleichzeitiger Decarboxylierung herstellen kann. Allerdings dauert diese Kondensation infolge der geringen Reaktionsfreudigkeit des β -Jonons sehr lang. Wir haben nun gefunden¹⁸⁾, daß das Bromacetonitril, das bei Synthesen von Vitamin-A-

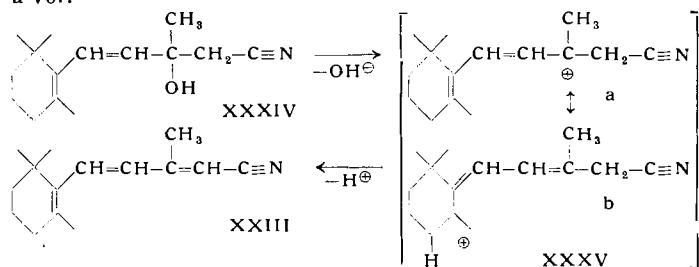
¹⁷⁾ G. Wittig u. H. Hartmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 1387 [1939]; H. O. Huisman, S. Vromen, P. T. Smit u. L. G. M. Fisscher, DBP 953075 (1956).

¹⁸⁾ K. Eiter u. E. Truscheit, DBP 1066197 (1960).

Zwischenprodukten unter den Bedingungen der Reformatsky-Reaktion noch nicht eingesetzt worden ist, mit β -Jonon und Zink praktisch quantitativ in das β -Jonolyl-acetonitril XXXIV (Fp 47–48,5 °C) überführbar ist, das mit Hilfe bekannter und neu gefundener Abspaltungsmitte¹⁹⁾ zum β -Jonylidene-acetonitril XXIII dehydratisiert werden kann, ohne daß dabei Retrojonylidene-Umlagerung eintritt.



Wird diese Wasserabspaltung mit den üblichen Dehydratisierungsmitteln, z. B. mit Jod in Tetrachlorkohlenstoff oder mit anorganischen Säurehalogeniden wie Phosphoroxychlorid oder Arsentrichlorid in Gegenwart tertiärer organischer Basen, vorgenommen, so erhält man neben Spuren von Retroverbinding hauptsächlich das erwünschte β -Jonylidene-acetonitril XXIII, während die von uns neu gefundenen und in katalytischen Mengen wirksamen Wasserabspaltungsmittel (N-Bromsuccinimid, N-Jodphthalimid und besonders N-Jodsuccinimid) ausschließlich β -Jonylidene-acetonitril liefern. β -Jonolylacetonitril verhält sich bei der mit üblichen Mitteln durchgeföhrten Wasserabspaltung somit ganz anders als der β -Jonolylessigsäure-ester XXIX. Offenbar liegt hier infolge der stark polaren $-\text{C}\equiv\text{N}$ -Gruppe und der durch sie bewirkten Aktivierung der α -ständigen Methiengruppe das bei der Abspaltung primär zu formulierende Kation XXXV bevorzugt in seiner Grenzstruktur a vor.



Die alkalische Verseifung des β -Jonylidene-acetonitrils XXIII liefert trans- β -Jonylidene-essigsäure (Fp 127 °C).

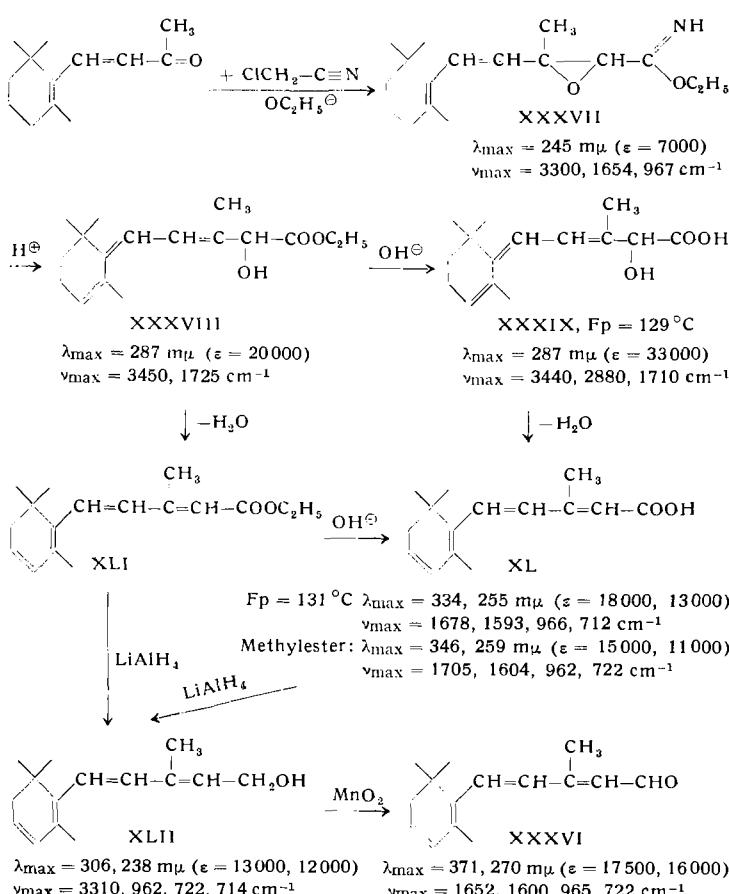
Wie N. L. Wendler und Mitarb.²⁰⁾ und C. D. Robeson und Mitarb.¹⁰⁾ gezeigt haben, läßt sich die β -Jonylidene-essigsäure bzw. ihr Ester mit Lithiumaluminiumhydrid zum β -Jonylidene-äthanol reduzieren und dieses mit aktivem Mangandioxyd zum β -Jonylidene-acetaldehyd dehydrieren. C. D. Robeson und Mitarb.¹⁰⁾ haben aus den sterisch einheitlichen 2-cis- bzw. 2-trans- β -Jonylidene-äthanolen die entsprechenden 2-cis- bzw. 2-trans- β -Jonylidene-acetaldehyde erhalten, während überraschenderweise nach K. Tanabe¹⁵⁾ bei der Mangandioxyd-Oxydation von 2-cis- β -Jonylidene-äthanol 2-trans- β -Jonylidene-acetaldehyd gebildet werden soll.

Ein weiterer C₁₅-Baustein, der für die Vitamin-A₂-Synthese von Bedeutung ist, nämlich der Dehydro- β -C₁₅-Alde-

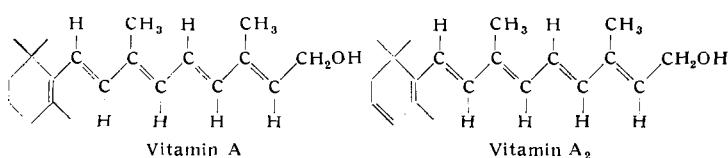
¹⁹⁾ K. Eiter u. E. Truscheit, Patent angemeldet.

²⁰⁾ N. L. Wendler, H. L. Slates, N. R. Trenner u. M. Tishler, J. Amer. chem. Soc. 73, 719 [1951].

hyd XXXVI, konnte gleichfalls von uns²¹⁾ auf einem neuartigen Wege hergestellt werden:



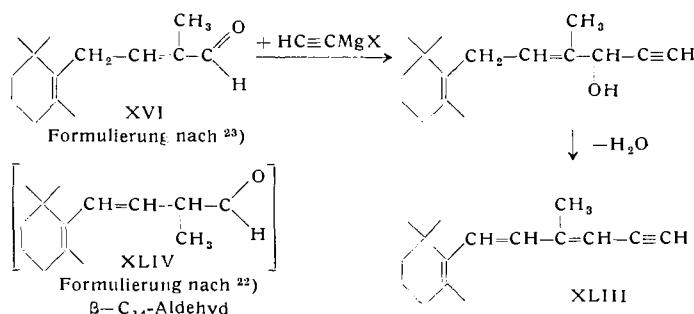
Bei der Darzens-Kondensation von Chloracetonitril mit β -Jonon in Gegenwart von überschüssigem Alkoholat entsteht nicht ein Oxidonitril, sondern unter gleichzeitiger Anlagerung von Alkohol an die Nitrilgruppe in ausgezeichneter Ausbeute der Oxo-imidoester XXXVII, der sich mit Säuren sehr leicht unter Öffnung des Epoxydringes in den α -Hydroxy-retro- C_{15} -ester XXXVIII überführen läßt. Dieser α -Hydroxyester XXXVIII kann glatt zur α -Hydroxsäure XXXIX verseift werden, die z.B. bei der Hochvakuum-Destillation unter Wasserabspaltung die Dehydro- β - C_{15} -Säure XL liefert. Die gleiche Verbindung wird erhalten, wenn man aus dem α -Hydroxy-retro- C_{15} -este XXXVIII mit z.B. Diäthoxychlorophosphit in Gegenwart tertiärer Basen Wasser abspaltet und den erhaltenen Dehydro- β - C_{15} -ester XLI verseift. Durch Reduktion des Esters XLI oder der freien Säure XL mit Lithiumaluminiumhydrid gelangt man zum Dehydro- β - C_{15} -Alkohol XLII, der seinerseits mit Mangandioxyd in den Dehydro- β - C_{15} -Aldehyd XXXVI übergeführt werden kann. Ausgehend von dieser Schlüsselverbindung kann man nach den aus der Vitamin-A-Chemie bekannten Methoden das Vitamin A₂ (= Dehydro-Vitamin A₁) aufbauen.



²¹⁾ K. Eiter, H. Oediger u. E. Truscheit, DBP 1080 550 (1960).

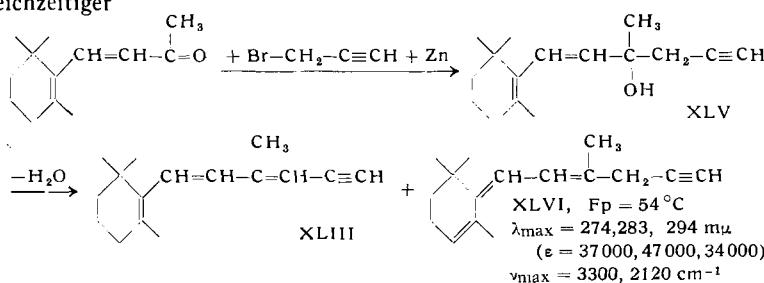
C₁₆-Verbindungen

Bei der Durchsicht der Literatur nach C₁₆-Verbindungen der Vitamin-A-Reihe stießen wir auf drei Kohlenwasserstoffe C₁₆H₂₂ mit verschiedenen chemischen und physikalischen Eigenschaften, wobei die endgültigen Konstitutionsverhältnisse dieser Substanzen keineswegs geklärt waren. N. A. Milas²²⁾ berichtet über einen ölichen Kohlenwasserstoff C₁₆H₂₂, den er durch eine metallorganische Umsetzung von β -C₁₄-Aldehyd (XVI bzw. XLIX) mit Acetylen und Dehydratisierung gewonnen hatte. Die spektroskopischen Daten gestatten keine exakte Konstitutionszuordnung für diesen C₁₆-Kohlenwasserstoff, bei dem es sich vermutlich um XLIII handeln dürfte.



O. Isler²⁴⁾ erwähnt in einem Vortragsreferat, daß er bei der Dehydratisierung des C₁₆-Acetylencarbinols XLV, hergestellt durch Reformatsky-Reaktion von β -Jonon mit Zink und Propargylbromid, ein Gemisch von raumisomeren Kohlenwasserstoffen C₁₆H₂₂ erhalten hat, das aus einem festen (Fp 54 °C) und einem flüssigen Kohlenwasserstoff besteht.

H. H. Inhoffen u. Mitarb.²⁴⁾ haben diese Islerschen Versuche nachgearbeitet und aus dem C₁₆-Acetylencarbinol XLV durch Wasserabspaltung mit wasserfreier Oxalsäure einen festen Kohlenwasserstoff C₁₆H₂₂ vom Fp 49 °C isoliert,



der mit dem von O. Isler²⁴⁾ hergestellten festen Kohlenwasserstoff identisch ist. Diesem Kohlenwasserstoff haben H. H. Inhoffen u. Mitarb. die Konstitution XLIII mit dem normal konjugierten System von Doppelbindungen zugeordnet. In einer metallorganischen Reaktion haben die oben genannten Autoren 2 Mol dieses Kohlenwasserstoffes mit einem Mol Octen-(4)-dion-(2.7) umgesetzt und aus dem entstandenen Diol über mehrere Stufen in sehr schlechten Ausbeuten β -Carotin erhalten.

Führt man die Umsetzung von β -Jonon mit Propargylbromid und Zink unter den auf S. 950 skizzierten Bedingungen durch, so erhält man in glatter Reaktion praktisch quantitativ das C₁₆-Acetylencarbinol XLV, das allerdings nicht ganz frei von Allen-Isomeren ist, wie aus dem IR-Spektrum hervorgeht, während die in den

²²⁾ N. A. Milas, J. Amer. chem. Soc. 70, 1587 [1948]; AP 2369156 (1940).

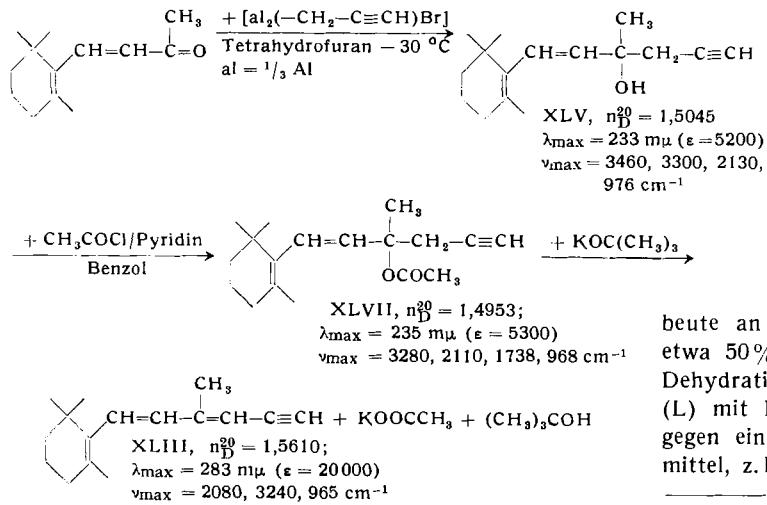
²³⁾ I. M. Heilbron, A. W. Johnson, E. R. H. Jones u. A. Spinks, J. chem. Soc. [London] 1942, 727.

²⁴⁾ H. H. Inhoffen, H. Pommer u. E. G. Meth, Liebigs Ann. Chem. 569, 74 [1950].

schweizerischen Patenten^{25, 26)} beschriebenen Verfahren geringe Ausbeuten liefern. Zu einem völlig einheitlichen C₁₆-Acetylenkarbinol XLV gelangten wir durch Umsetzung von β-Jonon mit der aluminiumorganischen Verbindung des Propargylbromids^{28a)}. Die Wasserabspaltung nach üblichen Methoden liefert ein Kohlenwasserstoffgemisch, aus dem sich ein festes Isomeres vom Fp 54 °C der Zusammensetzung C₁₆H₂₂ isolieren läßt; daneben erhält man ein flüssiges Isomeres, das zum Hauptprodukt wird, wenn man die Dehydratisierung des C₁₆-Carbinols XLV mit anorganischen Säurehalogeniden, wie Phosphoroxychlorid oder Arsentrichlorid, in Gegenwart organischer tertiärer Basen vornimmt²⁷⁾. Das IR-Spektrum des festen Kohlenwasserstoffes zeigt die für eine α,β-gesättigte C≡C-Bindung charakteristische Bande bei 2120 cm⁻¹, was ebensowenig mit der Konstitution XLIII vereinbar ist wie das Fehlen einer für die symmetrisch-distubstituierte CH=CH-trans-Äthylenbindung charakteristischen Absorption im Bereich 960–970 cm⁻¹. Darüberhinaus zeigt das UV-Spektrum drei Maxima mit relativ hohen Extinktionen ($\lambda_{\text{max}} = 294, 283, 274 \text{ m}\mu, \epsilon = 34000, 47000, 37000$). All diese Daten sprechen eindeutig für die Retrostruktur XLVI des festen C₁₆-Kohlenwasserstoffes. Hingegen besitzt der ölige Kohlenwasserstoff die Konstitution XLIII mit dem normal konjugierten System von Doppelbindungen. Dies folgt eindeutig aus den spektralen Daten: man findet im IR-Spektrum eine für die α,β-ungesättigte C≡C-Bindung charakteristische Absorption bei 2080 cm⁻¹, sowie eine intensive Absorption bei 965 cm⁻¹, die für eine symmetrisch-disubstituierte CH=CH-trans-Äthylenbindung charakteristisch ist. Wie erwartet zeigt das UV-Spektrum nur ein einziges Maximum ($\lambda_{\text{max}} = 283 \text{ m}\mu, \epsilon = 19400$).

Es ist somit nicht verwunderlich, daß sich der feste C₁₆-Kohlenwasserstoff zum Aufbau von Vitamin A oder β-Carotin in präparativ befriedigender Weise nicht eignet, es sei denn, man finde Verfahren zur Isomerisierung seines Doppelbindungssystems. Ausgehend vom flüssigen Isomeren könnten wir sowohl Vitamin A²⁷⁾ als auch β-Carotin²⁸⁾ in guten Ausbeuten synthetisieren.

Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß sich bei der Dehydratisierung des C₁₆-Carbinols XLV mit üblichen Mitteln die Retrojonylid-Umlagerung nicht völlig vermeiden läßt, obwohl im C₁₆-Acetylenkarbinol eine zur C≡C-Bindung α-ständige Methylengruppe vorliegt. Derartige Verbindungen sollten sich zwar nach W. Oroshnik u. Mitarb.³⁾ aus-



²⁵⁾ Schweiz. Pat. 250658 (1946), Hoffmann-La Roche u. Co. AG, Basel.

²⁶⁾ Hoffmann-La Roche u. Co. AG, Basel, Zusatzpatent 258514 (1948).

^{26a)} K. Eiter, E. Truscheit u. H. Oediger, Patent angemeldet.

²⁷⁾ K. Eiter u. E. Truscheit, Patent angemeldet.

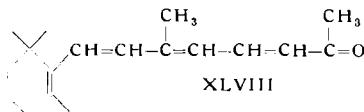
²⁸⁾ K. Eiter, H. J. Kabbe u. E. Truscheit, Patent angemeldet.

schließlich unter Bildung des normal konjugierten Systems dehydratisieren lassen. Tatsächlich liegt das C₁₆-Carbinol aber in seinem Dehydratisierungs-Verhalten zwischen dem β-Jonolyl-essigsäure-ester und dem β-Jonolyl-acetonitril.

Dennoch läßt sich das C₁₆-Carbinol ohne Retrojonylid-Umlagerung dehydratisieren²⁹⁾, wenn man ähnlich wie beim β-Jonolyl-essigsäure-ester vorgeht, d. h. das Carbinol acyliert und das Acylat XLVII mit einem nucleophilen Mittel im absoluten Medium (z. B. mit Kalium-tert.-butylat in absolutem Tetrahydrofuran oder Pyridin) umsetzt. Man erhält hierbei den C₁₆-Kohlenwasserstoff XLIII in etwa 90-proz. Ausbeute.

C₁₇-Verbindungen

Eine wichtige Schlüsselverbindung der C₁₇-Reihe ist die trans-β-Jonylid-crotonsäure XX, die sich mit Methyl-lithium glatt zum sog. β-C₁₈-Keton (XLVIII) umsetzen läßt, aus dem D. A. van Dorp und J. F. Arens³⁰⁾ Vitamin-A-Säuren dargestellt haben.



K. Ziegler, P. Karrer u. Mitarb. sowie I. M. Heilbron u. Mitarb.³¹⁾ untersuchten die Umsetzung von β-Jonon mit γ-Bromcrotonsäure-methylester und Zink unter den Bedingungen der Reformatsky-Synthese. Sie erhielten dabei eine Verbindung, der sie die Konstitution des β-Jonylid-crotonsäure-methylesters XLIX zuschrieben.

D. A. van Dorp und J. F. Arens³⁰⁾ erhielten bei der gleichen Reaktion in unbefriedigenden Ausbeuten den β-Jonolyl-crotonsäure-methylester (L), aus dem sie durch Wasserabspaltung und Verseifung die trans-β-Jonylid-crotonsäure (XX) darstellten. Die Autoren³⁰⁾ stellten fest, daß sich das β-Jonon nur zu etwa 50% umgesetzt hatte und führten dies darauf zurück, daß sich dieser Anteil des β-Jonons durch „Enolisierung“ der gewünschten Umsetzung entzieht. Führt man die Synthese jedoch unter den Standardbedingungen (S. 950) durch, so läßt sich das β-Jonon praktisch quantitativ umsetzen. Wir haben dabei im wesentlichen zwei Produkte erhalten: In etwa 70-proz. Ausbeute (bezogen auf β-Jonon) den β-Jonolyl-crotonsäuremethylester (L) und in etwa 15-proz. Ausbeute den Ketoester LI, der mit (L) isomor ist. Diese Verbindung kann als das Produkt einer 1,4-Addition der primär aus Zink und γ-Bromcrotonsäure-ester gebildeten metallorganischen Verbindung an das β-Jonon aufgefaßt werden. Der reine β-Jonolyl-crotonsäure-ester L, der sich durch alkalische Verseifung in kristallisierte β-Jonolyl-crotonsäure LII (Fp 96 °C) überführen läßt, kann mit N-Jodsuccinimid besonders glatt dehydratisiert werden. Das Dehydratisierungsprodukt XLIX liefert bei der alkalischen Verseifung all-trans-β-Jonylid-crotonsäure XX (Fp 161 °C). Die Gesamtausbeute an dieser Säure, bezogen auf β-Jonon, beträgt etwa 50%. Retrojonylid-Umlagerung wurde bei der Dehydratisierung des β-Jonolyl-crotonsäure-methylesters (L) mit N-Jodsuccinimid nicht beobachtet. Sie tritt dagegen ein, wenn man die üblichen WasserabspaltungsmitTEL, z. B. Oxalsäure, verwendet.

²⁹⁾ E. Truscheit, K. Eiter, H. Oediger, E. Stein, H. J. Kabbe u. R. Lorenz, Patent angemeldet.

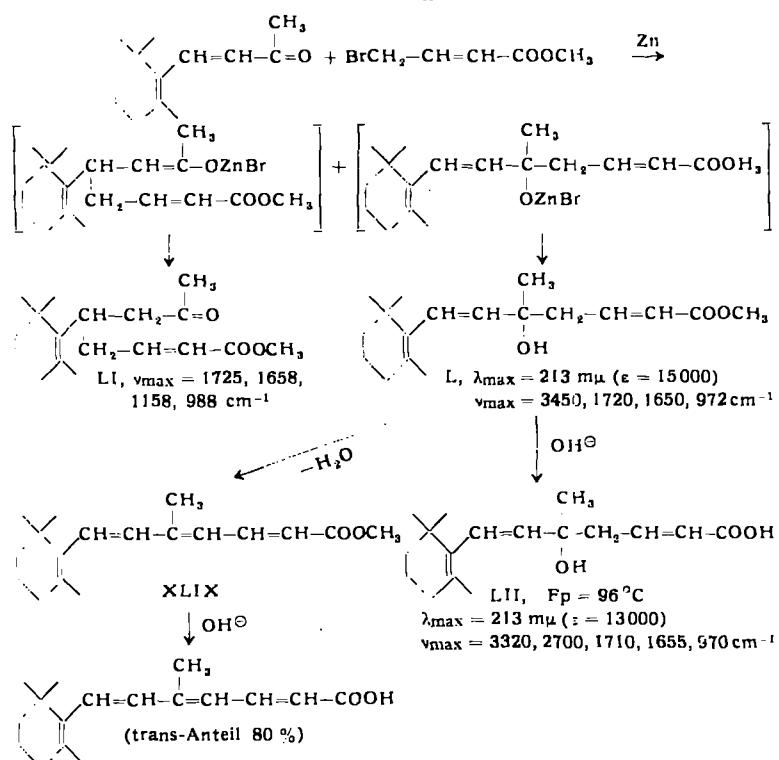
³⁰⁾ D. A. van Dorp u. J. F. Arens, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 65, 338 [1946].

³¹⁾ K. Ziegler, DBP 883749 (1952); P. Karrer, E. Jucker u. E. Schick, Helv. chim. Acta 29, 704 [1946]; I. M. Heilbron, E. R. H. Jones u. D. G. O'Sullivan, J. chem. Soc. [London] 1946, 869.

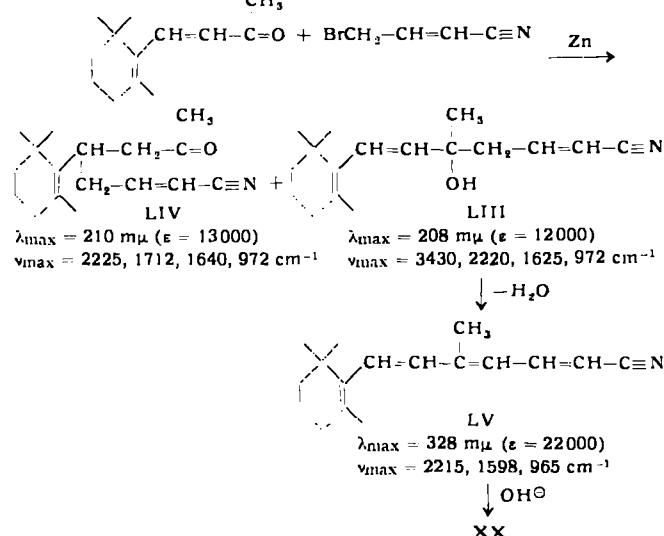
Analog haben wir β -Jonon mit γ -Bromcrotonitril und Zink umgesetzt und neben dem erwarteten Hydroxynitril LIV das isomere Ketonitril LIV erhalten, das in seiner Struktur dem Ketoester LI entspricht. Das Hydroxynitril

C_{20} -Verbindungen

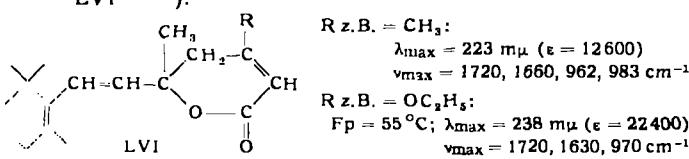
Die von uns beschrittenen Wege zur Darstellung von C_{20} -Verbindungen lassen sich als $C_{15} + C_5 = C_{20}$ und $C_{16} + C_4 = C_{20}$ charakterisieren.



LIII läßt sich mit allen gebräuchlichen Wasserabspaltungsmittein praktisch ohne Retrojonylid-Umlagerung in das β -Jonylid-crotonitril LV überführen, das seinerseits bei der alkalischen Verseifung die all-trans- β -Jonylid-crotonsäure XX liefert. CH_3 ,



Weder bei der Umsetzung von β -Jonon mit γ -Bromcrotonsäure-ester noch mit γ -Bromcrotonitril wurden Lactone bzw. Imidolactone erhalten. Verwendet man jedoch an Stelle des γ -Bromcrotonsäure-esters β -substituierte γ -Bromcrotonsäure-ester, so erhält man Lactone vom Typ LVI^{16, 31a}.



^{31a}) K. Eiter u. E. Truscheit, DBP 1064506 (1959).

Den ersten Weg beschrieben S. H. Harper und J. F. Oughton¹⁴) in einer kurzen Mitteilung, wonach ein β - C_{15} -Aldehyd mit γ -Brom- β -methylcrotonsäure-ester und Zink zu einem Hydroxyester umgesetzt und dieser dehydratisiert wurde.

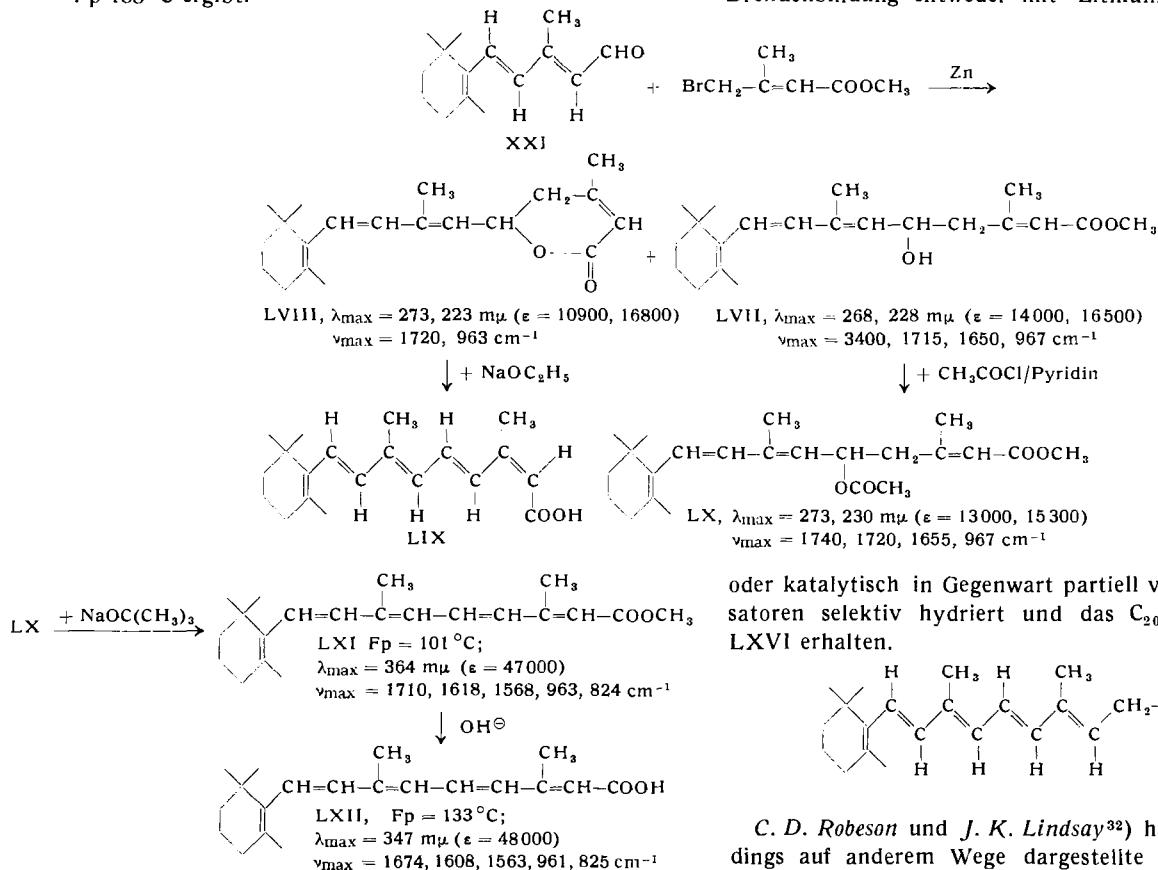
H. O. Huisman u. Mitarb.⁴) haben die gleiche metallorganische Umsetzung durchgeführt, dabei aber im Gegensatz zu S. H. Harper und J. F. Oughton¹⁴) als Reaktionsprodukt einen Retro-Vitamin-A-Ester erhalten und diesen durch Alkalien teilweise zum Vitamin-A-Ester isomerisiert. Kristallisierte Vitamin-A-Säure wurde nicht dargestellt.

Bei der Überprüfung des Umsatzes von trans- β -Jonylid-acetaldehyd XI mit γ -Brom- β -methylcrotonsäure-methyl-ester unter unseren Standardbedingungen (S. 950) fanden wir, daß die quantitativ ablaufende Reaktion zu einem Gemisch von β - C_{20} -Hydroxyester (LVII, Hauptprodukt) und β - C_{20} -Lacton (LVIII)¹⁸) führt. Beide Substanzen konnten leicht durch Chromatographie getrennt werden. Bei der Einwirkung von Natriumäthylat in absolutem Äthan auf das β - C_{20} -Lacton (LVIII) entsteht in glatter Reaktion Neo-(2-cis)-Vitamin-A-Säure (LIX, Fp 171 °C).

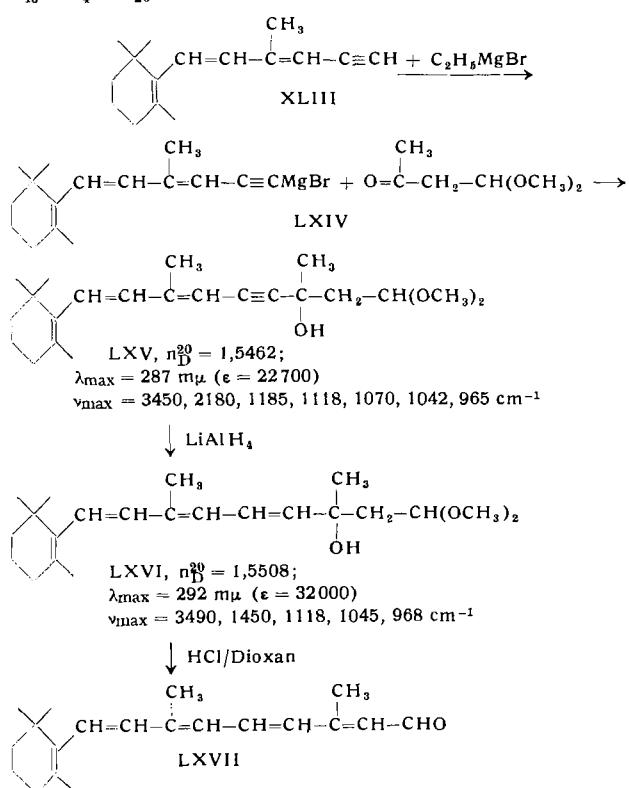
Der β - C_{20} -Hydroxyester LVII erleidet bei der Wasserabspaltung unter den üblichen Bedingungen bevorzugt Retro-Umlagerung. Wir haben derartige Dehydratisierungsprodukte einige Zeit mit alkalischen Mitteln behandelt und verseift. Es gelang uns dabei nicht, in präparativ befriedigendem Maße kristallisierte Vitamin-A-Säure zu isolieren. Hingegen konnten wir diese Retro-Umlagerung wiederum vermeiden²⁰), indem wir den β - C_{20} -Hydroxyester LVII in das Acetat LX überführten und dieses mit Natrium-tert.-butylat in absolutem Tetrahydrofuran umgesetzt. Dabei erhielten wir in sehr guten Ausbeuten einen kristallisierten Vitamin-A-Säuremethylester LXI vom Fp 101 °C (aus Äther + Petroläther), der noch nicht

beschrieben ist und bei der alkalischen Verseifung eine gleichfalls unbekannte Vitamin-A-Säure LXII vom Fp 133 °C ergibt.

aldehyd-dimethylacetal in glatter Reaktion zum C₂₀-β-Hydroxy-acetylenacetal LXV umgesetzt und darin die Dreifachbindung entweder mit Lithiumaluminiumhydrid

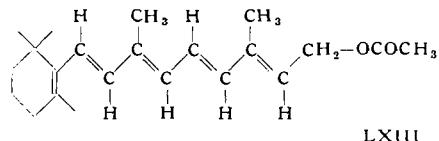


Schließlich sei noch der geglückte Aufbau²⁷⁾ von all-trans-Vitamin-A-Acetat (LXIII) nach dem Prinzip C₁₆ + C₄ = C₂₀ beschrieben.



Wir haben den flüssigen Kohlenwasserstoff C₁₆H₂₂ (XLIII) mit Äthylmagnesiumbromid quantitativ in die Grignard-Verbindung LXIV übergeführt, diese mit 3-Keto-butyr-

oder katalytisch in Gegenwart partiell vergifteter Katalysatoren selektiv hydriert und das C₂₀-β-Hydroxyacetal LXVI erhalten.



C. D. Robeson und J. K. Lindsay²²⁾ haben das – allerdings auf anderem Wege dargestellte – C₂₀-β-Hydroxyacetal LXVI mit sauren Mitteln behandelt und dabei einen Retro-Vitamin-A-aldehyderhalten, der mit basischen Agentien zum normal konjugierten Vitamin-A-aldehyd isomerisiert wurde. Dieser Befund folgt lediglich aus UV-spektroskopischen Messungen an Rohprodukten. Angaben über kristallisierte Derivate bzw. Folgeprodukte fehlen.

Im Gegensatz dazu konnte das von uns durch partielle Hydrierung von LXV mit Lithiumaluminiumhydrid dargestellte C₂₀-β-Hydroxy-acetal LXVI mit Hilfe saurer Agentien vorwiegend in ein Gemisch geometrisch isomerer, normal konjugierter Vitamin-A-aldehyde (LXVII) übergeführt werden. Offenbar wird im Zuge der Acetal-Hydrolyse die α-ständige Methylengruppe derart aktiviert, daß die gleichfalls eintretende Wasserabspaltung schließlich bevorzugt zur Bildung des normal konjugierten Doppelbindungssystems führt. Wir haben das vorgereinigte Vitamin-A-aldehyd-Isomergengemisch reduziert und das Produkt acetyliert. Aus dem so erhaltenen Gemisch stereoisomerer Vitamin-A-acetate läßt sich in befriedigender Ausbeute kristallisiertes all-trans-Vitamin-A-acetat (LXIII, Fp 57 bis 58 °C) isolieren, das alle charakteristischen chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften besitzt. Der nicht kristallisierende Anteil zeigt noch nahezu die Hälfte der biologischen Aktivität des all-trans-Vitamin-A-acetats.

Wir möchten Prof. Dr. M. Pestemer und Doz. Dr. H. Hoyer sowie Fr. Dr. D. Lauerer für die Aufnahme einer sehr großen Zahl von Infrarot- und Ultraviolettspektren, Fr. Dr. I. Monar für die mikroanalytischen Untersuchungen sowie Dr. E. Auhagen für die biologischen Teste bestens danken. Prof. Dr. Dr. h.c. Dr. E. h. Dr. h.c. O. Bayer, der diese Untersuchungen veranlaßt und stets gefördert hat, gilt unser ganz besonderer Dank.

Eingegangen am 5. August 1960 [A 74]

²²⁾ C. D. Robeson u. J. K. Lindsay, AP 2676988 (1954).