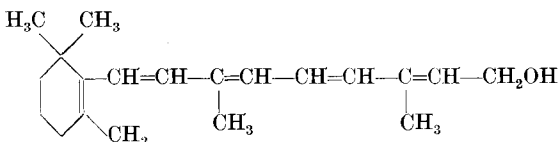


### 63. Über die Ester und Äther des synthetischen Vitamins A<sup>1)</sup>

von O. Isler, A. Ronco, W. Guex, N. C. Hindley, W. Huber, K. Dialer und M. Kofler.

(I. II. 49.)

Die Grundlage zur Erforschung und zur Synthese des Vitamins A haben *P. Karrer*<sup>2)</sup> und *I. M. Heilbron*<sup>3)</sup> geschaffen. Diese Forscher stellten 1931 und 1932 aus hochgereinigten Vitamin-A-Alkoholpräparaten die ersten öligen Ester, nämlich das Acetat<sup>4)</sup> und das Benzoat<sup>5)</sup> dar. *P. Karrer*<sup>6)</sup> hat schon 1931 für das Vitamin A die nachfolgende Strukturformel bewiesen:



Die Darstellung von krystallisierten Vitamin-A-Verbindungen erfolgte mehrere Jahre nach der Aufklärung der Konstitution.

1935 charakterisierte *S. Hamano*<sup>7)</sup> das Vitamin A durch das  $\beta$ -Naphthoat und den Anthrachinon- $\beta$ -carbonsäureester. 1940 konnten *Baxter* und *Robeson*<sup>8)</sup> erstmals aus Leberölen krystallisiertes Vitamin-A-Palmitat und krystallisiertes Vitamin-A-Alkohol herstellen. 1942 beschrieben die gleichen Autoren<sup>9)</sup> das krystallisierte Acetat und das Succinat. Aus krystallisiertem Vitamin-A-Alkohol haben 1947 *Hanze* und Mitarbeiter<sup>10)</sup> reinen Vitamin-A-Methyläther gewinnen können. 1946, 1947 und 1948 beschrieb *N. Milas*<sup>11)</sup> unreine Vitamin-A-Äther, die er auf synthetischem Wege darstellte.

Wir haben 1946 in der *Experientia*<sup>12)</sup> und in der *Emil-Barell-Festschrift*<sup>13)</sup> über die Synthese des Vitamin-A-Methyläthers be-

<sup>1)</sup> Vortrag, gehalten am 5. September 1948 vor der Schweiz. Chem. Gesellschaft in St. Gallen.

<sup>2)</sup> *P. Karrer* und Mitarbeiter, *Helv.* **14**, 1036, 1431 (1931); **16**, 625 (1933).

<sup>3)</sup> *I. M. Heilbron* und Mitarbeiter, *Biochem. J.* **26**, 1178, 1194 (1932). *I. M. Heilbron*, *Soc.* **1948**, 386.

<sup>4)</sup> *P. Karrer* und Mitarbeiter, *Helv.* **14**, 1431 (1931).

<sup>5)</sup> *I. M. Heilbron* und Mitarbeiter, *Biochem. J.* **26**, 1189 (1932).

<sup>6)</sup> *P. Karrer*, *R. Morf* und *K. Schöpp*, *Helv.* **14**, 1431 (1931).

<sup>7)</sup> *S. Hamano*, *Sci. Pap. Inst. physic. chem. Res.* **28**, 69–73. *C.* **1936**, I, 2383.

<sup>8)</sup> *J. G. Baxter* und *C. D. Robeson*, *Science* **92**, 203 (1940).

<sup>9)</sup> *J. G. Baxter* und *C. D. Robeson*, *Am. Soc.* **64**, 2407 (1942).

<sup>10)</sup> *A. R. Hanze* und Mitarbeiter, *Am. Soc.* **68**, 1389 (1946); **70**, 1253 (1948).

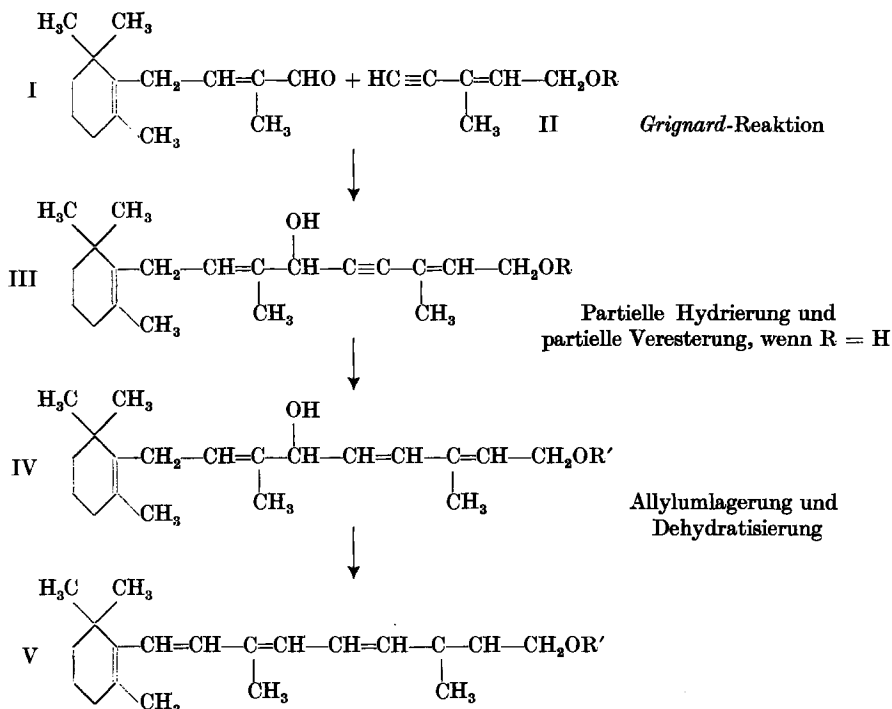
<sup>11)</sup> *N. Milas*, *Science* **103**, 581, vom 10. 5. 1946; *Vitamins and Hormones* **5**, 1 (1947). *N. Milas* und Mitarbeiter, *Am. Soc.* **70**, 1597 (1948).

<sup>12)</sup> *O. Isler*, *M. Kofler*, *W. Huber* und *A. Ronco*, *Exper.* **2**, 31, vom 15. 1. 1946.

<sup>13)</sup> *O. Isler*, *W. Huber*, *A. Ronco* und *M. Kofler*, *Festschrift Emil Barell*, Basel **1946**, S. 31.

richtet. 1947 referierten wir an der Jahrestagung der Schweiz. Naturforschenden Gesellschaft in Genf über die nach dem gleichen Aufbauprinzip gelungene Synthese des Vitamin A<sup>1)</sup>. Dabei haben wir die Identität unserer synthetischen Krystallisate mit reinstem Vitamin A aus natürlichen Materialien dargelegt<sup>2)</sup>.

Nach dem früher dargelegten Aufbauprinzip<sup>3-5)</sup> haben wir weitere Ester und Äther des Vitamins A synthetisiert. Ihre Darstellung soll an Hand des folgenden allgemeinen Formelschemas resümiert werden.



Estersynthesen: R = H, R' = Acetyl, Butyryl, Benzoyl und Palmitoyl.

Äthersynthesen: R und R' = Methyl, Butyl, Phenyl.

Die Ausgangsprodukte werden wie folgt dargestellt: Der Aldehyd C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O (I) entsteht aus  $\beta$ -Jonon durch Glycidestersynthese und Alkalibehandlung. Die Seitenkette mit den restlichen 6 Kohlenstoff-

<sup>1)</sup> O. Ister, W. Huber, A. Ronco und M. Kofler, *Helv.* **30**, 1911 (1947).

<sup>2)</sup> Seither sind unsere grundlegenden Patente in der Schweiz, in USA. und in zahlreichen anderen Ländern erteilt worden. Über die biologische Auswertung unserer Syntheseprodukte haben R. Jürgens und H. Pfaltz 1948 an der Jahrestagung der Schweiz. Naturforschenden Gesellschaft in St. Gallen vorgetragen.

<sup>3)</sup> O. Ister, M. Kofler, W. Huber und A. Ronco, *Exper.* **2**, 31, vom 15. 1. 1946.

<sup>4)</sup> O. Ister, W. Huber, A. Ronco und M. Kofler, *Festschrift Emil Borell*, Basel **1946**, S. 31.

<sup>5)</sup> O. Ister, W. Huber, A. Ronco und M. Kofler, *Helv.* **30**, 1911 (1947).

atomen, das 1-Oxy-3-methyl-pentenin (II) bzw. dessen Äther, wird unter Allylumlagerung aus dem Kondensationsprodukt von Acetylen und Methylvinylketon gebildet<sup>1)</sup>. Durch *Grignard*-Reaktion entsteht das Kondensationsprodukt III mit 3 Doppelbindungen und einer Dreifachbindung, von denen nur zwei zueinander konjugiert sind. Durch partielle Hydrierung der Dreifachbindung und im Falle der unverätherten Verbindung III (R = H) durch zusätzliche partielle Veresterung entstehen die Zwischenprodukte IV mit 4 Doppelbindungen. Daraus werden durch eine neuartige Allylumlagerung und Wasser-, bzw. Säureabspaltung die Vitamin-A-Derivate mit 5 zueinander konjugierten Doppelbindungen gewonnen.

In unserer ersten Mitteilung<sup>2)</sup> erwähnten wir, dass die Allylumlagerung durch Behandeln mit Phosphortribromid bewirkt werden kann unter anschliessender Säureabspaltung in schwach alkalischem Milieu, und dass die Umlagerung und Dehydratisierung in einer Reaktionsstufe gelingt durch Kochen mit einer geringen Menge Jod in Toluol sowie durch Kochen mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Kaliumacetat. Bei der Synthese des Vitamin-A-Methyläthers erhielten wir die besten Ausbeuten durch Kochen mit einer geringen Menge Jod in Petroläther vom Sdp. 80–110°. An Stelle von Jod können dabei auch Verbindungen angewandt werden, die leicht Jod abspalten, wie Jodwasserstoffsäure, Phosphordijodid und Chlorjod. Wir haben weiter festgestellt, dass Allylumlagerung und Wasserabspaltung leicht in Toluollösung durch Kochen mit 20% einer starken organischen Carbonsäure wie Oxalsäure, Glykolsäure, Phtalsäure oder Malonsäure bewirkt werden kann. In gleicher Weise kann man die Verbindung IV mit einem Fünftel des Gewichtes Phtalsäureanhydrid in Toluol- oder Xylollösung in Vitamin-A-Derivate überführen.

Weiter wurde bei der Ausarbeitung der Synthese des Vitamin-A-Acetates gefunden, dass durch Behandeln mit Phosphoroxychlorid in Pyridinlösung bei 0° ein petrolätherunlöslicher Ester gebildet wird, der durch Extraktion gereinigt und darauf in Pyridin-Toluollösung bei 90° gespalten werden kann.

Bei der weiteren Ausarbeitung der Vitamin-A-Synthese konnten die Zwischenprodukte mit endständiger Hydroxylgruppe krystallisiert werden. Die *Grignard*-Reaktion des C<sub>14</sub>-Aldehyds I mit 1-Oxy-3-methyl-pentenin (II) liefert ein krystallisiertes Kondensationsprodukt vom Smp. 58–59°. Diese Verbindung zeigt in Übereinstimmung mit der Formel III ein Maximum der Ultraviolettabsorption bei 229 m $\mu$ , mit einem molekularen Extinktionskoeffizienten  $\epsilon = 13\,700$ . Die partielle Hydrierung mit 1 Mol Wasserstoff mittels Palladiumkohle als Katalysator, an die vor Gebrauch Chinolin adsorbiert wird, führt zum hydrierten Kondensationsprodukt IV (R = H) vom Smp. 73–74°. Aus dieser Verbindung haben wir durch partielle Veresterung mit Acetyl-, Butyryl-, Benzoyl- und Palmitoylchlorid und anschliessende Dehydratisierung mit Phosphoroxychlorid die Vitamin-A-Ester dargestellt. Dabei wird im Falle des Vitamin-A-Acetates eine Substanzausbeute von 90% erzielt. Das Rohprodukt besitzt auf Grund der physiko-chemischen Bestimmungen einen Gehalt von 80% Vitamin-A-Acetat. Daraus berechnet sich die Gesamtausbeute an

<sup>1)</sup> Helv. **30**, 1915 (1947).

<sup>2)</sup> O. Isler, M. Kofler, W. Huber und A. Ronco, Exper. **2**, 31, vom 15. 1. 1946.

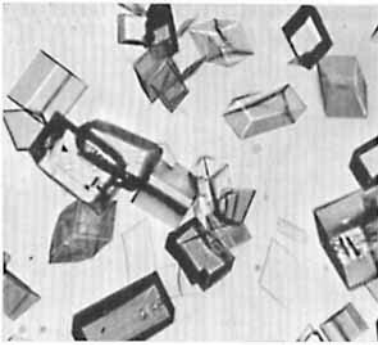
Vitamin-A-Acetat aus dem hydrierten Kondensationsprodukt IV vom Smp. 73—74° zu 72%. Da das Vitamin-A-Acetat ein ausgezeichnetes Krystallisationsvermögen besitzt, kann man leicht aus den Rohprodukten durch Umkrystallisieren die reine Verbindung vom Smp. 57—58° gewinnen. Bei der analogen Synthese des Buttersäure-, Benzoesäure- und Palmitinsäureesters erhielten wir aus der Verbindung IV (R = H) ca. 65-proz. Rohprodukte in einer Gesamtausbeute von 55—60%. Der Gehalt dieser Ester wurde im Durchlaufchromatogramm durch eine Säule mit der 250-fachen Menge Aluminiumoxyd auf ca. 90-proz. Produkte angereichert. Die reinen Vitamin-A-Ester haben wir über das krystallisierte Vitamin-A-Acetat hergestellt. Dieses wurde mit 1-n. methylalkoholischer Kalilauge verseift. Der erhaltene Vitamin-A-Alkohol wurde in Pyridinlösung mit äquivalenten Mengen der Säurechloride verestert und die gebildeten Ester im Durchlaufchromatogramm an Aluminiumoxydsäulen gereinigt. Das Oleat und das Benzoat sind dicke, gelbliche Öle, die bisher auch bei tiefer Temperatur nicht krystallisiert werden konnten. Das Stearat wird unter 10° zu einer wachsartigen Masse. Das Palmitat erstarrt bei 10° als günstigster Krystallisationstemperatur langsam zu schönen, gelblichen Nadeln vom Smp. 28—29°. Das neutrale Succinat besitzt ähnliches Krystallisationsvermögen wie das Acetat und bildet Prismen vom Smp. 77 bis 78°. Die Tafel I enthält die Abbildungen der Krystallisate. Die Schmelzpunkte aller synthetischen Krystallisate stimmen mit den bekannten Schmelzpunkten der entsprechenden Vitamin-A-Präparate aus Leberölen überein. Die Charakterisierung der Vitamin-A-Ester durch Ultraviolettabsorption und *Carr-Price*-Messung (Blaufärbung mit Antimontrichlorid in Chloroform) ist in der Tabelle I zusammengefasst:

**Tabelle I.**  
Charakterisierung der reinen Vitamin-A-Ester.

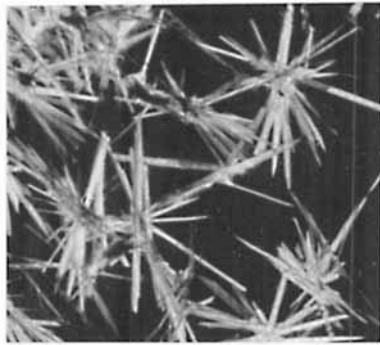
	Ultraviolett- absorption		<i>Carr-Price</i> -Messung			
	$\lambda_{\max} = 325-328 \text{ m}\mu$		Pulfrich S 61		Pulfrich S 57	
	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$	$\epsilon$	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$	$\epsilon$	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$	$\epsilon$
Acetat . . . . .	1 525	50 000	3 840	126 000	1 930	64 000
Butyrat . . . . .	1 345	48 000	3 470	124 000	1 710	61 000
Laurat . . . . .	1 035	48 500	2 460	115 000	1 280	60 000
Palmitat . . . . .	975	51 000	2 240	117 000	1 300	68 000
Stearat . . . . .	940	52 000	2 240	124 000	1 130	62 000
Oleat . . . . .	870	48 000	2 140	118 000	1 030	56 000
Benzoat . . . . .	1 240	48 300	3 100	121 000	1 700	66 000
Succinat . . . . .	1 480	48 500*)	3 560	116 000*)	1 750	57 000*)

\*) Der angegebene Wert ist  $\epsilon/2$ . Das Molekül enthält 2 Vitamin-A-Reste und auf diese Weise wird der Wert mit den anderen Zahlen vergleichbar.

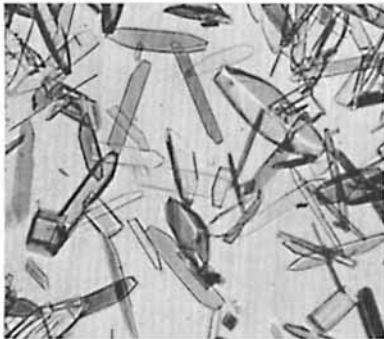
Tafel I.



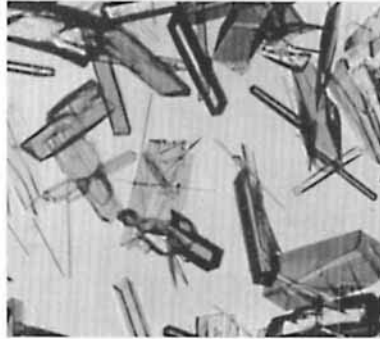
Vitamin-A-Acetat  
Smp. 57—58° (152:1; Nicols //.)



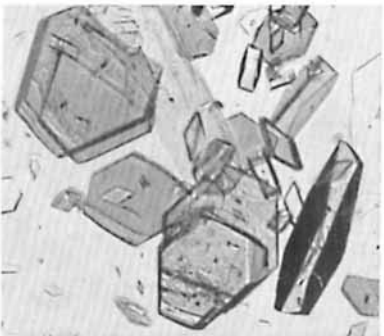
Vitamin-A-Palmitat  
Smp. 28—29° (44:1; Nicols ×.)



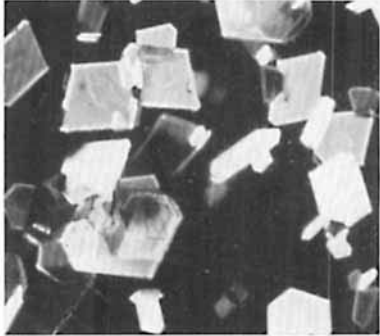
Vitamin-A-Succinat  
Smp. 77—78° (152:1; Nicols //.)



Vitamin-A-Methyläther  
Smp. 34—35° (75:1; Nicols //.)



Zwischenprodukt III (R = H)  
Smp. 58—59° (75:1; Nicols //.)



Zwischenprodukt IV (R = H)  
Smp. 73—74° (44:1; Nicols ×.)

Mikroaufnahmen H. Waldmann

Die Tabelle I zeigt, dass die molare Extinktion  $\epsilon$  bei 325–328  $m\mu$  übereinstimmend bei allen Estern ca. 50 000 beträgt. Die Werte variieren nur innerhalb der Fehlergrenze der Bestimmungsmethode. Die molare Extinktion der *Carr-Price*-Messung (Pulfrich S 61) beträgt  $120\,000 \pm 5\%$ .

Zur Messung der Exaltation des Systems der fünf konjugierten Doppelbindungen des Vitamins A wurde von den öligen Estern aus Dichte und Brechung die Molekularrefraktion ermittelt. Für die molare Exaltation der Vitamin-A-Ester wurden daraus Werte von  $16,5 \pm 0,6$  errechnet. Die Resultate der biologischen Prüfung durch *R. Jürgens* und *H. Pfaltz* sind in Tabelle II zusammengestellt. Die molare Wirksamkeit der Präparate ist ungefähr gleich gross.

Tabelle II.

Biologische Wirksamkeit der Vitamin-A-Ester.

Ester	Anzahl der Tiere	Tägliche Dosis		Gefund. Wirksamkeit		bezogen auf Vitamin A
		Substanz $\gamma$	entspr. Vitamin-A-Alkoh. $\gamma$	pro Dosis	pro g Substanz	
Acetat . . . . .	30	0,69	0,6	2,33 i.E.	$3,4 \cdot 10^6$	$3,9 \cdot 10^6$
	30	1,04	0,9	2,73 i.E.	$2,6 \cdot 10^6$	$3,0 \cdot 10^6$
Butyrat . . . . .	10	0,78	0,6	1,87 i.E.	$2,2 \cdot 10^6$	$3,1 \cdot 10^6$
Laurat . . . . .	10	0,96	0,6	1,62 i.E.	$1,7 \cdot 10^6$	$2,7 \cdot 10^6$
Palmitat . . . . .	20	1,10	0,6	1,76 i.E.	$1,6 \cdot 10^6$	$2,9 \cdot 10^6$
Stearat . . . . .	20	1,17	0,6	1,86 i.E.	$1,5 \cdot 10^6$	$3,1 \cdot 10^6$
Oleat . . . . .	10	1,15	0,6	2,32 i.E.	$2,0 \cdot 10^6$	$3,9 \cdot 10^6$
Benzoat . . . . .	20	0,82	0,6	1,47 i.E.	$1,8 \cdot 10^6$	$2,5 \cdot 10^6$
Succinat . . . . .	20	0,68	0,6	1,69 i.E.	$2,5 \cdot 10^6$	$2,8 \cdot 10^6$
$\beta$ -Naphthoat*) . .	20	0,92	0,6	1,92 i.E.	$2,1 \cdot 10^6$	$3,2 \cdot 10^6$
Anthrachinon-*)						
$\beta$ -carboxylat . .	10	1,09	0,6	2,00 i.E.	$1,8 \cdot 10^6$	$3,3 \cdot 10^6$

\*) Darstellung und Beschreibung siehe *Helv.* **30**, 1918 und 1924 (1947).

Aus kristallisiertem Vitamin-A-Alkohol wurde nach der Vorschrift von *Hanze* und Mitarbeitern<sup>1)</sup> der kristallisierte Vitamin-A-Methyläther gewonnen. Darauf wurde die von uns 1946 ausführlich beschriebene Synthese des Vitamin-A-Methyläthers<sup>2)</sup> wiederholt. Die gereinigten Syntheseprodukte kristallisierten nach Animpfen. Die beiden auf verschiedene Weise dargestellten Vitamin-A-Methyläther sind identisch und besitzen sowohl die gleiche molare Extinktion bei 327  $m\mu$  als auch die gleiche molare Extinktion der *Carr-Price*-Messung wie die Vitamin-A-Ester. In Analogie zur Totalsynthese des Vitamin-A-Methyläthers haben wir nach dem allgemeinen Formelschema von

<sup>1)</sup> *A. R. Hanze* und Mitarbeiter, *Am. Soc.* **68**, 1389 (1946); **70**, 1253 (1948).

<sup>2)</sup> Festschrift *E. C. Barell*, 1946, S. 40.

S. 490 krystallisierten Vitamin-A-Phenyläther vom Smp. 90—92° und ein 60-proz. Konzentrat von Vitamin-A-Butyläther dargestellt. Formelmässig betrachtet, sind die Äthersynthesen, in denen R und R' den gleichen Kohlenwasserstoffrest bedeuten, einfacher als die Synthesen der Vitamin-A-Ester. Die Gesamtausbeuten sind aber geringer als bei den Estersynthesen. Zudem ist die Reinigung der Vitamin-A-Äther und ihrer Zwischenprodukte schwieriger.

Die Tabelle III zeigt die Resultate der biologischen Auswertung der Vitamin-A-Äther, die von *R. Jürgens* und *H. Pfaltz* durchgeführt wurde.

**Tabelle III.**  
Biologische Prüfung einiger Vitamin-A-Äther.

Äther	Gehalt nach UV.-Absorpt.	Anzahl Tiere	Tägliche Dosis Substanz in $\gamma$	entspr. Vitamin-A-Alkohol in $\gamma$	Internationale Einheiten pro 1 g Substanz
Methyläther, Rohprodukt	35%	10	1,7	0,5	0,95—1,0 Mill.
Methyläther, chromatograph. . . . .	60%	10	0,8	0,68	2,0 Mill.
Methyläther, rein . . . . .	100%	10	0,63	0,6	2,7 Mill.
Butyläther . . . . .	60%	10	2,4	1,8	ca. 0,5 Mill.
Phenyläther . . . . .	26%	10	12,1	2,5	unwirksam
		10	48,4	10,0	0,05 Mill.
Phenyläther . . . . .	100%	10	2,5	2	unwirksam
		10	10,0	8	0,18 Mill.

Der Methyläther zeigt annähernd die gleiche Wirksamkeit wie die Vitamin-A-Ester. Der Butyläther und der Phenyläther sind deutlich weniger wirksam.

Mit *E. Würzler* haben wir die Stabilität einiger Vitamin-A-Ester gegen Sauerstoff im Vergleich mit Vitamin-A-Alkohol und Vitamin-A-Methyläther geprüft. Dazu wurden die Verbindungen in äquivalenten Mengen unter Zusatz von DL- $\alpha$ -Tocopherol in Olivenöl gelöst und die Zeit bis zur Aufnahme einer bestimmten Menge Sauerstoff als Funktion der Temperatur gemessen. Die Ergebnisse sind in Fig. 1 in doppelt logarithmischem Maßstabe aufgetragen. Dabei wurde ein linearer Zusammenhang der beiden Messgrößen festgestellt. Die einzelnen geprüften Ester zeigen annähernd die gleiche Stabilität, während der Vitamin-A-Methyläther und der Vitamin-A-Alkohol eine deutlich geringere Stabilität besitzen.

Von einigen Vitamin-A-Estern wurden die Verseifungsgeschwindigkeiten in alkoholischem und wässrigem Medium untersucht, und zwar in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration, der Temperatur und von Lösungsmittelzusätzen.

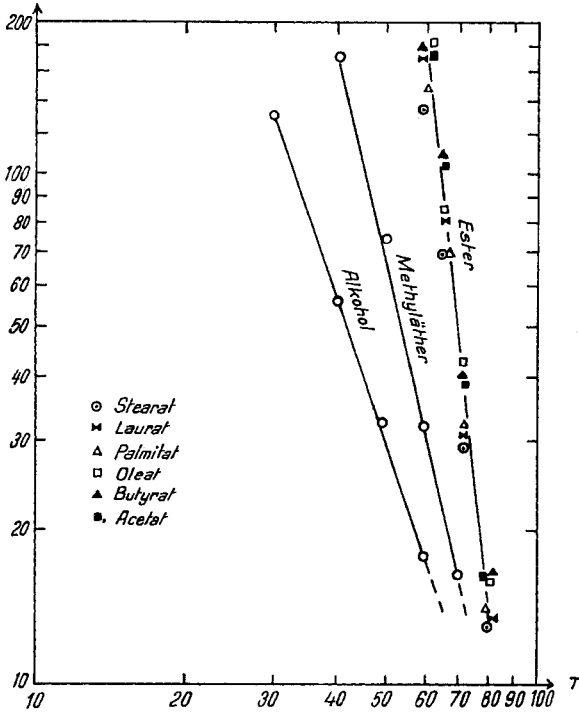


Fig. 1.

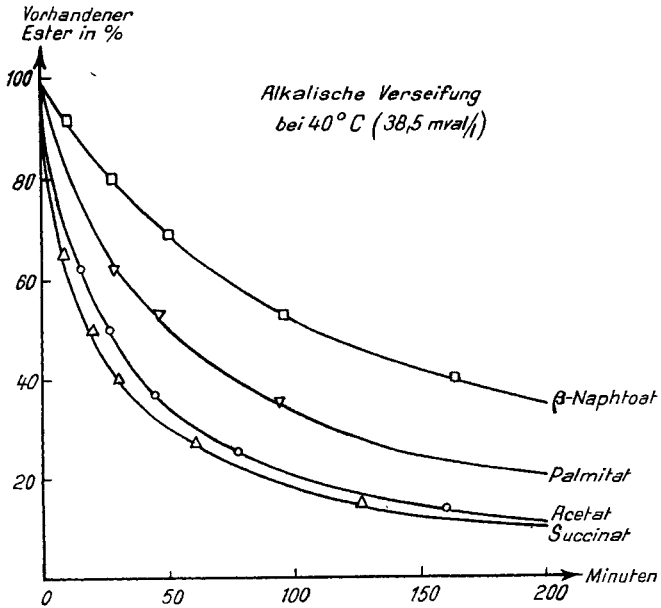


Fig. 2.



Die alkalische Verseifung verläuft in alkoholischem Medium übersichtlich als Reaktion 2. Ordnung. Einige direkt vergleichbare Beispiele für die gefundenen Reaktionskurven zeigt Fig. 2.

Auf der Abszisse sind die Reaktionszeiten und auf der Ordinate die vorhandenen Konzentrationen an Ester in Prozent der Ausgangskonzentration aufgetragen. Alle Messpunkte, die durch titrimetrische Ermittlung des Laugenverbrauches bestimmt wurden, liegen mit guter Annäherung auf den nach der 2. Ordnung berechneten Kurven. Wie aus Fig. 2 hervorgeht, nehmen die Verseifungsgeschwindigkeiten in der Reihenfolge Succinat<sup>1)</sup> > Acetat > Palmitat >  $\beta$ -Naphthoat ab.

Die quantitativen Verhältnisse für analoge Versuchsbedingungen sind in Tabelle IV zusammengestellt. In den ersten beiden Spalten sind die Geschwindigkeitskonstanten k 2. Ordnung für 40° und für 60° eingetragen.

**Tabelle IV.**

Verseifung von Vitamin-A-Estern in alkoholischer Natronlauge.

Konzentration an Ester und NaOH = je 38,5 (40°) bzw. 37,5 (60°) mval/l.

Lösungsmittelvolumenverhältnis: Äthanol: Wasser: Isoamylalkohol: Äther = 19:1:18:2.

Ester	k für 40° Mol <sup>-1</sup> Min <sup>-1</sup> ·l	k für 60° Mol <sup>-1</sup> Min <sup>-1</sup> ·l	scheinbare Aktivierungswärme kcal/Mol
Acetat . . . .	1,0	5,1	17
Succinat . . .	1,2	5,6	16
Palmitat . . .	0,51	1,6	12*)
$\beta$ -Naphthoat .	0,24	1,1	16

\*) Der etwas tiefere Wert für Palmitinsäure hat ebenfalls ein Analogon bei den Äthylestern. Auch dort nehmen die scheinbaren Aktivierungswärmen der Verseifung mit steigender Anzahl der Kohlenstoffatome ab. (*M. Trautz und K. T. Volkmann, Z. physikal. Ch. 64, 53 (1908).*)

Die Reihenfolge der Verseifungsgeschwindigkeiten der Vitamin-A-Ester entspricht qualitativ den Verhältnissen der entsprechenden Äthylester<sup>2)</sup>, wobei ein ausgleichender Einfluss des Vitamin-A-Alkohols gegenüber dem Äthylalkohol festzustellen ist. Aus der Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten lassen sich scheinbare Aktivierungsenergien berechnen, die in der letzten Spalte der Tabelle IV verzeichnet sind. Sie liegen alle bei ca. 15 kcal/Mol, wie es für Verseifungsreaktionen zu erwarten ist.

<sup>1)</sup> Es ist zu bemerken, dass die Messpunkte beim Succinat eine Überlagerung der etwas schnelleren Verseifung des Diesters mit der etwas langsameren Verseifung des Monoesters darstellen. Dieser Tatbestand kommt erst in dem auf der Abbildung nicht eingezeichneten Endverlauf der Reaktion zum Ausdruck (der Endwert wird erst verzögert erreicht). Qualitativ ergibt sich auch bei den Äthylestern der Bernsteinsäure (*Z. physikal. Ch. 133, 233 (1928)*) ein ähnlicher Abfall in den Geschwindigkeitskonstanten.

<sup>2)</sup> *H. Olszen, Z. physikal. Ch. 133, 233 (1928).*

Im sauren Gebiet sind die Verhältnisse verwickelt, da die Verseifung durch Nebenreaktionen überlagert wird, die Säure verbrauchen. Die Reaktionskurven verlaufen über ein Maximum, dessen zeitliche Lage und Breite von der Konzentration der Wasserstoffionen abhängt.

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

#### A. Synthese von kristallisiertem Vitamin-A-Acetat.

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

100 g 1-Oxy-3-methyl-pentenin-(4) vom Sdp. = 40–41° (3 mm Hg) werden durch eine *Grignard*-Reaktion<sup>2)</sup> mit 175 g 4-[Trimethyl-cyclohexenyl]-2-methyl-butenal<sup>2)</sup> umgesetzt. Nach der früher veröffentlichten Vorschrift<sup>2)</sup> gewinnt man 210 g Kondensationsprodukt in Form eines zähen Öles. Man löst in 960 cm<sup>3</sup> Petroläther (Sdp. 30–50°) und 60 cm<sup>3</sup> Äther und rührt am besten über Nacht bei –15° und unter Ausschluss von Sauerstoff. Man erhält nach dem Abnutschen und sorgfältigen Auswaschen mit kaltem Petroläther 190 g III (R = H) oder 77% der Theorie bezogen auf den Aldehyd in Form kleiner, weisser Krystalle vom Smp. 53–55°.

Zur Analyse wurde nochmals aus Petroläther umkrystallisiert und im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet. Schmelzpunkt des reinen Präparates: 58–59°.

C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 79,41	H 10,00	akt. H 0,66%
	Gef. „ 79,25	„ 10,21	„ „ 0,66%

UV.-Absorptionsmessung: 229 mμ (Max.); ε = 13700

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

190 g der kristallisierten Verbindung IV (R = H) wurden in methyl-alkoholischer Lösung mit Palladiumkohle, an die vor Gebrauch Chinolin adsorbiert wurde, partiell hydriert. Nach der früher veröffentlichten Vorschrift<sup>2)</sup> erhielten wir 184 g oder 97% der Theorie eines dickflüssigen, zähen Öles.

Zur Krystallisation löst man in Petroläther (Sdp. 30–50°) und rührt unter Ausschluss von Sauerstoff über Nacht bei –10°. Nach dem Abnutschen und sorgfältigen Auswaschen mit Petroläther erhält man das Produkt IV (R = H) in Form weisser, feiner Krystalle vom Smp. 72–73°.

Zur Analyse wurde nochmals aus Petroläther umkrystallisiert und im Hochvakuum bei Zimmertemperatur 6 Stunden getrocknet. Schmelzpunkt des reinen Präparates: 73–74°.

C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 78,88	H 10,6	akt. H 0,66%
	Gef. „ 78,79	„ 10,8	„ „ 0,66%

1-Acetoxy-3, 7-dimethyl-9-[trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-nonatrien-(2, 4, 7) (IV, R' = Acetyl).

100 g der kristallisierten Verbindung IV (R = H) werden mit Acetylchlorid in Benzol-Pyridin-Lösung nach der früher veröffentlichten Vorschrift<sup>2)</sup> partiell acetyliert. Man erhält 113 g der Verbindung IV (R = Acetyl) in Form eines farblosen Öles, das ohne weitere Reinigung direkt zu Vitamin-A-Acetat verarbeitet wird.

<sup>1)</sup> Für die chromatographischen Reinigungen wurde ein von der *Aluminium-Industrie AG., Neuhausen*, geliefertes Aluminiumoxyd verwendet, das nach Neutralisation mit Essigsäure und völligem Trocknen mit 1% Wasser deaktiviert wurde.

<sup>2)</sup> *Helv.* **30**, 1911 (1947).

## Vitamin-A-Acetat (V, R' = Acetyl).

Die Lösung von 113 g der Verbindung IV (R' = Acetyl) in 300 cm<sup>3</sup> Toluol wird unter Rühren und Einleiten von reinem Stickstoff zu einem Gemisch von 60 g Phosphoroxychlorid, 200 cm<sup>3</sup> Pyridin (absolut) und 400 cm<sup>3</sup> Toluol zugegeben. Die Temperatur steigt rasch an und wird durch ein Heizbad 45 Minuten auf 90—95° gehalten. Das abgekühlte Reaktionsgemisch giesst man auf Eis und wäscht die Toluollösung nach Zugabe von 1 g DL- $\alpha$ -Tocopherol nacheinander mit Wasser, verdünnter Schwefelsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Das Toluol wird im Vakuum verdampft und der Rückstand schliesslich im Hochvakuum von den letzten Spuren Lösungsmittel befreit. Man erhält 93 g eines dickflüssigen, rötlichen Öles mit einem Gehalt von 80% Vitamin-A-Acetat. Die Ausbeute beträgt somit 72% der Theorie.

Zur Krystallisation löst man das Konzentrat in einem Gemisch von 1 Teil Aceton und 2 Teilen Feinsprit und hält längere Zeit bei -25 bis -30°. Aus ruhigstehender Lösung scheidet sich das Vitamin-A-Acetat in grossen, gelben Krystallen ab. Rühren der Lösung bewirkt schnellere Krystallisation unter Ausbildung sehr feiner Krystalle. Nach dem Abnutschen und Nachwaschen mit kaltem Feinsprit trocknet man am besten im Vakuumexsikkator über Calciumchlorid. Man erhält 50 g Vitamin-A-Acetat vom Smp. 57—58°. Aus der Mutterlauge gewinnt man durch Fällern mit Wasser und Aufnehmen in Petroläther nach dem Abdampfen desselben 40 g eines Konzentrates mit einem Gehalt von 52—55%.

Zur Analyse wurde noch zweimal aus Aceton-Feinsprit umgelöst und im Hochvakuum 6 Stunden bei Zimmertemperatur getrocknet.

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 80,48 H 9,76% Gef. C 80,39 H 10,07%

UV.-Absorptionsspektrum und Carr-Price-Messung: vgl. Tabelle I, S. 492.

**B. Synthese von Vitamin-A-Butyrat, -Benzoat und -Palmitat.**

Acylierung von 1, 6-Dioxy-3, 7-dimethyl-9-[2', 6', 6'-trimethyl-cyclohexen-(1'-yl)]-nonatrien-(2, 4, 7) (IV, R' = H).

Entsprechend der Vorschrift zur Darstellung von IV (R' = Acetyl)<sup>1)</sup> gelang auch die Darstellung der Ester von IV (R' = Butyryl, Benzoyl, Palmitoyl), wobei an Stelle von Pyridin auch Dimethylanilin und Chinolin verwendet wurden.

Die Acylierung von je 10 g der Verbindung IV (R' = H) ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

IV R' =	Einges. Säure- chlorid g (1,1 Mol.)	Ausbeute an IV (R' = Acyl)		akt. H Mol	n <sub>D</sub> <sup>20°</sup>
		g	%		
Butyryl .	3,95	12,3	97	1,04	1,5084
Benzoyl. .	4,6	12,6	95	1,03	1,5480
Palmitoyl .	10,9	18,2	102	0,97	1,4923

Dehydratisierung zum Vitamin-A-Butyrat, -Benzoat und -Palmitat.

Die Dehydratisierung der Verbindung IV (R' = Acyl) erfolgte genau nach der vorher angeführten Vorschrift zur Bildung von Vitamin-A-Acetat. Die so erhaltenen rohen Vitamin-A-Ester wurden an 250 Teilen schwach aktivem Aluminiumoxyd chromatographisch gereinigt, wodurch eine wesentliche Anreicherung erzielt wurde. Die Resultate sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

<sup>1)</sup> Helv. 30, 1911 (1947).

	Einges. Verbdg. IV( R' = Acyl) g	Vitamin-A-Ester				Nach der Chromato- graphie	
		Substanz- Ausbeute g	%	Gehalt (Carr- Price) %	Ausbeute an Vit.-A- Ester %	Gehalt (nach Carr-Price) %	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
Butyryl . .	12,3	10,1	86	66	57	89	1,5900
Benzoyl. . .	12,6	10,5	87	63	55	93	1,6270
Palmitoyl .	18,2	16,1	92	65	60	89	1,5420

### C. Darstellung reiner Vitamin-A-Ester aus kristallisiertem Vitamin-A-Acetat.

#### Vitamin-A-Alkohol.

20 g kristallisiertes Vitamin-A-Acetat werden in 60 cm<sup>3</sup> destilliertem Methanol suspendiert und in Stickstoffatmosphäre auf 50—55° erwärmt. Dabei geht der grösste Teil des Vitamin-A-Acetates in Lösung. Sobald obige Temperatur erreicht ist, gibt man 160 cm<sup>3</sup> methanolische 1-n. Kalilauge zu und hält 10—12 Minuten auf dieser Temperatur. Hierauf kühlt man sofort ab, gibt ca. 100 cm<sup>3</sup> Wasser zu und extrahiert mit Petroläther (Sdp. 30 bis 60°). Die Petrolätherlösung wird zweimal mit Wasser gewaschen und anschliessend 7—8-mal mit 100—150 cm<sup>3</sup> 95-proz. wässrigem Methanol (Vol. %) ausgezogen, wobei die Methanolauszüge noch zweimal mit je 150 cm<sup>3</sup> Petroläther gewaschen werden. Die vereinigten Methanolauszüge werden mit demselben Volumen Wasser versetzt. Das ausgeschiedene Öl nimmt man in Petroläther auf, wäscht die Petrolätherlösung dreimal mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab. Es bleiben 15 g Vitamin-A-Alkohol als gelbes, sehr zähes Öl zurück. Dieses kann in Äthylformiat auf bekannte Weise zur Krystallisation gebracht werden<sup>1)</sup>.

#### Darstellung der Vitamin-A-Ester.

Die Ester wurden in Anlehnung an die Angaben von *Baxter* und *Robeson*<sup>1)</sup> nach folgender allgemeinen Vorschrift dargestellt: 7,2 g Vitamin-A-Alkohol (0,025 Mol) werden in 50 cm<sup>3</sup> über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> destilliertem Äthylchlorid gelöst. Nach Zugabe von 5 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin versetzt man unter Eis-Kochsalzkühlung mit einer Lösung von 0,025 Mol des Säurechlorides in 20 cm<sup>3</sup> trockenem Äthylchlorid. Es tritt sofort Abscheidung von Pyridinhydrochlorid ein. Das Gemisch wird 3—4 Stunden bei Zimmertemperatur im Dunkeln stehen gelassen. Nach dieser Zeit wird auf 50 cm<sup>3</sup> eiskalte 0,5-n. Schwefelsäure gegossen, in 250 cm<sup>3</sup> tiefsiedendem Petroläther aufgenommen, zweimal mit eiskalter 0,5-n. Schwefelsäure und dreimal rasch mit eiskalter 0,5-n. Natronlauge gewaschen. Man wäscht dann mit Wasser nach, trocknet mit Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird an der 80—100-fachen Menge schwach aktivem Aluminiumoxyd chromatographiert. Am oberen Teil der Säule bleibt eine gelbe Zone haften, während der Vitamin-A-Ester als kaum gelb gefärbte Zone, die im Ultraviolettlicht schön gelbgrün fluoresziert, mit Petroläther eluiert werden kann. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, zuletzt im Hochvakuum, hinterbleibt der Vitamin-A-Ester als hellgelbes Öl. Die auf diese Weise erhaltenen Präparate sind rein. (UV.-Absorption und Carr-Price-Messung vgl. Tabelle I, S. 492.) Die Ausbeuten betragen je nach Ester 65—90%.

#### Vitamin-A-Butyrat.

$$n_D^{20} = 1,5986 \quad d_4^{20} = 0,9654$$

$$M_D \text{ für } C_{24}H_{36}O_2 \left| \frac{1}{5} \right. \text{ Ber. } 110,15 \quad \text{Gef. } 126,10 \quad EM_D = +15,95$$

$$C_{24}H_{36}O_2 \text{ Ber. C } 80,83 \quad \text{H } 10,18\% \quad \text{Gef. C } 80,91 \quad \text{H } 10,51\%$$

<sup>1)</sup> C. D. Robeson und I. G. Baxter, Am. Soc. **64**, 2410 (1942).

## Vitamin-A-Laurat.

$$n_D^{20} = 1,5668 \quad d_4^{20} = 0,9345$$

$$M_D \text{ für } C_{32}H_{52}O_2 \sqrt[5]{5} \text{ Ber. } 147,09 \text{ Gef. } 163,81 \text{ EM}_D = +16,72$$

$$C_{32}H_{52}O_2 \text{ Ber. C } 81,98 \text{ H } 11,19\% \text{ Gef. C } 81,74 \text{ H } 11,48\%$$

## Vitamin-A-Palmitat.

$$\text{Smp. } 28\text{--}29^\circ \quad n_D^{20} = 1,5558 \quad d_4^{20} = 0,9227$$

$$M_D \text{ für } C_{36}H_{60}O_2 \sqrt[5]{5} \text{ Ber. } 165,66 \text{ Gef. } 182,72 \text{ EM}_D = +17,06$$

$$C_{36}H_{60}O_2 \text{ Ber. C } 82,36 \text{ H } 11,53\% \text{ Gef. C } 82,09 \text{ H } 11,83\%$$

## Vitamin-A-Stearat.

$$n_D^{20} = 1,5548 \quad d_4^{20} = 0,9276$$

$$M_D \text{ für } C_{38}H_{64}O_2 \sqrt[5]{5} \text{ Ber. } 174,80 \text{ Gef. } 191,25 \text{ EM}_D = +16,45$$

$$C_{38}H_{64}O_2 \text{ Ber. C } 82,53 \text{ H } 11,68\% \text{ Gef. C } 82,24 \text{ H } 12,08\%$$

## Vitamin-A-Oleat.

$$n_D^{20} = 1,5559 \quad d_4^{20} = 0,9245$$

$$M_D \text{ für } C_{38}H_{62}O_2 \sqrt[6]{6} \text{ Ber. } 174,33 \text{ Gef. } 191,50 \text{ EM}_D = +17,17$$

$$C_{38}H_{62}O_2 \text{ Ber. C } 82,83 \text{ H } 11,35\% \text{ Gef. C } 82,52 \text{ H } 11,60\%$$

## Vitamin-A-Benzoat.

$$n_D^{20} = 1,6308 \quad d_4^{20} = 1,0182$$

$$M_D \text{ für } C_{27}H_{34}O_2 \sqrt[8]{8} \text{ Ber. } 120,40 \text{ Gef. } 136,60 \text{ EM}_D = +16,20$$

$$C_{27}H_{34}O_2 \text{ Ber. C } 83,03 \text{ H } 8,78\% \text{ Gef. C } 83,01 \text{ H } 9,10\%$$

## Di-Vitamin-A-Succinat.

Die Veresterung erfolgt nach der gegebenen Vorschrift, wobei indessen nur  $\frac{1}{2}$  Mol Succinylchlorid eingesetzt wird. An Stelle von 0,5-n.Natronlauge wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Das nach der Chromatographie erhaltene gelbe Öl wird im gleichen Volumen Aceton gelöst, mit dem doppelten Volumen Alkohol versetzt und bei  $-30^\circ$  zur Krystallisation gestellt. Die abgenutzten Krystalle werden zweimal aus Äther-Alkohol 1:2 bei  $-10^\circ$  umkrystallisiert. Man erhält schöne, nur schwach gelbliche Nadeln, die bei  $77\text{--}78^\circ$  schmelzen. Das Analysenpräparat wurde 6 Stunden im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

$$C_{44}H_{62}O_4 \text{ Ber. C } 80,73 \text{ H } 9,48\% \text{ Gef. C } 80,39 \text{ H } 9,72\%$$

## D. Synthese von Vitamin-A-Äthern.

Vitamin-A-Methyläther (V, R' = Methyl) aus krystallisiertem Vitamin-A-Alkohol.

Die Darstellung des krystallisierten Methyläthers erfolgte mit wenig Abänderungen nach der Vorschrift von Hanze und Mitarbeitern<sup>1)</sup> aus krystallisiertem Vitamin-A-Alkohol. Bei grösseren Ansätzen wird die Ausbeute weniger gut als obige Autoren sie angeben. Wir haben aus 10 g krystallisiertem Vitamin-A-Alkohol 5,5 g eines 96-proz. Rohproduktes erhalten. Dieses wurde in 12 cm<sup>3</sup> Petroläther (Sdp. 25—35°) gelöst und bei  $-70^\circ$  krystallisieren gelassen. Der erhaltene Krystallkuchen wurde bei  $-10^\circ$  abgenutzt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 3,75 g Krystalle vom Smp. 32—33°. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus 1 Teil Aceton und 2 Teilen Methanol wurden schöne, fast farblose Nadeln gewonnen, die bei 34—35° schmolzen. Das Analysenpräparat wurde 12 Stunden bei 16° im Hochvakuum getrocknet.

<sup>1)</sup> A. R. Hanze, T. W. Conger, E. C. Wise und D. I. Weisblat, Am. Soc. **70**, 1253 (1948).

$C_{21}H_{32}O$	Ber. C	83,95	H	10,74	$OCH_3$	10,34%
	Gef. „	83,94	„	11,07	„	10,22%

UV.-Absorptionsmessung: 327  $m\mu$  (Max.);  $\epsilon = 52000$

*Carr-Price*-Messung: (*Pulfrich* S 61)  $\epsilon = 120000$   
(*Pulfrich* S 57)  $\epsilon = 54000$

Vitamin-A-Methyläther aus dem Aldehyd  $C_{14}$  (I) und 1-Methoxy-3-methyl-penten-(2)-in-(4) (II, R = Methyl).

Das aus dem Aldehyd  $C_{14}$  und Methoxy-methyl-penten-in nach dem bekannten Syntheseweg<sup>1)</sup> dargestellte 1-Methoxy-3,7-dimethyl-6-oxy-9-(2',6',6'-trimethyl-cyclohexen-(1')-yl)-nonatrien-(2,4,7) (IV, R' = Methyl) lieferte beim Behandeln mit Jod in siedender Petrolätherlösung (Sdp. 80—100°) ein im UV. einheitlich bei 325—328  $m\mu$  absorbierendes Rohprodukt mit einem Gehalt von ca. 40-proz. Vitamin-A-Methyläther (UV.-Absorptionsmessung: Max. 325—328  $m\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 780$ , *Carr-Price*-Messung: *Pulfrich* S 61  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1250$ ). Nach 2-maliger Chromatographie an schwach aktivem Aluminiumoxyd wurde das Rohprodukt bis zu einem Gehalt von ca. 85-proz. Vitamin-A-Methyläther angereichert. (UV.-Absorptionsmessung: Max. 327  $m\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1410$ , *Carr-Price*-Messung: *Pulfrich* S 61  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2960$ .) Das gelbe Öl vom  $n_D^{20} = 1,6122$  wurde in der 3 fachen Menge Petroläther (Sdp. 25—35°) gelöst und auf  $-70^\circ$  abgekühlt. Nach dem Animpfen mit einer Spur Vitamin-A-Methyläther krystallisierten aus 4,5 g Öl 3 g Vitamin-A-Methyläther in feinen Krystallen aus. Nach dem Umkrystallisieren aus Petroläther und aus Aceton-Alkohol 1:2 erhielt man schwach gelb gefärbte Nadeln vom Smp. 34—35°. Das Präparat gab mit dem Vitamin-A-Methyläther vom Smp. 34—35°, der aus Vitamin-A-Alkohol durch Verätherung dargestellt wurde, keine Schmelzpunktsdepression. Zur Analyse wurde 12 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

$C_{21}H_{32}O$	Ber. C	83,95	H	10,74	$OCH_3$	10,34%
	Gef. „	83,74	„	10,92	„	10,23%

UV.-Absorptionsmessung: 327  $m\mu$  (Max.);  $\epsilon = 51000$ .

*Carr-Price*-Messung: (*Pulfrich* S 61)  $\epsilon = 118000$ .  
(*Pulfrich* S 57)  $\epsilon = 55000$ .

### Vitamin-A-n-Butyläther.

1-n.-Butoxy-3-methyl-penten-(2)-in-(4) (II, R = Butyl)<sup>2)</sup>.

Zu einer Lösung von 38,4 g 3-Oxy-3-methyl-penten-(1)-in-(4) in 130  $cm^3$  trockenem Äther werden bei  $-10^\circ$  im Verlaufe von 15 Minuten unter Rühren 70 g Phosphortribromid in 40  $cm^3$  trockenem Äther zugetropft. Nach zweistündigem Rühren bei  $-10^\circ$  wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und die Ätherschicht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Man trocknet mit Natriumsulfat, dampft den Äther zu ca. drei Viertel ab und tropft diese Bromidlösung unter Rühren bei  $30^\circ$  innert einer Viertelstunde zu einer Natriumbutylatlösung, die aus 14 g Natrium und 250 g n.-Butylalkohol frisch hergestellt wird. Nach kurzem Erwärmen auf  $50^\circ$  scheidet sich reichlich Natriumbromid aus. Man versetzt nun mit Wasser und tiefsiedendem Petroläther und befreit die Petrolätherlösung durch zehnmaliges Ausschütteln mit 50-proz. wässrigem Methanol (Vol.%) vom überschüssigen Butylalkohol. Man wäscht noch mit Wasser, trocknet, destilliert den Petroläther ab und fraktioniert den Rückstand im Vakuum. Man erhält als Hauptfraktion 40,2 g 1-n.-Butoxy-3-methyl-penten-(2)-in-(4) vom Sdp. 70—74° bei 10 mm Hg. Ausbeute 66%.

<sup>1)</sup> Festschrift *E. C. Barell*, 1946, S. 31.

<sup>2)</sup> Vgl. Darstellung von 1-Methoxy-3-methyl-penten-(2)-in-(4), Festschrift *E. C. Barell*, 1946, S. 40.

$$d_4^{22} = 0,8529 \quad n_D^{19} = 1,4540$$

$$M_D \text{ f\u00fcr } C_{10}H_{16}O \quad \left[ \begin{array}{c} \overline{11} \\ \overline{11} \end{array} \right] \text{ Ber. } 47,5 \quad \text{Gef. } 48,2 \quad EM_D = +0,7$$

$$C_{10}H_{16}O \quad \text{Ber. C } 78,90 \quad \text{H } 10,59\% \quad \text{Gef. C } 78,60 \quad \text{H } 10,79\%$$

1-n-Butoxy-3,7-dimethyl-6-oxy-9-[2',6',6'-trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-nonadien-(2,7)-in-(4) (III, R' = Butyl).

31 g 1-n-Butoxy-3-methyl-penten-(2)-in-(4) (II) in 50 cm<sup>3</sup> absolutem \u00c4ther werden innert einer halben Stunde in Stickstoffatmosph\u00e4re unter R\u00fchren zu einer \u00c4thyl-magnesiumbromidl\u00f6sung getropft, die aus 5 g Magnesiumsp\u00e4nen und 23 g \u00c4thylbromid in 100 cm<sup>3</sup> absolutem \u00c4ther hergestellt wurde. Man erhitzt 2 Stunden bei 60<sup>o</sup> \u00d6lbadtemperatur unter R\u00fcckfluss und gibt dann bei 20<sup>o</sup> die L\u00f6sung von 30 g 4-(Trimethyl-cyclohexenyl)-2-methyl-butenal (I) in 60 cm<sup>3</sup> absolutem \u00c4ther zu, r\u00fchrt 2 Stunden bei Zimmertemperatur und erhitzt noch 1 Stunde unter R\u00fcckfluss. Das Reaktionsgemisch wird wie \u00fcblich aufgearbeitet<sup>1)</sup> und das Rohprodukt im Hochvakuum destilliert. Man erh\u00e4lt nach dem Abdestillieren der nicht in Reaktion getretenen Ausgangsmaterialien 41,5 g 1-n-Butoxy-3,7-dimethyl-6-oxy-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonadienin (III) als Hauptlauf vom Sdp. 180 bis 184<sup>o</sup>/0,04 mm Hg. Ausbeute, bezogen auf den Aldehyd C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O = 80%. Es ist ein hellgelbes, viskoses \u00d6l.

$$d_4^{22} = 0,9524 \quad n_D^{20} = 1,5120$$

$$M_D \text{ f\u00fcr } C_{24}H_{38}O_2 \quad \left[ \begin{array}{c} \overline{13} \\ \overline{11} \end{array} \right] \text{ Ber. } 110,6 \quad \text{Gef. } 112,7 \quad EM_D = +2,1$$

$$C_{24}H_{38}O_2 \quad \text{Ber. C } 80,39 \quad \text{H } 10,69 \quad \text{akt. H } 0,28\%$$

$$\text{Gef. ,, } 79,94 \quad \text{,, } 10,61 \quad \text{,, ,, } 0,29\%$$

1-n-Butoxy-3,7-dimethyl-6-oxy-9-[2',6',6'-trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-nonatrien-(2,4,7) (IV, R' = Butyl).

20 g 1-n-Butoxy-3,7-dimethyl-6-oxy-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonadien-in (III) werden in 150 cm<sup>3</sup> Methylalkohol gel\u00f6st und in Gegenwart von 1,5 g 4-proz., mit Chinolin desaktivierter Pd-Kohle hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert und eingengt. Man erh\u00e4lt durch Hochvakuumdestillation 16,4 g 1-n-Butoxy-3,7-dimethyl-6-oxy-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonatrien (IV) in Form eines hellgelben \u00d6les vom Sdp. 168—170<sup>o</sup>/0,09 mm Hg. Ausbeute 81%.

$$d_4^{19,6} = 0,9423 \quad n_D^{20} = 1,5057$$

$$M_D \text{ f\u00fcr } C_{24}H_{40}O_2 \quad \left[ \begin{array}{c} \overline{14} \\ \overline{14} \end{array} \right] \text{ Ber. } 112,1 \quad \text{Gef. } 113,7 \quad EM_D = +1,6$$

$$C_{24}H_{40}O_2 \quad \text{Ber. C } 79,93 \quad \text{H } 11,19 \quad \text{akt. H } 0,28\%$$

$$\text{Gef. ,, } 79,36 \quad \text{,, } 11,30 \quad \text{,, ,, } 0,24\%$$

Bildung des Vitamin-A-n-Butyl\u00e4thers (V, R' = Butyl).

Zu einer siedenden L\u00f6sung von 10 g 1-n-Butoxy-3,7-dimethyl-6-oxy-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonatrien-(2,4,7) (IV) in 150 cm<sup>3</sup> Petrol\u00e4ther (Siedegrenze 80—100<sup>o</sup>) wird in Stickstoffatmosph\u00e4re eine L\u00f6sung von 200 mg Jod in 50 cm<sup>3</sup> Petrol\u00e4ther innert 5 Minuten zuge tropft. Man erhitzt noch eine halbe Stunde unter R\u00fcckfluss, k\u00fchlt ab, w\u00e4scht die Petrol\u00e4therl\u00f6sung mit verd\u00fcnnter Natriumthiosulfatl\u00f6sung und trocknet mit Natriumsulfat. Die Petrol\u00e4therl\u00f6sung wird nun ohne Einzudampfen durch drei breite S\u00e4ulen mit je 800 g schwach aktivem Aluminiumoxyd filtriert, wobei nur solche Fraktionen in die nachfolgende S\u00e4ule gegeben werden, die sich durch rein blaue *Carr-Price*-F\u00e4rbung auszeichnen. Auf diese Weise wurde als reinste Fraktion ein gelbes \u00d6l vom  $n_D^{23} = 1,5740$  erhalten. Das Maximum des UV.-Absorptionsspektrums dieses Pr\u00e4parates liegt wie beim Vitamin A bei 325—328 m $\mu$ . Bei Annahme eines gleichen molekularen Extinktionskoeffizienten errechnet sich der Gehalt an Vitamin-A-Butyl\u00e4ther zu ca. 60%.

UV.-Absorptionsmessung: 325—328 m $\mu$  (Max.)  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 870$

*Carr-Price*-Messung: (*Pulfrich* S 61)  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1200$

<sup>1)</sup> Vgl. Synthese von Vitamin-A-Acetat, *Helv.* **30**, 1911 (1947).

**Vitamin-A-Phenyläther.****1-Phenoxy-3-methyl-penten-(2)-in-(4) (II, R = Phenyl).**

Nach der allgemeinen Vorschrift<sup>1)</sup> stellt man aus 230,4 g 3-Oxy-3-methyl-penten-(1)-in-(4) durch Umsetzen mit Phosphortribromid eine ätherische Lösung von 1-Brom-3-methyl-penten-(2)-in-(4) her und tropft diese innert 1 Stunde in das siedende Gemisch von 339 g Phenol, 504 g frisch geglühtem, fein pulverisiertem Kaliumcarbonat und 1,8 l trockenem Aceton. Man kocht über Nacht unter Rückfluss, verdünnt hierauf mit Wasser, nimmt in Äther auf und schüttelt die Ätherlösung mehrmals mit 3-n. NaOH und mit Wasser aus. Der Ätherrückstand wird im Hochvakuum fraktioniert. Man erhält 273 g 1-Phenoxy-3-methyl-penten-(2)-in-(4) vom Sdp. 80–85°/0,1 mm. Ausbeute 66%, bezogen auf 3-Oxy-3-methyl-pentenin. Es ist ein farbloses Öl, das mit ammoniakalischer Silberhydroxydlösung eine graue, mit wässriger Sublimatlösung eine weisse Fällung gibt.

$$d_4^{20} = 0,9894 \quad n_D^{22} = 1,5418$$

$$M_D \text{ für } C_{12}H_{12}O \quad \left[ \begin{array}{c} \bar{4} \\ \bar{1} \end{array} \right] \text{ Ber. } 53,2 \quad \text{Gef. } 54,7 \quad EM_D = +1,5 \\ C_{12}H_{12}O \quad \text{Ber. C } 83,68 \quad \text{H } 7,02\% \quad \text{Gef. C } 83,32 \quad \text{H } 6,93\%$$

**1-Phenoxy-3, 7-dimethyl-6-oxy-9-[2', 6', 6'-trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-nonadien-(2, 7)-in-(4) (III, R = Phenyl).**

Zu einer Äthylmagnesiumbromidlösung, hergestellt aus 6,8 g Magnesiumspänen und 33 g Äthylbromid in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Äther und 20 cm<sup>3</sup> Benzol, wird während 20 Minuten unter Rühren eine Lösung von 36,6 g 1-Phenoxy-3-methyl-pentenin (II) in 20 cm<sup>3</sup> Benzol zugetropft. Man rührt noch 2 Stunden bei 35° und tropft hierauf im Verlaufe einer halben Stunde eine Lösung von 39,3 g 4-[Trimethyl-cyclohexenyl]-2-methyl-butenal (I) in 25 cm<sup>3</sup> Benzol bei Zimmertemperatur zu. Nach einer weiteren halben Stunde Rühren bei 30–35° hydrolysiert man das Reaktionsgemisch auf übliche Weise. Das rohe Kondensationsprodukt (74 g) nimmt man in Petroläther auf und extrahiert mit 95-proz. Methylalkohol (Vol.%). Die vereinigten Methanolauszüge werden mit Wasser verdünnt und in Petroläther aufgenommen. Diese Petrolätherlösung wird viermal mit 75-proz. Methylalkohol (Vol.%) und mit Wasser ausgewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand enthält noch eine geringe Menge nicht umgesetztes 1-Phenoxy-3-methyl-pentenin, das hierauf im Hochvakuum bei 130° Ölbadtemperatur abdestilliert wird. Der Destillationsrückstand (30 g) wird zur weiteren Reinigung in Petroläther gelöst und durch eine Säule von 1 kg schwach aktivem Aluminiumoxyd filtriert. Man erhält als Petrolätherfraktion 20 g 1-Phenoxy-3, 7-dimethyl-6-oxy-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonadienin als hellgelbes, sehr viskoses Öl. Ausbeute: 28%, bezogen auf den Aldehyd I. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 200° Badtemperatur destilliert.

$$d_4^{22} = 1,011 \quad n_D^{22} = 1,5498$$

$$M_D \text{ für } C_{26}H_{34}O_2 \quad \left[ \begin{array}{c} \bar{6} \\ \bar{1} \end{array} \right] \text{ Ber. } 116,2 \quad \text{Gef. } 119,3 \quad EM_D = +3,1 \\ C_{26}H_{34}O_2 \quad \text{Ber. C } 82,49 \quad \text{H } 9,05 \quad \text{akt. H } 0,26\% \\ \text{Gef. } \text{, } 82,37 \quad \text{, } 9,24 \quad \text{, } \text{, } 0,24\%$$

**1-Phenoxy-3, 7-dimethyl-6-oxy-9-[2', 6', 6'-trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-nonatrien-(2, 4, 7) (IV, R' = Phenyl).**

3,0 g 1-Phenoxy-3, 7-dimethyl-6-oxy-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonadienin (III) werden in 15 cm<sup>3</sup> Petroläther (Sdp. 80–100°) gelöst und mit 0,5 g Palladiumkohle-Chinolin-Katalysator<sup>2)</sup> bis zur Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff hydriert. Das Rohprodukt wird im Hochvakuum bei 210° Badtemperatur (0,05 mm Hg) destilliert. Man erhält 1,75 g 1-Phenoxy-3, 7-dimethyl-6-oxy-9-[trimethyl-cyclohexenyl]-nonatrien (IV) als hellgelbes Öl.

<sup>1)</sup> Vgl. Darstellung von 1-Butoxy-3-methyl-penten-(2)-in-(4) Seite 501.

<sup>2)</sup> Vgl. Synthese von Vitamin-A-Acetat, S. 497.



$$d_4^{20} = 1,000 \quad n_D^{19} = 1,5470$$

$M_D$  für  $C_{26}H_{36}O_2$   $[\eta]$  Ber. 117,8 Gef. 120,5  $EM_D = +2,7$

$C_{26}H_{36}O_2$	Ber. C	82,05	H	9,53	akt. H	0,26%
	Gef. „	82,25	„	9,85	„	0,24%

Bildung des Vitamin-A-Phenyläthers (V, R' = Phenyl).

Die Wasserabspaltung kann auf gleiche Weise durchgeführt werden, wie sie beim Vitamin-A-Butyläther beschrieben wurde. Durch chromatographische Reinigung des rohen Abspaltungsproduktes erhält man ein Konzentrat mit einem Gehalt von 45% Vitamin-A-Phenyläther.

Die Wasserabspaltung gelingt ebenfalls mit Phosphoroxychlorid in Pyridinlösung (vgl. Darstellung von Vitamin-A-Acetat, Seite 498). Aus 1,4 g IV (R' = Phenyl) erhielt man nach der chromatographischen Reinigung 600 mg eines hellgelben Öles von  $n_D^{23} = 1,608$  mit einem Gehalt von ca. 50% Vitamin-A-Phenyläther.

UV.-Absorptionsmessung: 327  $m\mu$  (Max.);  $E_{1\text{cm}}^1\%$  = 715

Carr-Price-Messung: (Pulfrich S 61)  $E_{1\text{cm}}^1\%$  = 1580

(Pulfrich S 57)  $E_{1\text{cm}}^1\%$  = 918

Nach 12-stündigem Stehenlassen bei 10° schieden sich aus dem 50-proz. Konzentrat gelbe Krystalle aus. Die Krystallisation wurde vervollständigt durch Zugabe von 0,3 cm<sup>3</sup> Isopropylalkohol. Die Ausbeute betrug 50 mg aus 270 mg Konzentrat. Die Krystalle wurden aus 0,3 cm<sup>3</sup> warmem Isopropylalkohol umkrystallisiert. Man erhielt 22 mg gelbe Prismen vom Smp. 90—92°.

UV.-Absorptionsmessung: 327  $m\mu$  (Max.);  $\epsilon = 53000$

Carr-Price-Messung: (Pulfrich S 61)  $\epsilon = 123000$

(Pulfrich S 57)  $\epsilon = 63000$

$C_{26}H_{34}O$  Ber. C 86,13 H 9,45 % Gef. C 85,98 H 9,58%

### E. Bestimmung der Verseifungsgeschwindigkeit.

45 cm<sup>3</sup> Lösungsmittel, enthaltend 2 mval Säure bzw. Base, werden in einem *Erlenmeyer*-Kölbchen auf Thermostatentemperatur (Genauigkeit  $\pm 0,1^\circ$ ) gebracht. Nach mindestens 20 Minuten Temperaturengleich werden 5 cm<sup>3</sup> Esterlösung (2 mval enthaltend) zugegeben. In angepassten Zeitabständen werden 5 cm<sup>3</sup> abpipettiert und möglichst rasch in eine Vorlage von 20 cm<sup>3</sup> eisgekühlter alkoholischer Lösung gegeben. Die Vorlage enthält die gleiche Anzahl cm<sup>3</sup> an neutralisierendem Agens in 0,01-Normalität wie dem Versuchsmedium anfangs in 0,1-Normalität zugesetzt wurden. Wenn also z. B. zu Beginn des Versuches 2 mval NaOH = 20 cm<sup>3</sup> 0,1-n.-NaOH in das Reaktionskölbchen gegeben worden sind, so wird die Probenahme in 20 cm<sup>3</sup> 0,01-n. HCl (eisgekühlt) einpipettiert.

Dann wird mit 0,01-n. alkoholischer Natronlauge gegen Thymolblau bis zum deutlichen Umschlag ins Grünliche titriert. Die Brauchbarkeit des verwendeten Indikatoren (sein grosser Vorzug, speziell für Vitamin-A-Lösungen, ist die günstige Umschlagsfarbe) war zuvor für jeden Einzelfall überprüft worden. Und zwar wurde hierzu durch Versuche mit dem jeweils bei der Titration entstehenden Natriumsalz der bei der Verseifung entstandenen Säure (z. B. Natriumacetat) entschieden, ob im betreffenden Medium der Neutralisationspunkt auch tatsächlich in das Umschlagsgebiet des Indikatoren fällt.

Die Zeitpunkte des Einfließens in das Reaktionskölbchen und der Probenahme werden gestoppt. Die zu den verschiedenen Zeiten verbrauchten cm<sup>3</sup> Lauge abzüglich des in analoger Weise bestimmten Blindwertes ergeben die Auswertungsunterlagen. Da alkalisch-alkoholische Lösungen bei längerem Stehen, insbesondere bei höherer Temperatur, stark im Titer abnehmen, wurde zur Bestimmung des Blindwertes parallel zu jedem Hauptversuch ein Versuch ohne Esterzusatz geführt. Dem Einfluss der beim Hauptversuch entstehenden Säure auf diese Nebenreaktion wurde insofern Rechnung ge-

tragen, als dem Blindversuchsmedium die gleiche Säure in zeitlich angepassten Mengen zugesetzt wurde.

Beispielsweise wurde also ein Kölbchen mit 50 cm<sup>3</sup> Lösungsmittel (enthaltend 2 mval NaOH) zur selben Zeit wie das Hauptreaktionskölbchen in den Thermostaten gestellt. Unmittelbar nach jeder Probenahme aus dem Hauptversuch werden 5 cm<sup>3</sup> aus dem Blindversuch abpipettiert und in die gleiche Vorlage wie beim Hauptversuch — z. B. 20 cm<sup>3</sup> 0,01-n. HCl gegeben. Anschliessend wird mit 0,01-n. alkoholischer Natronlauge gegen Thymolblau titriert.

In Zeitabständen, die etwa der Verseifung von je einem Viertel des Gesamtesters entsprechen und die in einem Vorversuch jeweils festgestellt werden, setzt man dem Blindversuchsmedium die äquivalente Säuremenge in Form einer Titerlösung (Lösungsmittel gleicher Zusammensetzung wie Versuchsmedium) zu. Wurde beispielsweise im Vorversuch gefunden, dass nach 6 Minuten 25%, nach 26 Minuten 50% und nach 145 Minuten 75% einer 0,04-n. Vitamin-A-Acetatlösung (2 mval/50 cm<sup>3</sup>) in 0,04-n. alkoholischer Natronlauge verseift sind, so werden der Blindversuchslösung pro noch vorhandenen cm<sup>3</sup> je 0,01 mval Essigsäure (in Feinsprit gelöst) nach 6, nach 26 und nach 145 Minuten zugesetzt. Bei längerer Versuchsdauer, bzw. langsamer Verseifungsgeschwindigkeit sind diese Säurezusätze zeitlich und mengenmässig noch zu unterteilen.

Für die Ermittlung des Blindwertes aus den Titrationsergebnissen werden alle diese Säurezusätze (samt der kleinen dabei auftretenden Verdünnung) durch Abziehen der äquivalenten Laugenmenge vom Gesamtlaugenverbrauch rechnerisch berücksichtigt.

Alle UV.-Absorptionsspektren wurden in 95-proz. Alkohol, zum Teil mit einem *Beckman*'schen Quarzspektrophotometer zum Teil mit Hilfe der Sektorenmethode<sup>1)</sup> aufgenommen. Die Messung aller *Carr-Price*-Reaktionen erfolgte durch *E. Würzler* am *Pulfrich*-Photometer mit den Filtern S 61, bzw. S 57<sup>2)</sup>. Die Mikroanalysen und Mikrographien sind unter Leitung von *H. Waldmann* ausgeführt worden.

### Zusammenfassung.

Einige reine Ester und Äther des Vitamins A wurden nach dem von uns früher beschriebenen Aufbauprinzip dargestellt. Die Schmelzpunkte der synthetischen Krystallisate stimmen mit den bekanntesten Schmelzpunkten der entsprechenden Vitamin-A-Präparate aus Leberölen überein. Die Wirksamkeit der Ester (Standard- $\beta$ -Carotin) berechnet auf 1 g Vitamin-A-Alkohol betrug  $3,3 \pm 0,6$  Millionen i. E. Der Methyläther besitzt annähernd die gleiche und der Butyläther deutlich geringere Wirksamkeit. Der Phenyläther vom Smp. 90–91<sup>0</sup> ist wenig wirksam. Die molare Extinktion bei 325–328 m $\mu$  aller Präparate betrug ca. 50 000 und die molare Extinktion der *Carr-Price*-Messung gab ebenfalls gleiche Werte. Die molare Exaltation des Systems der konjugierten Doppelbindungen wurde übereinstimmend mit  $16,5 \pm 0,6$  bestimmt. Die Messung der Sauerstoffempfindlichkeit im *Warburg*-Apparat zeigt, dass die Ester beständiger sind als der Methyläther und der Vitamin-A-Alkohol. Die alkalische Hydrolyse der Ester verläuft erwartungsgemäss als Reaktion 2. Ordnung.

Wissenschaftliche Laboratorien  
der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel.

<sup>1)</sup> *H. v. Halban, G. Kortüm und B. Szigeti, Z. El. Ch. 42, 628 (1936).*

<sup>2)</sup> *P. B. Müller, Helv. 30, 1172 (1947).*