

Penta-acétate de la lactone de l'acide ms-inositol-carboxylique (XIX). 55 mg d'acide ms-inositol-carboxylique (XIII) sont traités 3½ min. à l'ébullition par 0,4 cm³ d'anhydride acétique en présence de chlorure de zinc. Le produit de réaction est isolé et recristallisé comme il a été indiqué dans le cas de la substance XVIII. Aiguilles (53 mg) de F. 204—205°, insolubles dans les carbonates alcalins.

3,840; 3,920 mg subst. ont donné 6,810; 6,970 mg CO₂ et 1,680; 1,700 mg H₂O

3,820; 2,030 mg subst. ont consommé 4,58; 2,45 cm³ NaOH 0,01-n.

0,830; 0,850 mg subst. dans 7,330; 9,810 mg camphre ont donné $\Delta = 10,2^\circ$; 8,0°

C ₁₇ H ₂₀ O ₁₂	Calculé C 49,04	H 4,80	CH ₃ CO 51,7%	Pds mol. 416
	Trouvé „ 48,40; 48,52	„ 4,90; 4,85	„ 51,61; 51,94%	„ „ 444; 433

RÉSUMÉ.

Les auteurs décrivent la préparation et les propriétés d'un méthylène-penta-hydroxy-cyclohexane, d'un acide ms-inositol-carboxylique et de l'acide scyllitol-carboxylique.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.
Bâle, Institut de Pharmacie de l'Université.

172. Carotinoidsynthesen XIII.

Über zwei isomere cis- β -Carotine mit cis-Konfiguration an „behinderten“ Doppelbindungen¹⁾

von C. H. Eugster, C. F. Garbers und P. Karrer.

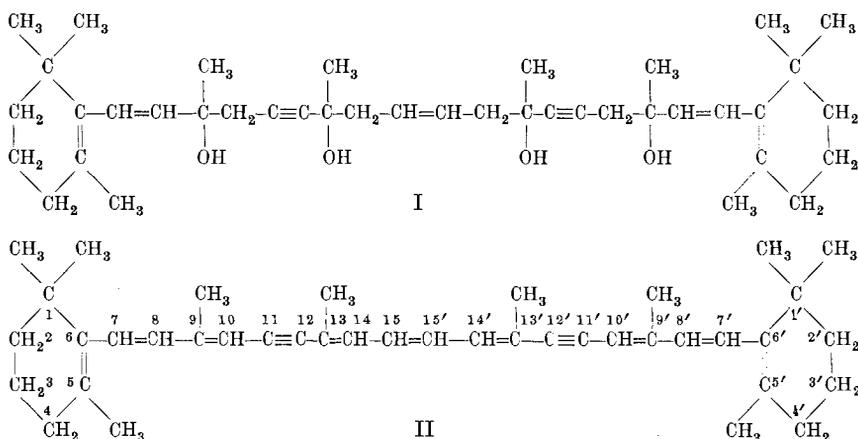
(24. VII. 53.)

Nach der Herstellung von cis-Lycopinen mit cis-Konfiguration an „behinderten“ Stellen²⁾ schien es uns wünschenswert, auch ein β -Carotin zu synthetisieren, welches an behinderten Stellen cis-Konfiguration aufweist. Als Ausgangsmaterial für diese Synthese diente das Tetraol I, dessen Herstellung früher¹⁾ beschrieben worden ist. Durch Wasserabspaltung mittels Toluolsulfosäure gelang es, aus dem genannten Tetraol I einen Farbstoff (oder ein Farbstoffgemisch) herzustellen, der als „Bis-dehydro- β -carotin“ bezeichnet werden soll. Es gelang nicht, ihn kristallisiert zu gewinnen, so dass wir über seine Einheitlichkeit keine Aussage machen können und die Frage offen bleibt, ob in ihm das Diacetylenderivat II oder die isomere Dicumulenverbindung oder das entsprechende Acetylcumulen oder eine Mischung dieser Stoffe vorliegt. Bei der partiellen Hydrierung dieses rohen „Bis-dehydro- β -carotins“ entstand ein Gemisch verschiedener cis- β -Carotine, aus denen wir zwei Substanzen isolieren konnten.

¹⁾ P. Karrer & C. H. Eugster, *Helv.* **33**, 1172 (1950). (Erste Mitteilung über synthetische β -Carotine.)

²⁾ C. F. Garbers & P. Karrer, *Helv.* **36**, 828 (1953).

Die Trennung dieses Gemisches erfolgte durch Chromatographie an Aluminiumoxyd. Unterhalb einer sehr kleinen Menge ganz-trans- β -Carotin haftete in der Säule eine cis-Verbindung A. Ihre Menge war sehr gering, und die Substanz konnte nicht kristallisiert werden.



Auf das cis- β -Carotin A folgte cis- β -Carotin B. Dieses konnte nach mehrmaligem Chromatographieren in Blättchen kristallisiert werden. Trotzdem lag es noch nicht in ganz reiner Form vor. Die unterste Zone in der Adsorptionssäule enthielt cis- β -Carotin C. Dieses wurde in prächtig kristallisierter, reiner Form gewonnen.

Im Gitterspektroskop liessen die zwei isomeren cis- β -Carotine B und C in Cyclohexanlösung folgende Absorptionsmaxima erkennen:

cis- β -Carotin B 404 (± 2) $m\mu$; cis- β -Carotin C 385–390 $m\mu$.

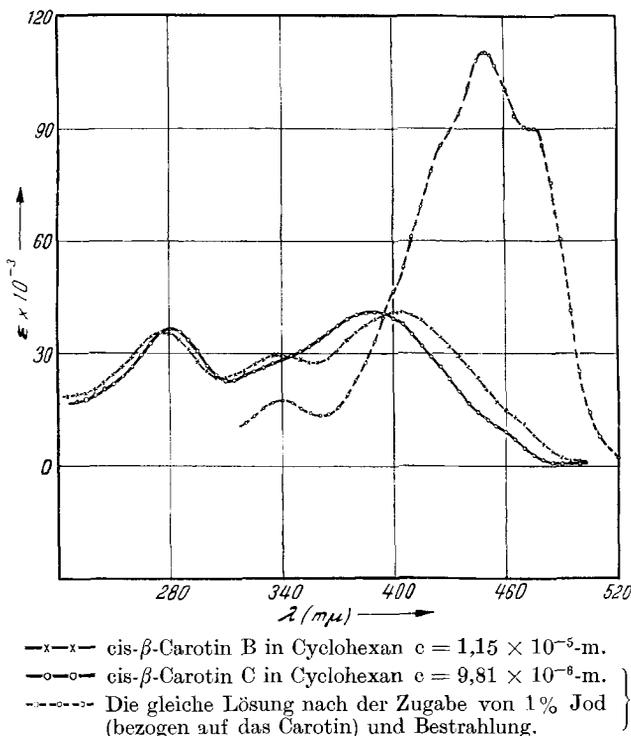
Je nachdem, ob die isolierten cis- β -Carotine B und C aus dem Diacetylderivat II oder einem Cumulen-Isomeren dieses Stoffes entstanden sind, können in ihnen cis- β -Carotine vorliegen mit cis-Konfiguration zwischen den C-Atomen 11/12 und 11'/12', oder cis- β -Carotine, in denen an C-Atomen, die den Stellungen 11/12 bzw. 11'/12' benachbart liegen, zusätzliche cis-Bindungen vorhanden sind.

Die Absorptionskurven der cis- β -Carotine B und C zeigen die flache Gestalt, welche für cis-Carotinoide mit cis-Konfiguration an behinderten Doppelbindungen charakteristisch ist¹⁾.

cis- β -Carotin C schmilzt bei 98° (unkorr.) und lagert sich beim Smp. noch nicht in die trans-Form um. Erst bei ca. 140° tritt eine teilweise Isomerisierung ein; wenn man die Verbindung auf den Smp. des β -Carotins erhitzt, zeigt sie das Absorptionsspektrum des Gleichgewichtsgemisches von ganz-trans- β -Carotin mit cis-Isomeren, wie es stets unter solchen Umständen auftritt (Absorptionsmaxima in

¹⁾ Vgl. C. F. Garbers, C. H. Eugster & P. Karrer, Helv. 35, 1850 (1952); 36, 562 (1952). C. F. Garbers & P. Karrer, Helv. 36, 828 (1953).

Cyclohexan 486, 455 m μ). cis- β -Carotin B besitzt in Schwefelkohlenstoff ein Absorptionsmaximum bei ca. 498 m μ , welches somit ca. 23 m μ kürzerwellig als dasjenige des ganz-trans- β -Carotins liegt.



Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung sind wir für die Gewährung von Mitteln zu Dank verpflichtet.

C. F. Garbers dankt der Universität Pretoria für ein Stipendium, welches ihm die Ausführung der vorliegenden Arbeit ermöglichte.

Experimenteller Teil.

Wasserabspaltung am Tetraol (I). Das Tetraol¹⁾ (I) wurde wie früher aus Octen-(4)-dion-(2,7) und [1',1',5'-Trimethyl-c-hexen-(5')-yl-(6')]-3-methyl-hexen-(1)-in-(5)-ol-(3) hergestellt. Die Ausbeute an Tetraol betrug in zwei verschiedenen Ansätzen 8,2 und 8,7 g aus 4,17 bzw. 4,12 g Octendion²⁾.

2,92 g dieses Tetraols wurden in 166 ml Toluol gelöst und zum Sieden erhitzt. Zu dieser siedenden Lösung wurde eine Toluol-Lösung von 244 mg entwässertes Toluolsulfonsäure gefügt (unter N₂). Sofort erfolgte Dunkelfärbung der Lösung. Diese wurde 15 Sek. im Sieden gehalten, rasch abgekühlt und zu 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung in einen Scheidetrichter gegeben. Beim Durchschütteln schlug die Farbe rasch nach Braunrot um. Nach dem Verdünnen der Toluolschicht mit ca. 200 ml Petroläther (Kp. 30—60°) wurde diese zur Entfernung von hypophasischen Anteilen zweimal mit 100 ml 90-proz. Methanol ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft.

¹⁾ P. Karrer & C. H. Eugster, Helv. **33**, 1172 (1950).

²⁾ Diese Ausbeuteverbesserung ist auf das in den letzten Arbeiten immer angewandte Zutropfen des Octendions zur heissen Grignard-Lösung zurückzuführen.

Den Rückstand hat man in 30 ml Petroläther gelöst und an Al_2O_3 (*Brockmann*, Aktivität II) chromatographiert. Durchmesser der Säule 3,5 cm. Zur Entwicklung des Chromatogramms wurden 300 ml Benzol-Petroläther (Kp. 30—60°) im Verhältnis 1:19 und 700 ml Benzol-Petroläther 3:37 verwendet. Die Kolonne hat man hierauf in 3 Teile zerschnitten.

- | | | | |
|----------|--------|--------------------|----------------|
| 1. Teil: | 6,5 cm | verschiedene Zonen | braun-braunrot |
| 2. Teil: | 7 cm | graugelbe Farbe | |
| 3. Teil: | 8 cm | gelb. | |

Zone 3 enthielt die gesuchte Verbindung. Sie wurde mit Äther (peroxydfrei, destilliert)-Methanol (9:1) eluiert, eingedampft und nochmals an Al_2O_3 (*Brockmann*, Aktivität II) chromatographiert. Durchmesser der Säule 3 cm. Die Entwicklung erfolgte durch Nachwaschen mit Petroläther. Nach längerem Nachwaschen zeigte die Kolonne folgende Zonen:

- | | | |
|--------------|--------------|-----------|
| Oberste Zone | 2 cm | braunrot |
| 2. Zone | 18 cm | gelb |
| 3. Zone | } ca. 2,5 cm | hellgelb. |
| 4. Zone | | |

Die Substanz aus Zone 2 wurde mit Äther-Methanol (9:1) eluiert und eingedampft, der Rückstand in wenig Petroläther (Kp. 30—60°) gelöst und in eine Ampulle filtriert. Nach dem Einengen wurde er bei 10^{-3} mm Hg 2 Std. lang getrocknet. Die Ausbeute an diesem Öl betrug in mehreren Versuchen zwischen 200 und 300 mg aus 3 g Tetraol. Es konnte nicht kristallisiert werden. Im *Beckman*-Spektrophotometer zeigte dieses Öl Maxima bei 287 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,45$); 340 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,35$); 404 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,63$) (in Cyclohexan).

Dieses Rohprodukt haben wir hierauf zur Herstellung der cis- β -Carotine direkt partiell hydriert.

Zonen 3 und 4 enthielten nur wenig Substanz, welche wir nicht weiter untersuchten.

Zone 2 des Hauptchromatogramms enthielt auch Bisdehydro- β -carotin. Es war aber noch stark verunreinigt und konnte durch weitere Chromatographie nicht gereinigt werden. Eine genaue Angabe der Ausbeute ist hier nicht möglich, da die Substanz vor der Hydrierung lange aufbewahrt worden war und sich ein grosser Teil in ein in organischen Lösungsmitteln unlösliches Produkt verwandelt hatte. Sie lässt sich durch partielle Hydrierung auch in cis- β -Carotine überführen.

Hydrierung der Substanz aus Zone 3. Die Hydrierungen und die Aufarbeitung wurden unter Lichtausschluss durchgeführt. 300 mg bleivergifteter Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator wurden in 25 ml Dioxan aushydriert und hierauf mit 226,8 mg Öl, gelöst in 5 ml Dioxan, versetzt. Die H_2 -Aufnahme setzte sofort ein. Nach $4\frac{1}{2}$ Std. war die Geschwindigkeit der Aufnahme bis auf $\frac{1}{5}$ der Anfangsgeschwindigkeit gefallen (4 Mol H_2 pro Mol des Polyens). Die Hydrierung wurde dann abgebrochen, die Lösung filtriert und bei niedriger Temperatur eingedampft. Die Rohsubstanz zeigte im Gitterspektroskop in Cyclohexanlösung einen Schatten bei ca. 463 $m\mu$. Die Zugabe von Jod bewirkte eine rasche Isomerisierung. Nach der Isomerisierung zeigte sie Absorptionsmaxima bei 486,5, 455 $m\mu$ (Cyclohexan).

Diese Substanz wurde mit dem Hydrierungsprodukt eines zweiten Ansatzes (290 mg Öl) in Petroläther gelöst und an Al_2O_3 (*Brockmann*, Aktivität II) unter Lichtausschluss chromatographiert (Säule $3,5 \times 25$ cm). Zur Entwicklung wurden 250 ml Petroläther (Kp. 30—60°), 500 ml Petroläther-Benzol (19:1) und 600 ml Petroläther-Benzol (9:1) benutzt.

Die Kolonne zeigte folgende Zonen:

- | | | |
|--------------|--------------------|--|
| Oberste Zone | 0,5 cm bräunlich | Abs. maxima in Cyclohexan |
| 2. Zone | 0,5 cm rotorange | keine Banden |
| 3. Zone | 7,0 cm braunorange | 487 $m\mu$ + 2. Bande (ganz-trans- β -Carotin) |
| | | Totalabs. ab 485 $m\mu$ |

4. Zone	1,7 cm braun	Schatten bei 487 m μ $\xrightarrow{\text{Jod}}$ 486, 455 m μ
5. Zone	7,2 cm braun	Schatten bei ca. 467 m μ $\xrightarrow{\text{Jod}}$ 486, 455 m μ
6. Zone	6,5 cm braungelb	Schatten bei ca. 460 m μ $\xrightarrow{\text{Jod}}$ 486, 455 m μ

Die Adsorptionssäule wurde in die einzelnen Zonen zerlegt und mit methanolhaltigem, peroxydfreiem Äther eluiert.

Nach der Eluierung und dem Eindampfen haben wir die Rückstände aus den Zonen 2, 3 und 4 nochmals an Al₂O₃ (*Brockmann*, Aktivität II) chromatographiert. Durchmesser der Säule 2 cm. Nach längerem Nachwaschen mit benzolhaltigem Petroläther (Kp. 30–60°) liess die Kolonne folgende Zonen erkennen:

		Abs. maxima in Cyclohexan
Oberste Zone	0,5 cm bräunlich	keine Banden
Zone a	0,5 cm tiefbraunrot	487 m μ (unscharf, β -Carotin)
Zone b	2,0 cm orange	487, 456 m μ (β -Carotin)
Zone c	5 cm bräunlichgelb	keine Banden $\xrightarrow{\text{Jod}}$ 485, 454 m μ
Zone d	8 cm bräunlichgelb	Schatten bei ca. 467 m μ $\xrightarrow{\text{Jod}}$ 486, 455 m μ

Zone c enthielt nur wenig Substanz. Diese cis-Verbindung (cis A) konnte nicht kristallisiert werden. Aus den quantitativen Spektren ging hervor, dass sie noch stark verunreinigt war. Durch weitere Chromatographie an Al₂O₃ konnte sie von diesen Verunreinigungen nicht abgetrennt werden.

Zone d wurde mit Methanol-Äther (1:9) eluiert und eingedampft (Eluat x).

Die Substanz aus *Zone 5* wurde mit Äther-Methanol 9:1 eluiert und unter Lichtabschluss bei niedriger Temperatur eingedampft. Den Rückstand haben wir in wenig Petroläther (Kp. 30–40°) gelöst, filtriert und bis auf ca. 1 cm³ eingengt. Nach der Zugabe von abs. C₂H₅OH wurde der Petroläther unter Vakuum entfernt, bis die Lösung sich trübte. Aus dieser Lösung kristallisierten im Eisschrank bei –20° über Nacht 18,8 mg der cis-Verbindung B aus.

Die Mutterlauge wurde zusammen mit dem Eluat x nochmals chromatographiert. Aus Petroläther-Äthanol konnten weitere 4 mg cis- β -Carotin B kristallisiert werden.

Die zwei Fraktionen haben wir nochmals aus CS₂/Alkohol-Gemisch umkristallisiert und auf diesem Wege 15,5 mg rotorange Kristalle gewonnen; Smp. 131°. Diese cis-Verbindung B war aber noch von einer Begleitsubstanz verunreinigt. Sie wurde daher nochmals chromatographiert und dadurch von einer kleinen Menge Verunreinigungen abgetrennt. Die Hauptzone wurde eluiert und eingedampft, der Rückstand in wenig CS₂ gelöst, die Lösung filtriert und auf ca. 1 cm³ eingengt. Hierauf hat man diese mit 2 cm³ Äthanol versetzt und den Schwefelkohlenstoff vorsichtig im Vakuum verdunstet. Dabei trübte sich die Lösung, worauf eine farblose Substanz ausfiel. Das Vakuum wurde abgebrochen, die Lösung filtriert und mit Alkohol nachgewaschen. Dieses Verfahren hat man dreimal wiederholt. Schliesslich wurde die Lösung eingedampft und der Rückstand aus CS₂-Alkohol umkristallisiert. Er kristallisierte in Blättchen aus. Ausbeute 4–5 mg; Smp. 134–135°.

Beim Schmelzen wird diese cis-Verbindung in trans- β -Carotin verwandelt. Sie liess im Spektrometer folgende Absorptionsmaxima erkennen: in CS₂ ca. 498 m μ , in Cyclohexan ca. 465 m μ .

Durch Jod wird sie rasch umgelagert (siehe Absorptionskurven). Die im *Beckman*-Spektrophotometer bestimmten Absorptionsmaxima sind die folgenden: 404 (± 2 m μ) ($\log \epsilon = 4,61$), 276 m μ ($\log \epsilon = 4,56$). Aus der Höhe der Extinktionen nach der Isomerisierung ist zu schliessen, dass diese Verbindung noch nicht in ganz reiner Form vorliegt ($\log \epsilon$ nach der Isomerisierung = 5,01).

Zone 6 wurde ähnlich wie Zone 5 eluiert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde nochmals an Al_2O_3 chromatographiert und von weiteren Verunreinigungen abgetrennt. Nach dem Eluieren und Eindampfen haben wir den Rückstand aus Petroläther (Kp. 30–40°)-Äthanol-Methanalgemisch kristallisiert. Diese cis-Verbindung (cis C) kristallisierte rasch in glitzernden, rotorangen Blättchen aus. Die Kristalle wurden abgenutscht und bei Zimmertemperatur 2 Std. bei 10^{-3} mm Hg getrocknet. Ausbeute 8 mg cis- β -Carotin C; Smp. 98°.

$\text{C}_{40}\text{H}_{56}$ (536,84) Ber. C 89,48 H 10,52% Gef. C 89,00 H 11,11%

Diese cis-Verbindung C zeigte ein unscharfes Spektrum. In CS_2 lässt sie eine sehr schwache Bande bei ca. 489 $\text{m}\mu$ erkennen. Durch Jod wird sie in Cyclohexan schnell umgelagert; diese die Umlagerungsprodukte enthaltende Lösung weist dann Absorptionsmaxima bei 486–487 und 455 $\text{m}\mu$ auf (ganz-trans- β -Carotin). Die quantitativen Spektren, bestimmt im Beckman-Spektrophotometer (Cyclohexanlösung), sind die folgenden:

cis- β -Carotin C	nach Jod-Zugabe
385–390 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,61$)	450 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 5,05$)
280 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,56$)	475–477 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,95$)

Die cis-Verbindung C ist das erste von uns beobachtete Carotinoid, welches cis-Konfiguration an gehinderten Stellen besitzt und sich nicht beim Smp. in die ganz-trans-Form verwandeln lässt. Erhitzt man die Substanz langsam auf 140° in einem evakuierten Röhrchen, so zeigt sie nach dem Abkühlen Absorption bei 477–478 (448) $\text{m}\mu$. Wenn man sie langsam auf 145° erwärmt und dann noch weitere 3 Minuten auf dieser Temperatur belässt, absorbiert sie in Cyclohexan bei 481, 448 $\text{m}\mu$. Wenn man sie aber auf 184° (Smp. des β -Carotins) erhitzt, zeigt die umgelagerte Verbindung Absorption bei 486–487, 455 $\text{m}\mu$ (Cyclohexan).

Hydrierung des Öls aus Zone 2. Die Hydrierung wurde in ähnlicher Weise durchgeführt, wie schon für Zone 3 beschrieben. Dabei bilden sich auch verschiedene cis-Isomere des β -Carotins. Diese cis-Verbindungen sind aller Wahrscheinlichkeit nach identisch mit cis- β -Carotin B und cis- β -Carotin C. Eine kleine Menge einer cis-Verbindung (3,5 mg aus 626 mg hydriertem Öl) konnte kristallisiert werden. Sie war mit cis- β -Carotin C vollkommen identisch (Smp. und Spektren).

Isolierung des ganz-trans- β -Carotins aus der Mutterlauge. Alle Mutterlauen von der Aufarbeitung des Hydrierungsproduktes (Zone 2) wurden 3 Min. auf 160° unter N_2 erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das β -Carotin chromatographisch abgetrennt. Den Rückstand hat man nach der Eluierung und dem Eindampfen aus Petroläther-Alkohol kristallisiert. Die gewonnenen Kristalle wurden nochmals aus Petroläther umkristallisiert. Das ganz-trans- β -Carotin kristallisierte in glitzernden Blättchen aus. Ausbeute 27 mg.

Zusammenfassung.

Aus einem Polyen-diacetylen-tetraol I wurde durch Abspaltung von Wasser ein „Bis-dehydro- β -carotin“ oder eine Mischung von solchen Carotinen erhalten, aus dem sich durch partielle Reduktion zwei cis- β -Carotine mit cis-Konfiguration an „behinderten“ Doppelbindungen herstellen liessen. Die beiden Substanzen, die mit cis- β -Carotin B und cis- β -Carotin C bezeichnet werden, sind stabile, schön kristallisierte Verbindungen, die durch Erhitzen oder durch Einwirkung von Jod in ganz-trans- β -Carotin umgelagert werden. Die Spektren beider cis- β -Carotine zeigen die flachen Absorptionskurven, welche für cis-Polyene mit cis-Konfiguration an „behinderten“ Stellen charakteristisch sind.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.