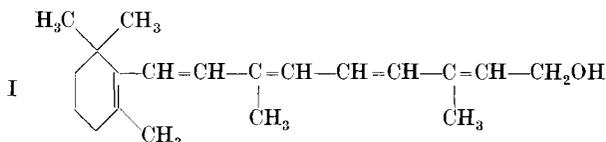


238. Synthese des Vitamin A¹⁾

von O. Isler, W. Huber, A. Ronco und M. Kofler.

(10. IX. 47.)

Das Vitamin A, das schon 1911 entdeckt worden ist, besitzt eine mannigfaltige biologische Bedeutung. Es ist unentbehrlich für das Wachstum, das Sehvermögen und für die normale Entwicklung von Haut und Schleimhäuten. Zur biologischen Bestimmung des Vitamin A in natürlichen Materialien wurde ein Wachstumstest an jungen Ratten entwickelt. Diese Tiere magern ohne Vitamin A-Gaben ab, sie bekommen Augenschäden, erblinden und sterben. Zwei physikalische Bestimmungsmethoden sind auf der Beobachtung aufgebaut worden, dass alle Vitamin A-Konzentrate im Ultravioletspektrum ein Absorptionsmaximum bei 328 m μ zeigen und dass sie mit Antimontrichlorid eine charakteristische Blaufärbung, die sog. *Carr-Price-Reaktion*, mit Absorptionsmaximum bei 620 m μ geben²⁾. Die Isolierung des Vitamin A erfolgte aus Fischleberölen, in denen es teils als freier Alkohol und teils als Ester vorkommt. Die Reindarstellung und die Aufklärung der Konstitution durch Abbau erfolgte 1931 und 1932 durch *P. Karrer*³⁾ in Zürich und *I. M. Heilbron*⁴⁾ in London.



Das Vitamin A (I) ist ein Polyenalkohol mit 20 Kohlenstoffatomen und fünf zueinander konjugierten Doppelbindungen. Das Kohlenstoffgerüst besteht aus einem Trimethylcyclohexenyl-Ring und einer in regelmässiger Folge methylierten Seitenkette. In der linken Hälfte der Formel erkennt man die Konfiguration von β -Jonon (II), einem bekannten Zwischenprodukt der Riechstoffindustrie.

Seit 1931 sind zahlreiche Versuche zur Synthese des Vitamin A unternommen worden. Dabei wurde fast ausnahmslos das β -Jonon (II) als Ausgangsprodukt verwendet. Auf Grund physiko-chemischer Befunde ist eine Reihe von Erfolgsmeldungen veröffentlicht worden, die bei der nachfolgenden biologischen Überprüfung, welche das einzige spezifische Testverfahren ist, widerrufen werden mussten. *R. Kuhn*

¹⁾ Vortrag gehalten am 31. August 1947 vor der Schweiz. Chem. Gesellschaft in Genf.

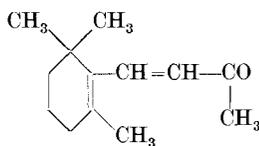
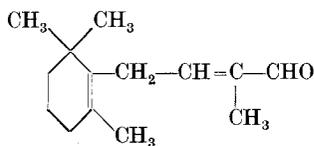
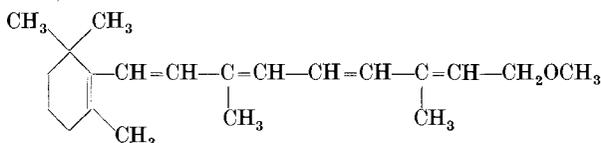
²⁾ Eine kritische Besprechung der Bestimmungsmethoden findet sich in *N. T. Griggeman*, „The Estimation of Vitamin A“, London 1944.

³⁾ *P. Karrer* und Mitarbeiter, *Helv.* **14**, 1036 (1931); **16**, 625 (1933).

⁴⁾ *I. M. Heilbron* und Mitarbeiter, *Biochem. J.*, **26**, 1178 (1932).

und *C. Morris*¹⁾ berichteten 1937, dass ihnen die Darstellung einiger Milligramm eines synthetischen Produktes gelungen sei, das 7,5% Vitamin A enthalte. Ihre Synthese konnte seither trotz zahlreicher Bemühungen²⁾ nie reproduziert werden. Neue Wege beschritten 1942 *I. M. Heilbron* und Mitarbeiter³⁾, indem sie den β -Aldehyd $C_{14}H_{22}O$ (III) als Zwischenprodukt einführten. In einer Reihe von Arbeiten mit Modellsubstanzen haben diese Forscher⁴⁾ darauf eine sichere Grundlage für die Synthese des Vitamin A geschaffen.

Vorzwei Jahren haben wir⁵⁾ ausgehend vom Aldehyd $C_{14}H_{22}O$ (III) die Synthese und nachher die Reinigung des Vitamin A-Methyläthers (IV) durchgeführt. Diese Synthese kann schematisch durch die Art des Aufbaues der Kohlenstoffkette durch die Zahlen $C_{13} \rightarrow C_{14} \rightarrow C_{20}$ ausgedrückt werden, indem zuerst β -Jonon $C_{13}H_{20}O$ (II) in den Aldehyd $C_{14}H_{22}O$ (III) übergeführt und dieser mit dem Methyläther einer 6-gliedrigen Kohlenstoffkette, dem 1-Methoxy-3-methyl-pentenin, verknüpft wird.

II β -Jonon $C_{13}H_{20}O$ III β -Aldehyd $C_{14}H_{22}O$ IV Vitamin A-Methyläther $C_{21}H_{32}O$

Der Vitamin A-Methyläther ist biologisch voll wirksam und besitzt sehr gute Stabilitätseigenschaften. Die Darstellung unreiner Präparate des Vitamin A-Methyläthers wurde einige Monate später auch von *N. A. Milas*⁶⁾ beschrieben. Kurze Zeit darauf veröffentlichten die holländischen Chemiker *J. F. Arens* und *D. A. van Dorp*⁷⁾ von „Organon“ die Synthese der „Vitamin A-Säure“, die ebenfalls bio-

¹⁾ *R. Kuhn* und *C. Morris*, *B.* **70**, 853 (1937).

²⁾ *P. Karrer* und *A. Ruegger*, *Helv.* **23**, 284 (1940); *I. M. Heilbron* und Mitarbeiter, *Soc.* **1942**, 727; *H. Sobotka* und *E. Bloch*, *Chem. Reviews*, **34**, 452 (1944).

³⁾ *I. M. Heilbron* und Mitarbeiter, *Soc.* **1942**, 727.

⁴⁾ *I. M. Heilbron* und Mitarbeiter, *Soc.* **1942**, 727; **1943**, 261; **1944**, 134; **1945**, 77; **1946**, 27, 500.

⁵⁾ *O. Isler*, *W. Huber*, *A. Ronco* und *M. Kofler*, *Exper.* **2**, 31 (1946); Festschrift *Emil Borell*, Basel **1946**, S. 31.

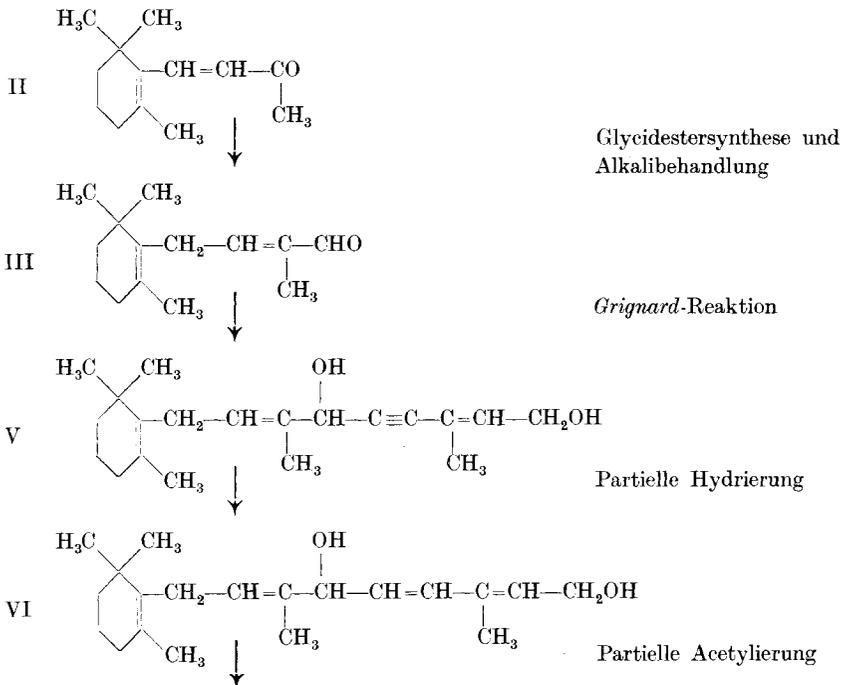
⁶⁾ *N. A. Milas*, *Science* **103**, 581 (1946).

⁷⁾ *J. F. Arens* und *D. A. van Dorp*, *Nature* **157**, 190 (1946); *R.* **65**, 338 (1946). Die Vitamin A-Säure wurde ungefähr gleichzeitig von *P. Karrer* und Mitarbeiter synthetisiert, *Helv.* **29**, 704 (1946).

logisch wirksam ist. Der ganz andersartige Syntheseverlauf kann schematisch durch den Aufbau der Kohlenstoffkette von $C_{13} \rightarrow C_{17} \rightarrow C_{18} \rightarrow C_{20}$ charakterisiert werden. Seither versuchten die Vitamin A-Bearbeiter von „Roche“ und die Chemiker von „Organon“ auf den vorher beschrittenen Wegen auch den Vitamin A-Alkohol darzustellen. Aus beiden Arbeitsgruppen wurde am Internationalen Kongress für reine und angewandte Chemie in London in einer Aussprache über das Vitamin A am 22. 7. 1947¹⁾, die auf verschiedenen Wegen erzielte Synthese gemeldet. *J. F. Arens* und *D. A. van Dorp*²⁾ haben nach dem früheren Aufbauprinzip der Kohlenstoffkette $C_{13} \rightarrow C_{17} \rightarrow C_{18} \rightarrow C_{20}$ den Vitamin A-Aldehyd synthetisiert. Daraus erhielten sie durch Reduktion und nach Chromatographie ein Präparat, das 35% Vitamin A-Alkohol enthält.

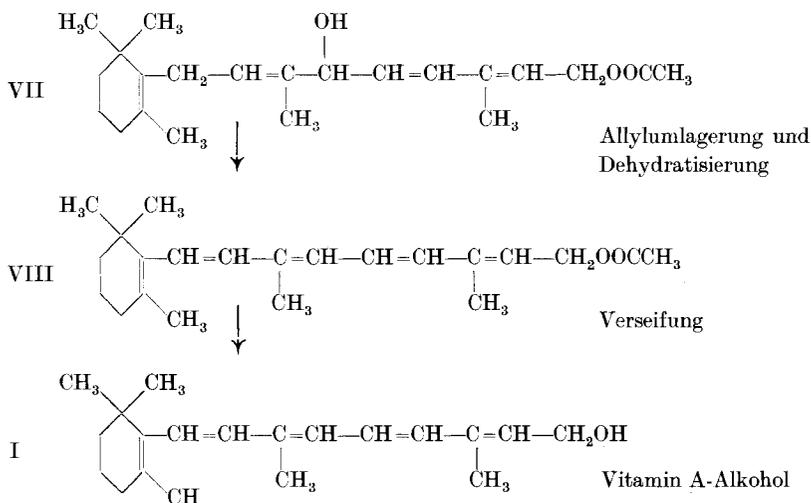
Die von uns realisierte Synthese des Vitamin A-Alkohols verläuft nach dem Aufbauprinzip der früher beschriebenen Darstellung des Vitamin A-Methyläthers. Die nachfolgende Formeltabelle gibt eine Übersicht über unser Verfahren. Die einzelnen Stufen werden anschliessend eingehender beschrieben. Zum Schluss wird die Reinigung und die Identifizierung des Syntheseproduktes dargelegt.

Synthese des Vitamin A-Alkohols. ($C_{13} \rightarrow C_{14} \rightarrow C_{20}$)



¹⁾ Nature, **160**, 247 (1947).

²⁾ *J. F. Arens* und *D. A. van Dorp*, Nature **160**, 189 (1947).

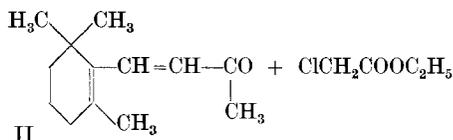


β -Jonon (II) wird durch Glycidestersynthese und Alkalibehandlung in den β -Aldehyd $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$ (III) übergeführt. Dieser wird darauf durch eine *Grignard*-Reaktion mit dem 1-Oxy-3-methyl-pentenin $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}$ (XII) verknüpft. Das erhaltene Kondensationsprodukt $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (V) enthält im Kohlenstoffgerüst des Vitamin A drei Doppelbindungen und eine Dreifachbindung. Durch partielle Hydrierung wird ein Mol Wasserstoff an die Dreifachbindung angelagert (VI). Das Diol $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (VI) wird durch partielle Acetylierung an der endständigen Hydroxylgruppe verestert. Das Oxy-acetat VII enthält vier Doppelbindungen, von denen nur zwei zueinander konjugiert sind. Durch Allyllagerung und Einführung einer neuen Doppelbindung durch Dehydratisierung wird darauf das System der fünf zueinander konjugierten Doppelbindungen erzeugt. Das Zwischenprodukt VIII entspricht dem Vitamin A-Acetat. Es ist biologisch voll wirksam. Daraus wird schliesslich durch alkalische Verseifung der Vitamin A-Alkohol (I) dargestellt.

Die einzelnen Reaktionsstufen verlaufen wie folgt:

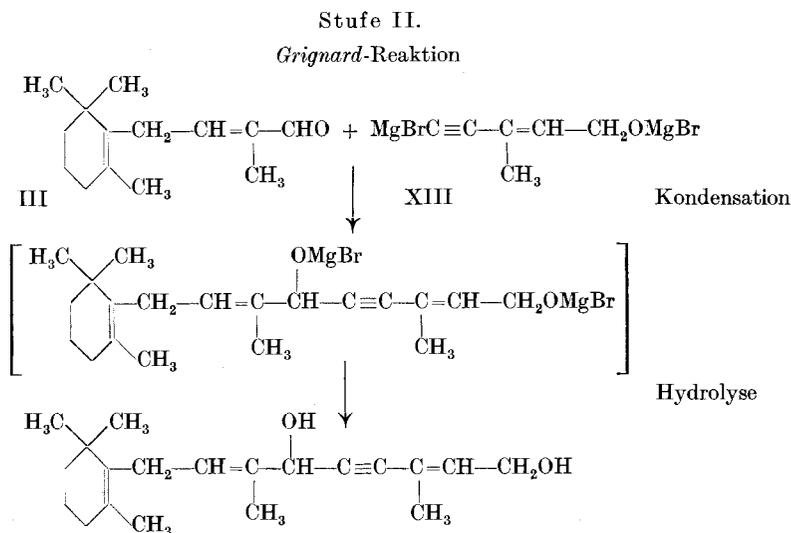
Stufe I.

Darstellung des Aldehyds $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$ aus β -Jonon.



Kondensation mit Alkalialkoholat

Das Produkt der Kondensation von Acetylen (IX) und Methylvinyl-keton (X) mit Natrium in flüssigem Ammoniak, das 3-Oxy-3-methyl-pentenin XI¹⁾, wird in bekannter Weise²⁾ durch Einwirkung von verdünnter Schwefelsäure einer Allylumlagerung unterworfen, wobei die Doppelbindung in Konjugation zur Dreifachbindung tritt und die tertiäre Hydroxylgruppe aus der 3-Stellung in die 1-Stellung wandert. Durch Kochen mit 2 Mol Äthylmagnesiumbromid wird diese Verbindung in eine Di-magnesiumbromidverbindung (XIII) verwandelt, in der die endständige Hydroxylgruppe geschützt und das Kohlenstoffatom am anderen Ende kondensationsfähig ist. Die so nach *Grignard* aufgebaute Seitenkette (XIII) wird nun in üblicher Weise in Ätherlösung mit dem C₁₄-Aldehyd (III) kondensiert und darauf unter schonenden Bedingungen hydrolysiert:



V 1,6-Dioxy-3,7-dimethyl-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonadien-(2,7)-in-(4)

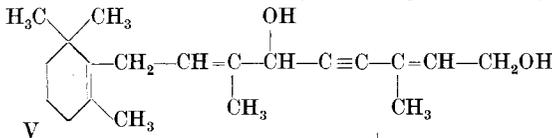
Das Kondensationsprodukt (V) wird zur Reinigung aus Petrolätherlösung mit 75-proz. wässrigem Methylalkohol ausgezogen.

Die partielle Hydrierung gelingt durch Einführung von 1 Mol Wasserstoff. Dabei arbeitet man zweckmässig in methylalkoholischer Lösung mit teilweise deaktivierter Palladiumkohle. Auf das Produkt der Partialhydrierung lässt man nun in Pyridinlösung bei Raumtemperatur 1 Mol Acetylchlorid einwirken, wobei nur die endständige primäre Hydroxylgruppe verestert wird. Die Reaktionsstufen III und IV können auch in umgekehrter Folge ausgeführt werden.

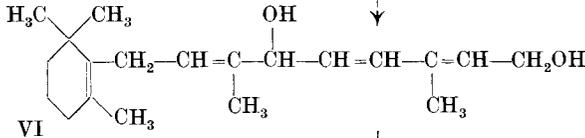
¹⁾ G. F. Hennion und D. J. Lieb, Am. Soc. **66**, 1289 (1944); I. M. Heilbron und Mitarbeiter, Soc. **1945**, 93.

²⁾ I. M. Heilbron und Mitarbeiter, Soc. **1945**, 93.

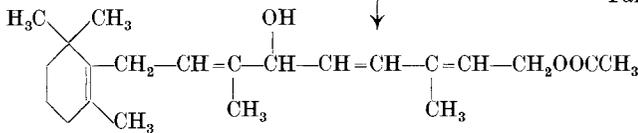
Stufen III und IV.
Partielle Hydrierung und Acetylierung.



Partielle Hydrierung



Partielle Acetylierung



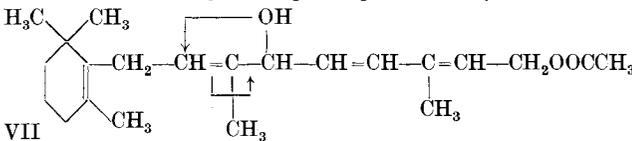
VII 1-Acetoxy-3,7-dimethyl-6-oxy-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonatrien-(2,4,7)

Die Zwischenprodukte VI und VII werden ohne Reinigung weiter verarbeitet. Die Verbindung VII wird nun zwecks Bewirkung der Allylumlagerung und zur Dehydratisierung mit einer geringen Menge Jod in Petroläther vom Sdp. 80—110° gekocht.

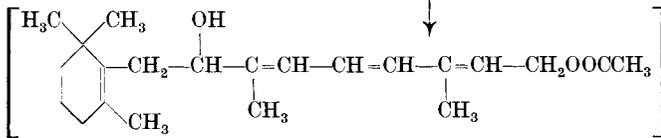
Dabei wandert die 6-ständige Hydroxylgruppe in die 8-Stellung und die 7-ständige Doppelbindung in die 6-Stellung. Unter den angewandten Reaktionsbedingungen wird darauf die in die 8-Stellung gewanderte Hydroxylgruppe unter Bildung einer weiteren Doppelbindung zusammen mit einem 9-ständigen Wasserstoffatom abgespalten. Damit entsteht die Kette von 5 konjugierten Doppelbindungen.

Stufe V.

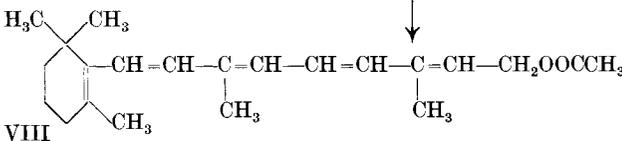
Allylumlagerung und Dehydratisierung.



Allylumlagerung



Dehydratisierung



Vitamin A-Acetat

Verseifung

I Vitamin A-Alkohol

Die mittelst Jod gewonnenen Rohprodukte besitzen auf Grund der Ultraviolettabsorptionsmessung und der *Carr-Price*-Bestimmung einen Gehalt von 25—35% Vitamin A-Acetat. Durch milde Verseifung mit methylalkoholischer Kalilauge entstehen daraus Produkte mit entsprechendem Gehalt an Vitamin A-Alkohol. Diese Präparate wurden von *R. Jürgens* und *H. Pfaltz* im pharmakologischen Institut der *F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G.* biologisch ausgewertet. Dabei wurde gefunden, dass die Wachstumswirkung ungefähr der physikochemischen Auswertung entspricht: Die erhaltenen Rohprodukte sind ohne besondere Reinigungsmassnahmen von gleicher biologischer Wirksamkeit wie die im Handel erhältlichen Vitamin A-Hochkonzentrate, die durch Molekulardestillation aus Tranen gewonnen werden (ca. 1 Mill. i. E./g).

Zur Reindarstellung des Vitamin A-Alkohols wurde 25-proz. Vitamin A-Acetat im Durchlaufchromatogramm an einer Aluminiumoxydsäule gereinigt. Die beste Fraktion, die 50% Vitamin A-Acetat enthielt, wurde verseift und darauf in Pyridinlösung einerseits mit Anthrachinon- β -carbonsäurechlorid und andererseits mit β -Naphthoesäurechlorid verestert. Die gebildeten Ester wurden wieder an Aluminiumoxydsäulen im Durchlaufchromatogramm gereinigt. Die Hauptfraktionen krystallisierten darauf beim Stehen im Eisschrank. Sie wurden bis zur Schmelzpunkt Konstanz umkrystallisiert und dann verseift. Der so erhaltene Vitamin A-Alkohol krystallisiert aus 5 Raumteilen Äthylformiat bei -30° in Prismen vom Smp. $60-62^{\circ}$.

Tabelle I.

Identitätsvergleich von synthetischem und natürlichem Vitamin A.

		F. P.	Misch- probe	U.V.-Spektrum		<i>Carr-Price</i>	
				max. 328 $m\mu$ E 1% 1 cm	min. 260 $m\mu$ E 1% 1 cm	<i>Pulfrich</i> S 61 E 1% 1 cm	<i>Pulfrich</i> S 57 E 1% 1 cm
Vitamin A-Alkohol	synth.	60-62	60-63 $^{\circ}$	1720	180	3660	1830
	nat.	62-64		1680	180	3685	1770
Anthrachinon- β -carbonsäure-ester	synth.	122-123 $^{\circ}$	122-123 $^{\circ}$	1080		1600	1350
	nat.	122-123 $^{\circ}$		1120		1620	1300
β -Naphthoesäure-ester	synth.	74-75 $^{\circ}$	74-75 $^{\circ}$	1210	220	2320	1480
	nat.	74-75 $^{\circ}$		1210	220	2320	1425
p-Phenylazobenzoesäure-ester	synth.	79-80 $^{\circ}$	79-80 $^{\circ}$	1650	200	1620	1285
	nat.	79-80 $^{\circ}$		1550	200	1620	1265

Zum Vergleich mit den reinen synthetischen Verbindungen stand uns ein natürlicher krystallisierter Vitamin A-Alkohol der „Distillation Products Inc.“, Rochester, zur Verfügung. Die Identität der

beiden Substanzen wurde bewiesen durch den Schmelzpunkt der Mischprobe und durch den Vergleich der *Carr-Price*-Bestimmung und der Ultraviolettabsorptionsspektren der analysenreinen Anthrachinon- β -carbonsäure-ester, der β -Naphthoesäure-ester und der p-Phenyl-azobenzooesäure-ester (Tabelle I).

H. Waldmann bestätigt die Gleichheit der Derivate auf Grund kristallographischer Untersuchungen (Tafel I).

Figuren 1 und 2 zeigen die Ultraviolettabsorptionsspektren von synthetischem und natürlichem Vitamin A-Alkohol sowie deren β -Naphthoesäure-ester, Anthrachinon- β -carbonsäure-ester und p-Phenyl-azobenzooesäure-ester. Fig. 3 zeigt die Ultraviolettabsorptionsspektren der Kohlenwasserstoffe Anhydrovitamin A und Iso-anhydrovitamin A, die durch Einwirkung von alkoholischer Salzsäure aus synthetischem Vitamin A-Alkohol dargestellt wurden.

Bei der biologischen Auswertung, über die von R. Jürgens und H. Pfaltz später ausführlich berichtet wird, zeigte sich das synthetische Vitamin A, welches in Form des Anthrachinon- β -carbonsäure-esters und des p-Phenyl-azobenzooesäure-esters geprüft wurde, in äquimolekularen Dosen gleich wirksam wie β -Carotin.

Tabelle II.

Biologischer Vergleich von synthetischem Vitamin A mit natürlichem Vitamin A.

Präparat	tägl. Dosis	Anzahl Ratten	durchschnittl. Gewichtszunahme in 21 Tagen	Wirksamkeit
β -Carotin	1,02 γ	20	36,5	1,7 i. E.
	1,44 γ	20	42,0	2,4 i. E.
	1,80 γ	20	45,5	3,0 i. E.
synthetischer Anthrachinon- β -carbonsäureester	1,09 γ	10	37	1,85 i. E.
	2,18 γ	10	46,3	> 3,0 i. E.
synthetischer p-Phenylazo-benzooesäureester	1,3 γ	10	51,5	> 3,0 i. E.
	1,6 γ	10	51,4	> 3,0 i. E.

Prof. E. Brandenberger von der Eidg. Techn. Hochschule und Dr. E. Ganz vom Physikalischen Institut der Universität Basel hatten die grosse Freundlichkeit, für uns *Debye-Scherrer*-Diagramme resp. Ultrarotabsorptionsspektren ausgewählter Derivate aufzunehmen. In Fig. 4 und 5 sind die Ultrarotspektren von synthetischem und natürlichem Vitamin A-Alkohol sowie deren β -Naphthoesäure-ester abgebildet. Die Absorptionskurven zeigen völlig gleichen Verlauf.

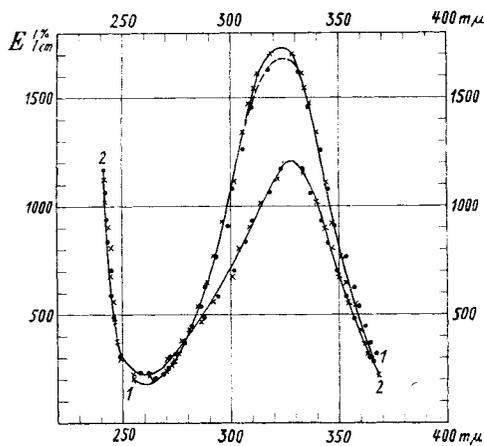


Fig. 1.

- 1: Vitamin A-Alkohol
 2: β -Naphthoesäure-ester
 × synth. Vit. · nat. Vit.

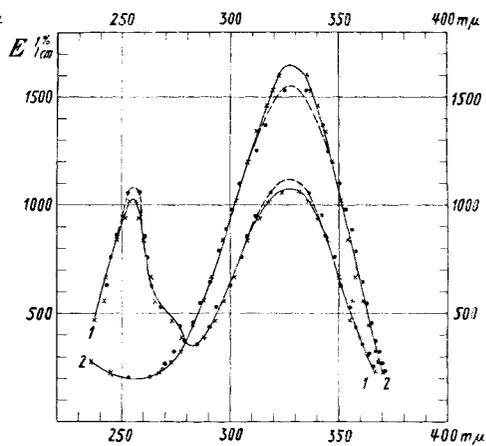


Fig. 2.

- 1: Anthrachinon- β -carbonsäure-ester
 2: p-Phenyl-azobenzoensäure-ester
 × synth. Vit. · nat. Vit.

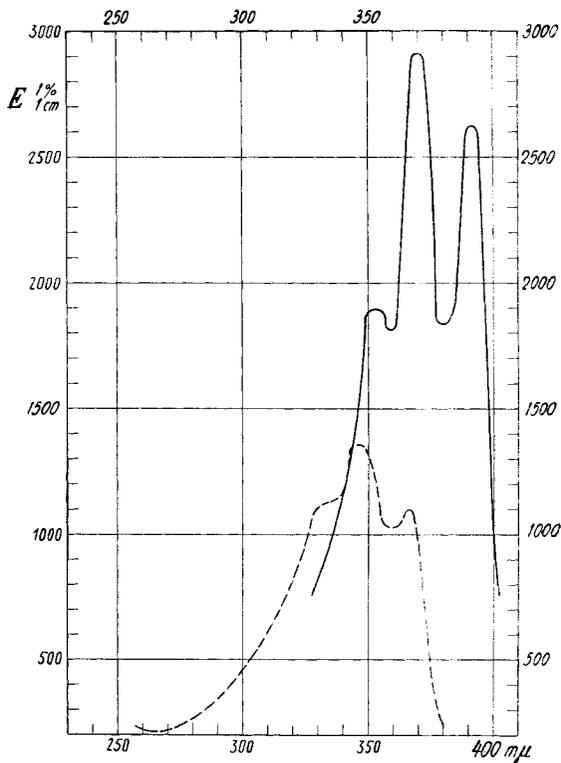


Fig. 3.

- Iso-anhydro-Vitamin A ——— Anhydro-Vitamin A.

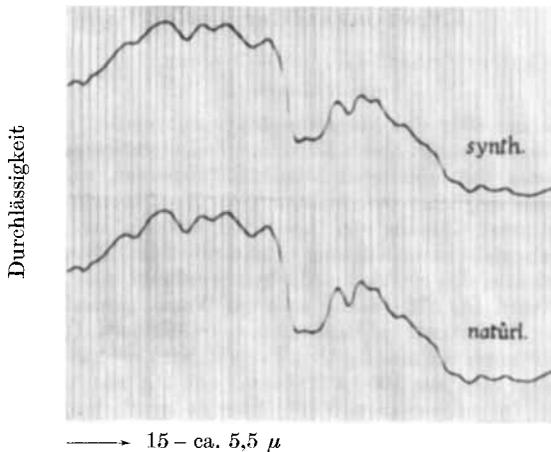


Fig. 4.

Ultrarotspektrum von Vitamin A-Alkohol.

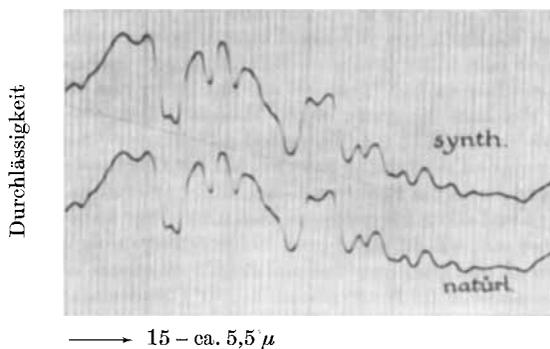


Fig. 5.

Ultrarotspektrum der β -Naphthoesäure-ester.

Auch die Röntgenogramme der synthetischen und natürlichen Anthrachinon- β -carbonsäure-ester und der β -Naphthoesäure-ester stimmen unter sich in jeder Einzelheit überein. Auf Grund all dieser Befunde kann an der Identität von synthetischem und natürlichem krystallisierten Vitamin A nicht gezweifelt werden.

Aus Fischeleberölen wurde kürzlich von *C. D. Robeson* und *I. G. Baxter*¹⁾ eine stereoisomere Form des Vitamin A, nämlich das Neovitamin A, isoliert. Theoretisch wurde von *L. Pauling*²⁾ und *L. Zechmeister*³⁾ abgeleitet, dass 4 Raumformen der Vitamin A-Molekel möglich sein sollen. Nach dem Beweis der Identität unseres gereinigten Syntheseproduktes mit natürlichem Vitamin A-Alkohol bleibt die Möglichkeit offen, dass aus den Mutterlaugen geringe Mengen der stereoisomeren Formen gewonnen werden können.

¹⁾ *C. D. Robeson* und *I. G. Baxter*, Am. Soc. **69**, 136 (1947).

²⁾ *L. Pauling*, Chem. organischer Naturstoffe, **3**, 203 (1939).

³⁾ *L. Zechmeister*, Chem. Reviews, **34**, 267 (1944).

Experimenteller Teil¹⁾.

4-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-2-methyl-buten-(2)-al-(1) (III)
(mit *H. Lindlar*).

100 g β -Jonon und 80 g Chloressigsäure-äthylester werden zusammen bei -10° Innentemperatur intensiv gerührt. Unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss werden 40 g pulverisiertes, trockenes Natriumäthylat allmählich zugesetzt, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches möglichst tief gehalten wird. Nach beendetem Eintragen rührt man noch 4 Stunden unter Kühlung und fügt hierauf 300 cm³ einer 15-proz. methanolischen Natronlauge ebenfalls unter Kühlung zu und rührt die Lösung weitere 2 Stunden bei ca. $+5^{\circ}$. Zur Isolierung des gebildeten Aldehyds verdünnt man mit 500 cm³ Wasser und extrahiert mit Äther. Die Ätherlösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert. Die Fraktion, welche zwischen 100 und 120^o unter 0,2 mm Hg-Druck siedet, wird redestilliert und man erhält 86 g Aldehyd mit einem Sdp. von 100–102^o bei 0,5 mm Hg. Die Ausbeute bezogen auf β -Jonon beträgt 80%. Die so gewonnene Verbindung ist identisch mit den reinsten Präparaten des früher beschriebenen Aldehyds²⁾.

1,6-Dioxy-3,7-dimethyl-9-[2',6',6'-trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-nonadien-(2,7)-in-(4) (V).

Aus 22 g Magnesiumspänen, 110 g Äthylbromid und 200 cm³ abs. Äther stellt man unter Eiskühlung und Einleiten von Stickstoff eine Äthylmagnesiumbromidlösung her. Zu dieser Lösung tropft man unter kräftigem Rühren innert einer halben Stunde 39,6 g 1-Oxy-3-methyl-penten-(2)-in-(4)³⁾ (XII) in 100 cm³ abs. Äther und erhitzt hierauf 3 Stunden unter Rückfluss. Man lässt die graue, breiige Masse erkalten, tropft im Verlaufe einer halben Stunde unter Eiskühlung 72 g 4-[Trimethyl-cyclohexenyl]-2-methyl-butenal (III) in 100 cm³ abs. Äther zu und erhitzt 2½ Stunden bei 60^o Ölbadtemperatur unter Rückfluss. Nach dem Erkalten wird die Reaktionslösung unter Rühren zu einer Mischung von 80 g Ammoniumchlorid und 500 g Eis gegossen. Man nimmt das so hydrolysierte Kondensationsprodukt in Äther auf, wäscht mit 5-proz. Schwefelsäure und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat, verdampft das Lösungsmittel und destilliert zuletzt das nicht in Reaktion getretene Oxy-methyl-pentenin im Hochvakuum bei 80^o Ölbadtemperatur ab. Zur Reinigung wird das Rohprodukt in 750 cm³ Petroläther (30–60^o) gelöst, 4mal mit total 1 Liter 75-proz. wässrigem Methylalkohol ausgezogen, wobei die Auszüge nochmals mit Petroläther gewaschen werden. Die hellgelben Methanolauszüge enthalten das reine Kondensationsprodukt; im Petroläther verbleiben dunkel gefärbte Wasserabspaltungsprodukte. Die vereinigten Methanolauszüge werden mit Wasser versetzt und mit Petroläther (30–60^o) extrahiert. Nach dem Waschen der Petrolätherlösung mit Wasser und Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 85 g reines 1,6-Dioxy-3,7-dimethyl-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonadien-in (V). Die Ausbeute, auf den Aldehyd bezogen, beträgt 81%. Es ist ein gelbes, sehr zähes Öl, das im U. V.-Absorptionsspektrum nur Endabsorption zeigt.

Zur Analyse wurde die Substanz 4 Stunden im Hochvakuum auf 80^o erhitzt.

$$d_4^{27} = 0,9984; \quad n_D^{22} = 1,5344$$

M_D für $C_{20}H_{30}O_2$ $\left[\frac{2}{3} \right]$ Ber. 92,0 Gef. 93,8 $EM_D = +1,8$

$C_{20}H_{30}O_2$ Ber. C 79,41 H 10,00 akt. H 0,66%

Gef. „ 79,09 „ 10,34 „ „ 0,67%

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und somit korrigiert.

²⁾ *S. Ishikawa* und *T. Matsuwara*, *C.* **1937**, II 3452; *I. M. Heilbron* und Mitarbeiter, *Soc.*, **1942**, 727; **1946**, 502.

³⁾ *J. Cymerman*, *I. M. Heilbron* und *E. R. H. Jones*, *Soc.* **1945**, 90.

1,6-Dioxy-3,7-dimethyl-9-[2',6',6'-trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-nonatrien-(2,4,7) (VI).

35,2 g 1,6-Dioxy-3,7-dimethyl-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonadien-in (V) werden in 175 cm³ Methanol mittels 3,5 g 4-proz. Palladiumkohle, an die vor Gebrauch Chinolin adsorbiert wurde, hydriert. Nach Aufnahme von 1,05 Mol Wasserstoff (3,1 Liter H₂, 740 mm Hg, 25°) wird die Hydrierung unterbrochen, die Kohle abgenutzt und das Filtrat mit Wasser versetzt. Man nimmt in Petroläther (30–60°) auf und wäscht die Petrolätherlösung mit 1-n. Schwefelsäure, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel. Man erhält 34,2 g 1,6-Dioxy-3,7-dimethyl-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonatrien-(2,4,7) (VI) als hellgelbes, zähflüssiges Öl. Ausbeute: 97%. Die Verbindung zeigt im U. V. Absorptionsspektrum nur Endabsorption. Zur Analyse wurden 200 mg Substanz im Hochvakuum bei 190° Ölbadtemperatur destilliert.

$$d_4^{25} = 0,9785; \quad n_D^{23} = 1,5220$$

M _D für C ₂₀ H ₃₂ O ₂	Ber. 93,5	Gef. 94,8	EM _D = +1,3
C ₂₀ H ₃₂ O ₂	Ber. C 78,88	H 10,60	akt. H 0,66%
	Gef. „ 78,65	„ 10,73	„ „ 0,67%

1-Acetoxy-3,7-dimethyl-6-oxy-9-[2',6',6'-trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-nonatrien-(2,4,7) (VII).

34,0 g 1,6-Dioxy-3,7-dimethyl-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonatrien-(2,4,7) (VI) werden in 170 cm³ abs. Benzol und 170 cm³ trockenem Pyridin gelöst. Unter Eiskühlung und Rühren tropft man innert 15 Minuten unter Feuchtigkeitsausschluss 10,1 g Acetylchlorid (1,15 Mol) in 170 cm³ abs. Benzol zu. Man rührt über Nacht bei Zimmertemperatur, versetzt hierauf mit Eis, wäscht die Benzollösung mit verd. Schwefelsäure, mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man erhält als Rückstand 38 g reines 1-Acetoxy-3,7-dimethyl-6-oxy-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonatrien-(2,4,7) (VII). Ausbeute: 98%. Die Verbindung ist ein gelbes, viskoses Öl, das im U. V. Absorptionsspektrum nur Endabsorption zeigt.

Zur Analyse wurde eine kleine Probe im Hochvakuum bei 180° Ölbadtemperatur destilliert.

$$d_4^{24} = 0,9965; \quad n_D^{21} = 1,5140$$

M _D für C ₂₂ H ₃₄ O ₃	Ber. 102,9	Gef. 104,5	EM _D = +1,6
C ₂₂ H ₃₄ O ₃	Ber. C 76,24	H 9,90	akt. H 0,29
	Gef. „ 76,42	„ 10,05	„ „ 0,29
			CH ₃ CO 12,4%
			„ 11,8%

Bildung des Vitamin A-Acetates (VIII).

20 g 1-Acetoxy-3,7-dimethyl-6-oxy-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonatrien-(2,4,7) (VII) werden in 350 cm³ Petroläther (Sdp. 80–110°) gelöst, zur Stabilisierung mit 200 mg *d*, *l*- α -Tocopherol versetzt und unter Rühren und Einleiten von Stickstoff in einem Ölbad zum Sieden erhitzt. Man tropft nun innert 5 Minuten eine Lösung von 200 mg Jod in 50 cm³ Petroläther (Sdp. 80–110°) hinzu und kocht 15 Minuten unter Rückfluss. Man kühlt ab, verdünnt mit Petroläther (80–110°) und wäscht die Petrolätherlösung einmal mit 2-proz. Natriumthiosulfatlösung, 5mal mit 95-proz. wässrigem Methylalkohol und 3mal mit Wasser, wobei alle Waschlösungen noch 2mal mit Petroläther ausgeschüttelt werden. Die Methylalkoholauszüge enthalten unverändertes Ausgangsmaterial. Die vereinigten Petrolätherauszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum im Stickstoffstrom eingedampft. Man erhält 14 g eines gelbbraunen Öles, das im U. V. Absorptionsspektrum ein ausgeprägtes Maximum bei 325–328 m μ aufweist. Der Gehalt an Vitamin A-Acetat beträgt nach der quantitativen *Carr-Price*-Messung und der U. V. Absorptionsspektromessung 25–35%. n_D^{20} ca. 1,55.

Vitamin A-Alkohol aus Vitamin A-Anthrachinon- β -carbonsäure-ester.

1,0 g Anthrachinon- β -carbonsäure-ester vom Smp. 122–123° wurde mit 20 cm³ 2-n. alkoholischer Kalilauge in einer Stickstoffatmosphäre 7 Minuten bei 50° verseift. Es wurde vom ausgeschiedenen Kaliumsalz der Anthrachinon- β -carbonsäure abfiltriert, mit Wasser verdünnt und mit Petroläther (Sdp. 25–35°) extrahiert. Die Petrolätherlösung wurde hierauf mehrmals mit 0,5-n. Kalilauge und mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 500 mg eines gelb gefärbten, viskosen Öles vom $n_D^{26} = 1,6280$. Dieses wurde mit 2,5 cm³ gereinigtem Äthylformiat versetzt, in ein Kältebad von –35° gestellt und mit einer Spur von natürlichem Vitamin A-Alkohol geimpft. Nach 12-stündigem Stehen bei –30° krystallisierte der Vitamin A-Alkohol in gelben, zu Büscheln vereinigten Spiessen aus. Durch Absaugen der Mutterlauge bei –30° erhielt man 200 mg Krystalle vom Smp. 59–61°. Nach 3-maligem Umlösen aus der 5-fachen Menge Äthylformiat krystallisierte der Vitamin A-Alkohol in hellgelben Prismen vom Smp. 60–62°, die mit natürlichem Vitamin A-Alkohol keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

U. V. Absorptionsmessung: 325 m μ (Max.)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1720$
260 m μ (Min.)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 180$
Carr-Price-Messung: (Pulfrich S 61)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 3660$
(Pulfrich S 57)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1830$

Vitamin A- β -Naphthoat¹⁾.

Zu der Lösung von 4,5 g eines 50-proz. Vitamin A-Alkoholkonzentrates in 25 cm³ Äthylenchlorid und 5 cm³ Pyridin wurde in kleinen Portionen bei 25° eine Lösung von 3 g β -Naphthoylchlorid²⁾ in 25 cm³ Äthylenchlorid gegeben. Die Lösung wurde 4 Stunden im Dunkeln stehen gelassen, dann in 100 cm³ 0,5-n. eiskalte Schwefelsäure gegossen und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde nochmals mit Schwefelsäure, dann mit 10-proz. Kaliumcarbonatlösung, mit 0,5-n. Kalilauge und schliesslich mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdampfen des Äthers verblieben 7 g eines rotbraunen, zähen Öles. Zum Entfernen nicht veresteter Anteile wurde der Rückstand in 200 cm³ Petroläther (30–60°) aufgenommen, vom Ungelösten abfiltriert und 6mal mit 95-proz. wässrigem Methylalkohol extrahiert. Nach gründlichem Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat wurde die Petrolätherlösung durch eine Säule von 500 g schwach aktivem Aluminiumoxyd filtriert. Die Fraktionen mit rein blauer Carr-Price-Reaktion fing man gesondert auf. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 5 g eines zähen, gelben Öles, das in 100 cm³ abs. Alkohol gelöst und bei –15° 24 Stunden stehen gelassen wurde. Man filtrierte in der Kälte von den ausgeschiedenen Flocken ab, engte im Vakuum auf das halbe Volumen ein, kühlte auf 0° ab und impfte mit einer Spur krystallisiertem Vitamin A- β -Naphthoat, hergestellt aus natürlichem Vitamin A. Nach mehrtägigem Stehen bei 0° krystallisierte das synthetische Vitamin A- β -Naphthoat in gelben Drusen aus. Das Rohprodukt (1,2 g) schmolz unscharf zwischen 68–72°. Nach 3maligem Umkrystallisieren aus abs. Alkohol erhielt man 300 mg schwach gelb gefärbte, glänzende Plättchen, die konstant bei 74–75° schmolzen. Mit einem Vitamin A- β -Naphthoat-Präparat aus natürlichem Vitamin A vom Smp. 74–75° gibt die Substanz keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

$C_{31}H_{36}O_2$	Ber. C 84,50	H 8,24%
	Gef. „ 84,31	„ 8,45%

¹⁾ Vgl. Vitamin A- β -Naphthoat aus nat. Vitamin A, J. G. Baxter und C. D. Robeson, Am. Soc. **64**, 2410 (1942).

²⁾ Organic Syntheses, **21**, 86 (1941).

U. V. Absorptionsmessung: 325–328 $m\mu$ (Max.)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1210$
260 $m\mu$ (Min.)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 220$
<i>Carr-Price</i> -Messung: (<i>Pulfrich</i> S 61)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2320$
(<i>Pulfrich</i> S 57)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1480$

Vitamin A-Alkohol aus Vitamin A- β -Naphthoesäure-ester.

186 mg Vitamin A- β -Naphthoat vom Smp. 74–75° wurden mit 20 cm³ 1-n. methanolischer Kalilauge in Stickstoffatmosphäre 15 Minuten bei 55° verseift. Die klare, schwach gelb gefärbte Lösung wurde nun mit Wasser versetzt und mit Petroläther (Sdp. 25–30°) extrahiert. Die Petrolätherlösung wurde hierauf nochmals mit 0,5-n. Kalilauge und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels erhielt man 117 mg eines hellgelben Öles. Dieses wurde in 0,5 cm³ Äthylformiat gelöst, auf –30° abgekühlt und mit einer Spur eines natürlichen kristallisierten Vitamin A-Alkohol-Präparates gemischt. Über Nacht kristallisierten bei –30° schön ausgeprägte Prismen aus, die durch Absaugen der Mutterlauge bei –30° isoliert wurden. Nach dem Entfernen der anhaftenden Mutterlauge auf einem Hartfilter wurden 6 mg kristallisierter Vitamin A-Alkohol vom Smp. 60–61° erhalten.

Vitamin A-p-Phenylazobenzoat¹⁾ (mit *W. Guex*).

1 g synthetischer, chromatographisch gereinigter 60-proz. Vitamin A-Alkohol wurde in 7 cm³ Äthylchlorid und 1 cm³ Pyridin gelöst und langsam mit einer Lösung von 0,9 g p-Phenylazobenzoylchlorid²⁾ in 7 cm³ Äthylchlorid versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Durch Zusatz von 0,6 cm³ Wasser wurde hierauf überschüssiges Säurechlorid bei 50° verseift. Man goss nach dem Erkalten in 30 cm³ 5-proz. Salzsäure und extrahierte mit Äther. Der Ätherauszug wurde mit 5-proz. Salzsäure, mit 0,5-n. Kalilauge und schliesslich mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in wenig Petroläther gelöst und durch eine mit Wasser desaktivierte Säule von 100 g Aluminiumoxyd filtriert. Die orangerot gefärbten Petroläthereluate wurden vereinigt, auf 2 cm³ eingengt und auf –70° abgekühlt, wobei das Vitamin A-p-Phenylazobenzoat in Form kleiner roter Warzen auskristallisierte. Nach 3maligem Umkristallisieren aus wenig Aceton wurden 100 mg Vitamin A-p-Phenylazobenzoat in orange-gelben Plättchen vom Smp. 79–80° erhalten. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus natürlichem Vitamin A hergestellten p-Phenylazobenzoat vom Smp. 79–80° zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Zur Analyse wurde 40 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

$C_{33}H_{38}O_2N_2$	Ber. C 80,13	H 7,74	N 5,66%
	Gef. „ 79,80	„ 8,05	„ 5,68%

U. V. Absorptionsmessung: 325–328 $m\mu$ (Max.)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1650$
260 $m\mu$ (Min.)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 200$
<i>Carr-Price</i> -Messung: (<i>Pulfrich</i> S 61)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1620$
(<i>Pulfrich</i> S 57)	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1285$

Anhydrovitamin A³⁾.

3 g 50-proz. Vitamin A-Alkohol wurden bei 20° 15 Minuten in 300 cm³ 0,033-n alkoholischer Salzsäure stehen gelassen. Darauf wurde mit Eiswasser verdünnt, mit 0,1-n.

¹⁾ Vgl. Vitamin A-p-Phenylazobenzoat aus natürlichem Vitamin A, *C. D. Robeson* und *J. G. Baxter*, *Am. Soc.* **69**, 139 (1947).

²⁾ *Organic Syntheses* **25**, 87 (1945).

³⁾ Anhydrovitamin A aus natürlichem Vitamin A: *E. M. Shantz* und Mitarbeiter, *Am. Soc.* **65**, 901 (1943).

Natronlauge neutralisiert und mit Petroläther vom Sdp. 25—35° ausgeschüttelt. Die Petrolätherauszüge wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und dann im Durchlaufchromatogramm an zwei Säulen mit schwach aktiviertem Aluminiumoxyd gereinigt, wobei jedesmal ein geringer Vorlauf und ein grosser Nachlauf abgetrennt wurden. Der Rückstand der Hauptfraktion krystallisierte bei -80° aus Petroläther vom Sdp. 25—35° in gelben Drusen. Nach einmaligem Umkrystallisieren schmolz das Präparat bei 70°.

$C_{20}H_{28}$ Ber. C 89,43 H 10,57%
Gef. „ 88,96 „ 10,69%

U. V. Absorptionsmessung: 352 $m\mu$ (Max.) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1900$
370 $m\mu$ (Max.) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2910$
391 $m\mu$ (Max.) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2620$
Carr-Price-Messung: (Pulfrich S 61) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 3750$
(Pulfrich S 57) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1610$

Iso-anhydrovitamin A¹⁾.

1 g 50-proz. Vitamin A-Alkohol wurde bei 20° 12 Stunden in 100 cm^3 0,033-n. alkoholischer Salzsäure stehen gelassen und dann wie das Anhydrovitamin A aufgearbeitet. Beim Durchlaufchromatogramm wurde ein grosser Vorlauf und ein kleiner Nachlauf abgetrennt. Aus der Hauptfraktion wurde ein braunrotes Öl isoliert.

U. V. Absorptionsmessung: ca. 330 $m\mu$ (Infl.) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1100$
347 $m\mu$ (Max.) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1360$
367 $m\mu$ (Max.) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1100$
Carr-Price-Messung: (Pulfrich S 61) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2960$
(Pulfrich S 57) $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1290$

Alle U. V. Absorptionsspektren wurden in 95-proz. Alkohol mit Hilfe der Sektoren-Methode²⁾ aufgenommen. Die Messung aller Carr-Price-Reaktionen erfolgte durch E. Würgler am Pulfrich-Photometer mit den Filtern S 61, bzw. S 57³⁾. Die Mikroanalysen sind unter der Leitung von H. Waldmann ausgeführt worden.

Wissenschaftliche Laboratorien der
F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G., Basel.

¹⁾ Iso-anhydrovitamin A aus natürlichem Vitamin A: E. M. Shantz und Mitarbeiter, Am. Soc. **65**, 901 (1943).

²⁾ H. v. Halban, G. Kortüm und B. Szigei, Z. El. Ch. **42**, 628 (1936).

³⁾ P. B. Müller, Helv. **30**, 1172 (1947).