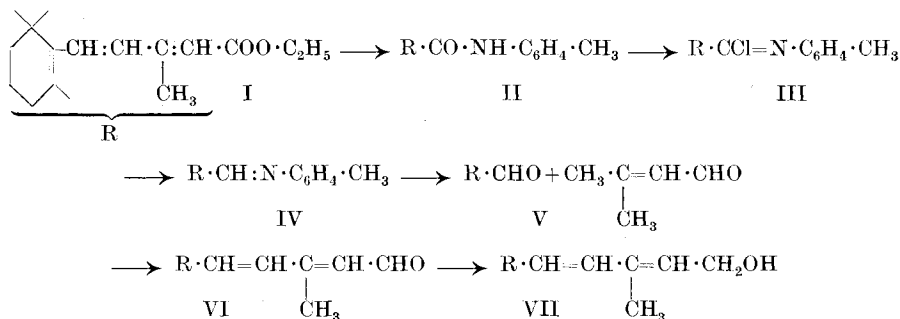


33. Zur Frage der Synthese von Vitamin A

von P. Karrer und A. Rügger.

(S. II. 40.)

Vor etwa 3 Jahren haben *R. Kuhn* und *Colin J. O. R. Morris*¹⁾ über eine Synthese des Vitamins A (Axerophthol) berichtet. Diese ging von dem erstmals in unserem Institut dargestellten β -Jonyliden-essigsäure-äthylester (I) aus²⁾, der über das *o*-Toluidid (II), Imidochlorid (III) und die *Schiff*'sche Base (IV) in β -Jonyliden-acetaldehyd (V) übergeführt wurde. Der letztere ergab mit β -Methyl-crotonaldehyd und Piperidin den Aldehyd des Vitamins A (VI), der sich mit Aluminium-isopropylat zum Vitamin A (VII) reduzieren liess.



Wir haben uns ungefähr 2 Jahre lang mit dem hier geschilderten Reaktionsverlauf beschäftigt und können manche Angaben von *Kuhn* und *Morris* bestätigen, insbesondere was den äusseren Verlauf der Erscheinungen betrifft. In einigen wesentlichen Punkten war es uns aber nicht möglich, dieselben Versuchsergebnisse wie die genannten Autoren zu erzielen. Darum möchten wir unsere eigenen Beobachtungen jetzt ebenfalls mitteilen.

Im Gegensatz zu den Angaben von *Kuhn* und *Morris* war es uns bei keinem der zahlreichen Versuche möglich, durch die Reaktionsfolge I bis V reinen β -Jonyliden-acetaldehyd zu erhalten. Die Ausbeuten an dem mit Wasserdampf destillierten Öl entsprachen zwar recht genau den in der zitierten Arbeit angegebenen. Dieses Öl enthielt aber stets grosse Mengen β -Jonyliden-essigsäure-äthylester (I), und zwar auch dann, wenn zwecks Überführung des Esters I in das Toluidid II ein dreifacher Überschuss an *Grignard*'scher Verbindung und *o*-Toluidin angewandt worden war.

¹⁾ B. 70, 853 (1937).

²⁾ P. Karrer, H. Salomon, R. Morf, O. Walker, Helv. 15, 878 (1932).

Nun geben *Kuhn* und *Morris* für den von ihnen dargestellten β -Jonyliden-acetaldehyd keinerlei genauere Beschreibung: weder eine Analyse, noch das Absorptionsspektrum, noch die Hydrierungszahl. Ein Vergleich jenes Präparates mit dem unsrigen ist daher kaum möglich.

Unsere Präparate von β -Jonyliden-acetaldehyd liessen sich von dem beigemengten Ester auch durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum nicht trennen. Die einzige Methode, die sich als zweckdienlich erwies, war die chromatographische Adsorptionsanalyse in der Aluminiumoxyd-Säule aus Petrolätherlösung, wobei als Waschflüssigkeit zuerst Petroläther, hierauf eine Mischung von Petroläther mit 20% Benzol und schliesslich eine solche mit 40% Benzol Anwendung fand. Der β -Jonyliden-acetaldehyd sammelte sich dabei in der Mittelschicht.

Nach zweimaliger chromatographischer Reinigung enthielt das Präparat aber immer noch geringe Mengen Äthoxyl (unter 2%) und die Analyse deckte einen immer noch etwas zu geringen Kohlenstoffgehalt auf:

$C_{25}H_{22}O$	Ber. C 82,1	H 10,01%
	Gef. „ 81,6	„ 10,00%

Theoretisch ist für β -Jonyliden-acetaldehyd eine Absorptionsbande bei ca. 325 bis 330 $m\mu$ zu erwarten. Das vorbeschriebene Präparat zeigt tatsächlich eine Bande bei 330 $m\mu$, daneben aber noch eine bei 276 $m\mu$. Wir vermuten, dass die letztere von der darin noch enthaltenen Verunreinigung herrührt. Da die Ausbeuten an der gereinigten Verbindung sehr schlecht waren, konnten wir uns nicht entschliessen, noch mehr Material zwecks Abtrennung der letzten Anteile von β -Jonyliden-essigsäure-äthylester herzustellen.

Es wurde vielmehr das wie eben beschrieben weitgehend gereinigte Präparat von β -Jonyliden-acetaldehyd nach den Angaben von *Kuhn* und *Morris* mit β -Methyl-crotonaldehyd kondensiert und das Reaktionsprodukt mit Aluminium-isopropylat reduziert. Das Reduktionsprodukt stimmte nach Ausbeute und Aussehen mit demjenigen der genannten Autoren überein; auch bezüglich der Blaufärbung mit Antimontrichlorid. Sogar die Höhe der *Lovibond*-Zahl war ähnlich: wir massen 325 C.L.O.-Einheiten pro Gramm, während *Kuhn* und *Morris* 370 C.L.O.-Einheiten angeben.

In der weiteren Beurteilung dieses Präparates können wir uns aber der Ansicht der deutschen Autoren nicht anschliessen. Diese sind offenbar der Auffassung, dass es ein einziges Polyen enthalte, dessen mit Antimontrichlorid in Chloroform erzeugte blaue Färbung eine einzige Absorptionsbande mit Maximum bei 606 $m\mu$ besitzt; diese soll identisch sein mit der Bande der blauen Vitamin-A-Antimontrichloridverbindung.

Durch chromatographische Trennung an Fasertonerde (in Petrol-ätherlösung) konnten wir unser Kondensationsprodukt in zahlreiche verschiedene Fraktionen aufspalten, deren Antimontrichlorid-Verbindungen ganz verschiedene Absorptionsspektren besitzen. Die gemessenen Banden sind aus folgender Zusammenstellung ersichtlich:

	Reaktion mit SbCl_3 (Maxima)	C.L.O.
1 cm rot	a) 570 $m\mu$	124
2 cm farblos		
4 cm braun		
5 cm rot	b) 602 $m\mu$ Hauptschicht	385
1 cm dunkler rot		
5 cm braun	c) 480, 586 $m\mu$ Totalabsorption ab 642 $m\mu$	50
1 cm orange		
10 cm braungelb	d) 491, 576 $m\mu$ Totalabsorption ab 642 $m\mu$	86
15 cm hellgelb	e) 478, 508 $m\mu$ Totalabsorption ab 645 $m\mu$	182
gelb	f) 579 (schwach) 649 (stark) $m\mu$	276

Die Hauptschicht b) mit Absorptionsmaximum bei 602 $m\mu$ für die Antimontrichlorid-Verbindung und der *Lovibond-Zahl* 385 ist unzweifelhaft die auch von *Kuhn* und *Morris* erhaltene Substanz. Dass diese jedoch von Vitamin A offenbar verschieden ist, geht daraus hervor, dass die betreffende Bande des Vitamins A (Axerophthols) bei 622 $m\mu$, also ganz wesentlich langwelliger, liegt. Wir haben hierauf diese Schicht b) mit einem Vitamin-A-Präparat von 6000 C.L.O.-Einheiten gemischt und an Fasertonerde chromatographiert. Dabei erfolgte wieder eine recht scharfe Aufteilung in die beiden verschiedenen Substanzen: Vitamin A lag in den oberen, die Verbindung mit

Maximum 602 m μ der Antimontrichlorid-Reaktion in einer tieferen Adsorptionsschicht:

		Maxima der SbCl ₃ -Reaktion
a)	6 cm bräunlich	578 (schnell verschwindend) ¹⁾ 622 mμ
b)	5 cm rötlichbraun	622 mμ
c)	2 cm orange	551 (schnell verschwindend) 602 mμ
d)	4 cm gelb
e)	30 cm farblos, fast substanzfrei	...

Vitamin A hatte sich somit in den Schichten a) und b), die synthetische Verbindung in c) konzentriert.

Schlussfolgerungen. Bei der Kondensation des (nicht ganz reinen) β -Jonyliden-acetaldehyds mit β -Methyl-crotonaldehyd (und Piperidin) entstehen eine Reihe verschiedener Polyene. Das Hauptprodukt, dessen blaue Antimontrichlorid-Reaktion die Absorptionsbande mit Maximum 602 m μ besitzt, gibt sich durch dieses kürzerwellige Maximum und durch verschiedene Lage im Mischchromatogramm als eine von Vitamin A (Axerophthol) wahrscheinlich verschiedene Substanz zu erkennen. Da sie bisher nur sehr unrein vorliegt, kann über ihre Natur nichts ausgesagt werden. Durch die vorliegenden Beobachtungen wird die Möglichkeit, dass das entstandene Polyen-Gemisch etwas durch die anderen anwesenden Polyene verdecktes Vitamin A enthält, nicht ausgeschlossen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Vgl. hierzu P. Karrer, R. Morf, Helv. **16**, S. 632 (1933), wo das Verhalten der sogenannten „ α -Fraktion“ unreiner Vitamin-A-Präparate gegen SbCl₃ geschildert ist.