

27. Synthesen in der Carotinoid-Reihe.

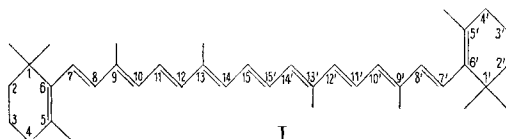
1. Mitteilung¹⁾.

Die technische Synthese von β -Carotin

von O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg und P. Zeller.

(14. XII. 55.)

β -Carotin (I) ist der in der Natur am weitesten verbreitete Fettfarbstoff und stellt für Mensch und Tier die natürliche Quelle für das lebenswichtige Vitamin A dar. Die Gewinnung des Pigmentes in reiner Form aus Carotten, Alfalfa oder rotem Palmöl bietet in technischem Maßstab grosse Schwierigkeiten.



Wir berichten nun über eine Synthese, nach welcher in der Schweiz und in den USA. reines β -Carotin in technischem Maßstab hergestellt wird. Unser Verfahren basiert auf *Inhoffen's*²⁾ β -Carotin-Synthese mit dem Aufbauprinzip $C_{19} + C_2 + C_{19} = C_{40}$. Für den β - C_{19} -Aldehyd wurde eine neue, einfache Synthese gefunden.

Das nachfolgende Formelschema gibt eine Übersicht über die 6 Verfahrensstufen. In den ersten drei Stufen wird aus β -Jonon schrittweise der β - C_{19} -Aldehyd aufgebaut. Darauf verknüpft man zwei β - C_{19} -Aldehyde mittels Acetylen zum β - C_{40} -Diol und dehydratisiert zum 15,15'-Dehydro- β -carotin mit zentraler Dreifachbindung. Dieses wird in den letzten Stufen in die natürliche Raumform des β -Carotins übergeführt.

In der ersten Stufe wird β -Jonon, wie in unserer Vitamin-A-Synthese³⁾, durch Glycidestersynthese und nachfolgende Alkalibehandlung zum β - C_{14} -Aldehyd verlängert.

In der zweiten Stufe wird aus β - C_{14} -Aldehyd III der bisher unbekannte β - C_{16} -Aldehyd IV aufgebaut. Die Kettenverlängerung gelingt durch Acetalisierung, Kondensation mit Vinyläther und nachfolgende Säurebehandlung⁴⁾.

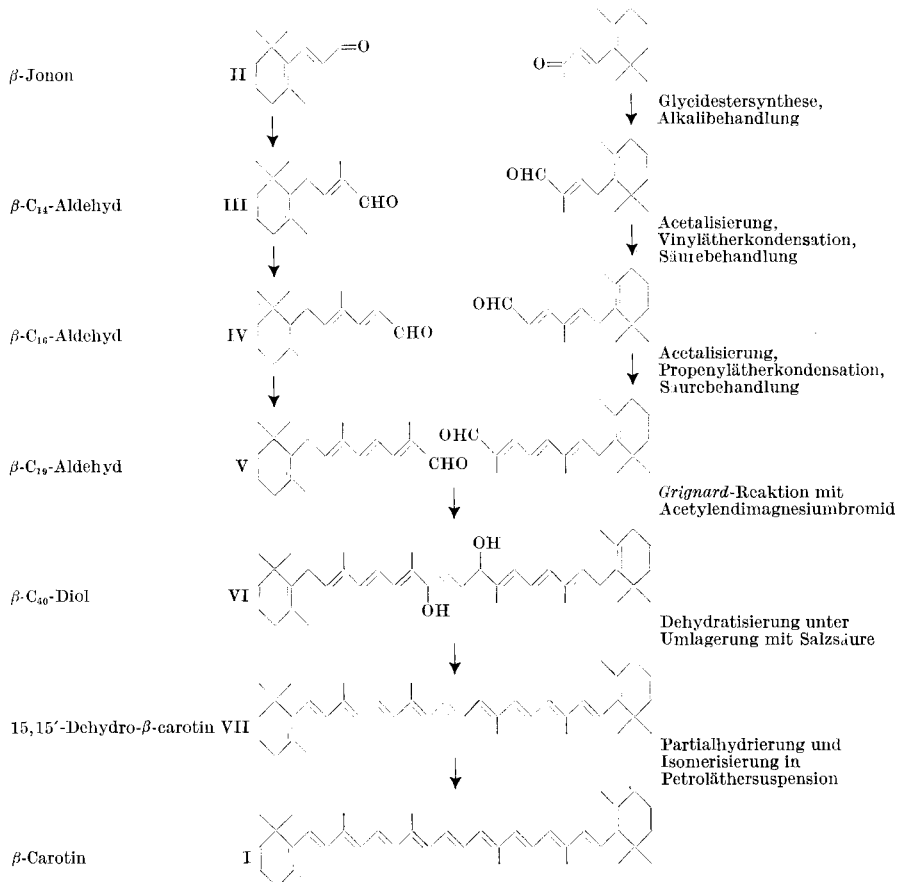
¹⁾ Teil eines Übersichtsreferates, das im Juli 1955 am Int. Kongress für reine und angewandte Chemie in Zürich gehalten wurde.

²⁾ H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram, G. Rummert & H. Pommer, Liebigs Ann. Chem. **570**, 54 (1950).

³⁾ O. Isler, W. Huber, A. Ronco & M. Kofler, Helv. **30**, 1911 (1947).

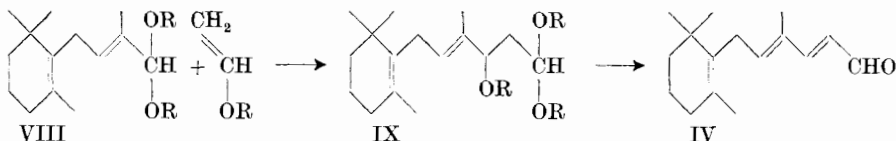
⁴⁾ Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie, 4. Auflage, Bd. VII, S. 112ff.

Formelschema.

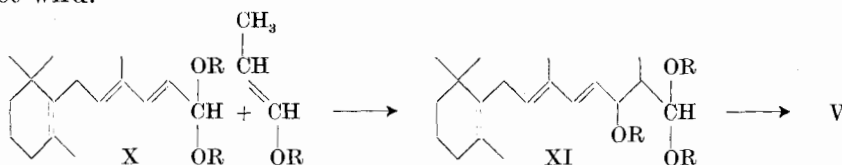


Das β -C₁₄-Acetal VIII entsteht durch Behandeln des β -C₁₄-Aldehyds III mit Orthoameisensäureester in Gegenwart von Phosphorsäure oder einer katalytischen Menge p-Toluolsulfosäure. Es wird ohne Reinigung bei tiefer Reaktionstemperatur mit der äquimolaren Menge Vinyläther verrührt. Als Kondensationsmittel verwenden wir eine 10-proz. Lösung von Zinkchlorid in Essigester. Das α,β -ungesättigte Acetal VIII lagert sich schnell und exotherm an die Doppelbindung des Vinyläthers an, während das entstehende Ätheracetal IX, das in α,β -Stellung gesättigt ist, bei tiefer Temperatur nicht mit dem Vinyläther reagiert. Es entstehen deshalb keine höheren Kondensationsprodukte. Die Reaktion verläuft einsinnig. Das Ätheracetal IX wird nun mit Phosphorsäure oder 95-proz. Essigsäure auf 90–100° erwärmt; dabei wird die Acetalgruppe hydrolysiert und Alkohol aus der α,β -Stellung abgespalten. Beim Verdünnen der Hydrolyselösung mit Wasser fällt der β -C₁₆-Aldehyd IV in fester Form aus. Aus Methanol

oder Petroläther kristallisiert der reine Aldehyd in grossen, beinahe farblosen Prismen, Smp. 78–79°, mit Absorptionsmaximum bei 273–276 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 1347).



Die dritte Stufe, der Aufbau des β -C₁₉-Aldehyds V aus dem β -C₁₆-Aldehyd IV, ist eine Wiederholung der Reaktionsfolge der zweiten Stufe, wobei Propenyläther⁵⁾ an Stelle von Vinyläther verwendet wird.



Der reine β -C₁₉-Aldehyd V kristallisiert in hellgelben, groben Kristallen, Smp. 66–68°, mit Absorptionsmaxima bei 310,5 und 322,5 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 1856, 1825) und ist mit dem von *Inhoffen* beschriebenen Aldehyd identisch. Das Absorptionsspektrum ist in Fig. 1 zusammen mit den Spektren des β -C₁₄-Aldehyds III und β -C₁₆-Aldehyds IV abgebildet.

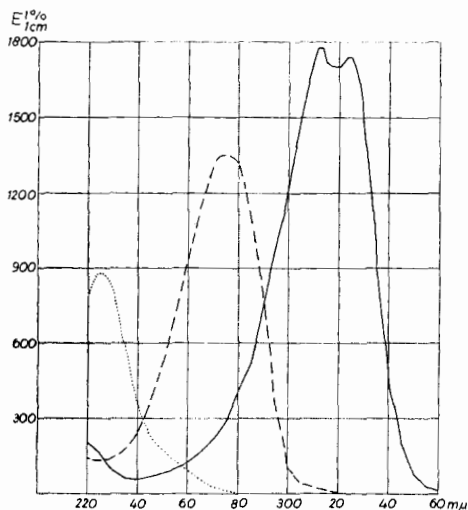


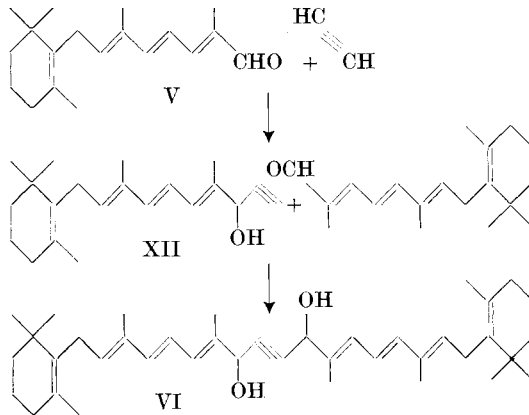
Fig. 1.

Absorptionsspektren (in Petroläther).

..... β -C₁₄-Aldehyd III - - - - - β -C₁₆-Aldehyd IV ——— β -C₁₉-Aldehyd V

⁵⁾ A. Kirmann, Bull. Soc. chim. France **6**, 841 (1939).

In der vierten Stufe wird Acetylen beidseitig mit β -C₁₉-Aldehyd V kondensiert und das entstehende β -C₄₀-Diol VI dehydratisiert. Die Verknüpfung von zwei β -C₁₉-Aldehyden V mit Acetylen erfolgt durch *Grignard*-Reaktion mit Acetylendimagnesiumbromid (sog. Einstufenverfahren) oder durch Kondensation mit Lithiumacetylid in flüssigem Ammoniak zum β -C₂₁-Acetylenearbinol XII und nachfolgende *Grignard*-Reaktion mit β -C₁₉-Aldehyd (sog. Zweistufenverfahren).



Das auf beiden Wegen erhaltene β -C₄₀-Diol VI besteht aus einem Gemisch isomerer Formen und wird nicht isoliert. Die Wasserabspaltung aus dem β -C₄₀-Diol VI gelingt mittels Halogenwasserstoffsäure, wobei unter Allylumlagerung über ein instabiles Halogenid 15,15'-Dehydro- β -carotin (VII) entsteht. Das vorzügliche Kristallisationsvermögen und die Beständigkeit dieser Verbindung erlauben die Abtrennung von allen Begleitstoffen, was für die Gewinnung von reinem β -Carotin wesentlich ist. 15,15'-Dehydro- β -carotin kristallisiert in orangen Blättchen, Smp. 154°, mit Absorptionsmaxima bei 431 und 450 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 2020, 1660).

In der fünften Stufe wird die zentrale Dreifachbindung des 15,15'-Dehydro- β -carotins VII in Petroläthersuspension mittels *Lindlar*-Katalysator⁶⁾ partiell hydriert. 15,15'-cis- β -Carotin kristallisiert in langen Nadeln, Smp. 150–151°, Absorptionsspektrum mit Maxima bei 450 und 477 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 1765, 1430) und dem typischen „cis-peak“ bei 338 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 1040).

In der sechsten Stufe wird das 15,15'-cis- β -Carotin in die schwerer lösliche „all-trans“-Verbindung I umgelagert. Zu diesem Zweck wird eine Suspension der cis-Verbindung in Petroläther 10 Std. auf 90–100° erwärmt. Das Arbeiten in Suspension in der 5. und 6. Stufe bietet den Vorteil, dass die empfindlichen Carotinoide grösstenteils in kristallinem Zustand vorliegen, wodurch Nebenreaktionen weitgehend

⁶⁾ H. Lindlar, Helv. 35, 446 (1952).

Synthesen in der Carotinreihe



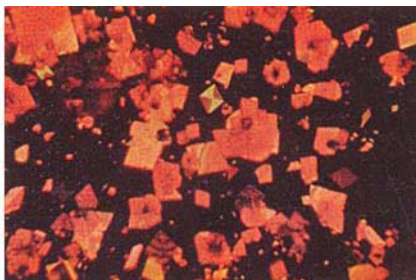
β -C₁₆-Aldehyd



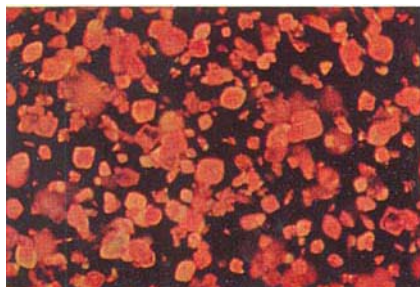
15,15'-Dehydro- β -carotin



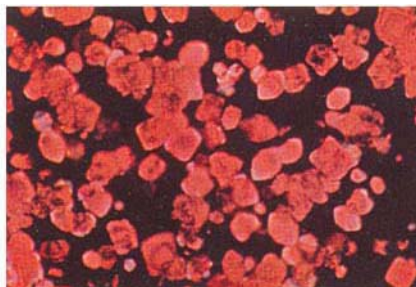
15,15'-cis- β -Carotin



all-trans- β -Carotin



3,4-Dehydro- β -carotin



3,4-3',4'-Bisdehydro- β -carotin

vermieden und beinahe quantitative Ausbeuten erzielt werden. Das erhaltene β -Carotin I, Smp. 180°, kristallisiert in violetten Blättchen mit metallischem Glanz. Die Daten der Absorptionsmessung in den gebräuchlichen Lösungsmitteln sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Absorptionsmessung von reinem β -Carotin in verschiedenen Lösungsmitteln durch *M. Kofler* und *J. Würsch*.

Lösungsmittel	Kurzwelliges Maximum		Minimum		Hauptmaximum		Minimum		Langwelliges Maximum	
	$m\mu$	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$	$m\mu$	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$	$m\mu$	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$	$m\mu$	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$	$m\mu$	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$
Hexan	273	383	312	81	453	2592	469	2043	481	2268
Cyclohexan	276	385	315	80	457	2505	473	1982	485	2204
Benzol	280	366	319	82	465	2337	482	1875	494	2032
Chloroform	280	366	323	100	465	2396	484	2015	491	2097
Methylenchlorid	279	375	319	97	463	2448	479	2065	489	2153
Schwefelkohlenstoff	—	—	—	—	484	2008	504	1718	512	1791
Dioxan	278	388	317	90	461	2471	478	2021	489	2179
Äthanol	275	381	313	95	453	2620	469	2160	480	2315

Die von Dr. *H. Waldmann* photographierten Kristalle von β -C₁₆-Aldehyd IV, 15,15'-Dehydro- β -carotin VII, 15,15'-cis- β -Carotin und β -Carotin I sind in Farbtabelle I abgebildet. Fig. 2 und 3 zeigen die Absorptionsspektren von all-trans- β -Carotin (I), 15,15'-cis- β -Carotin und 15,15'-Dehydro- β -carotin (VI) im Ultraviolett und Sichtbaren sowie im Infrarot.

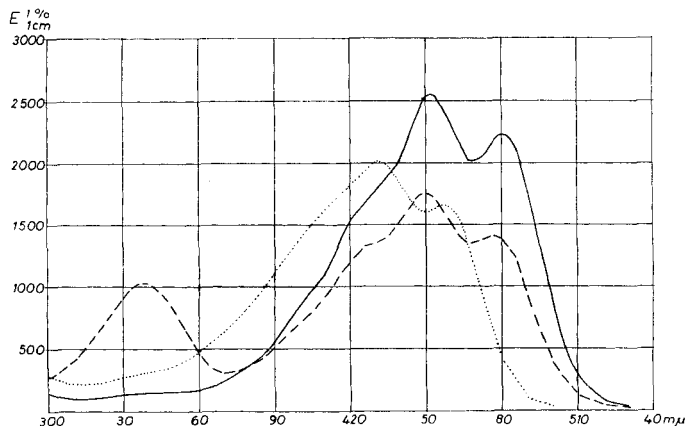


Fig. 2.

Absorptionsspektren (in Petroläther).

..... 15,15'-Dehydro- β -carotin - - - - - 15,15'-cis- β -Carotin ——— β -Carotin

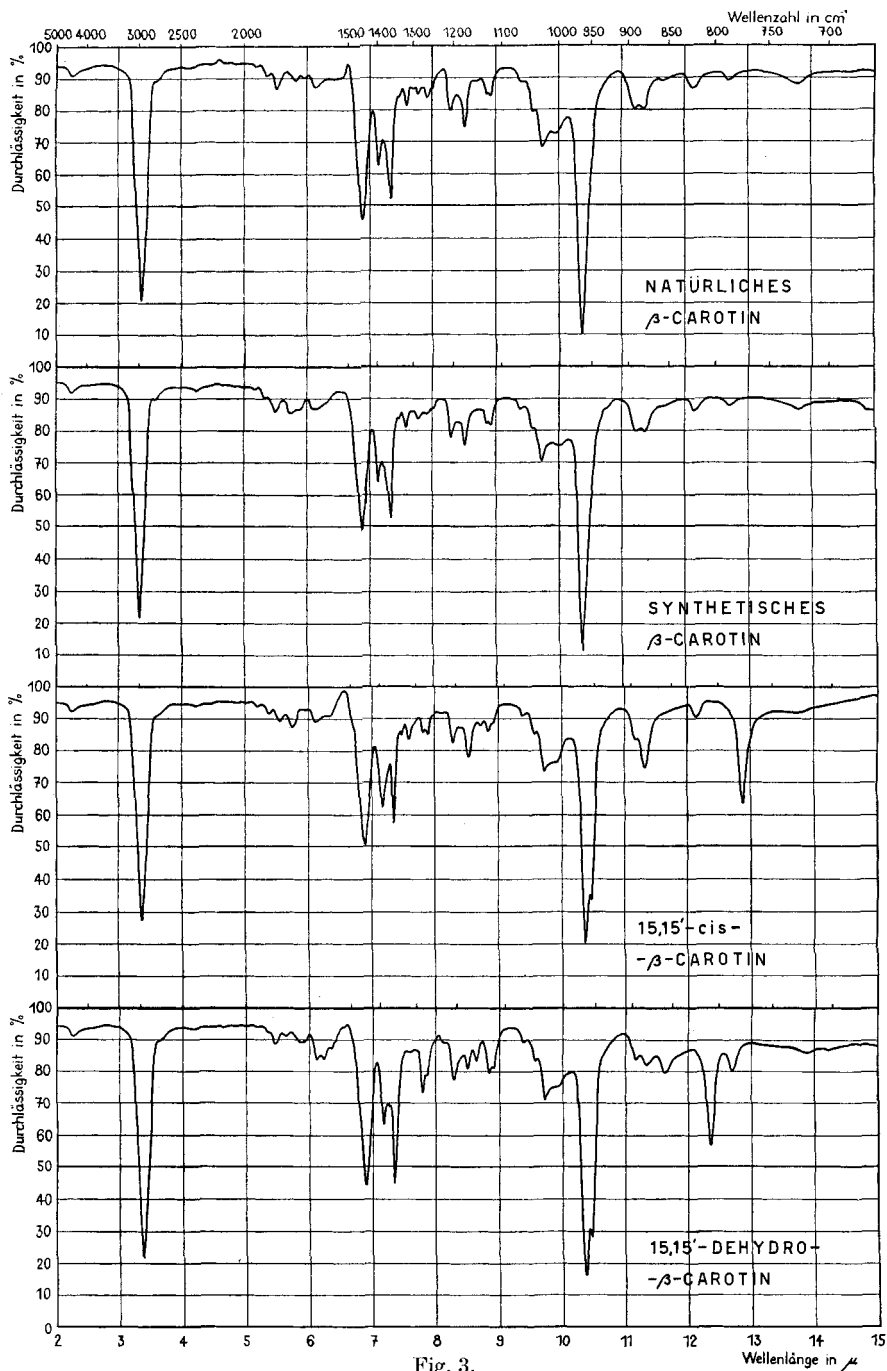


Fig. 3.

IR.-Absorptionsspektren, mit einer 1-mm-Zelle in Tetrachlorkohlenstoff von 2μ bis 12μ (1-proz. Lösungen) und in Cyclohexan von 12μ bis 15μ (0,5-proz. Lösungen) aufgenommen.

Der Vergleich des synthetischen β -Carotins mit einem von Dr. A. Winterstein aus rotem Palmöl isolierten reinsten β -Carotinpräparat ergab in allen chemischen, physikalischen und biologischen Daten Übereinstimmung. Fig. 3 zeigt die Identität der IR.-Spektren von synthetischem und natürlichem β -Carotin.

In den medizinischen Laboratorien von F. Hoffmann-La Roche & Co. AG. wurde das synthetische β -Carotin von Drs. A. Studer und G. Zbinden eingehend toxikologisch geprüft. Ratten und Kaninchen erhielten während vier Monaten grosse Dosen (1 g/kg, fünfmal pro Woche) β -Carotin in der Nahrung, ohne dass Symptome der Unverträglichkeit oder Veränderungen im Blutbild auftraten.

Experimenteller Teil⁷⁾.

β -C₁₄-Acetal VIII aus β -C₁₄-Aldehyd III. 206 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-2-methyl-buten-(2)-al-(1) (Smp. -0,5°, n_D²⁰ = 1,5096, UV.-Max. 225 m μ (E₁^{1%}_{cm}, 878)) (β -C₁₄-Aldehyd III) werden in 193 g Orthoameisensäure-äthylester gelöst und mit einer Lösung von 15 mg p-Toluolsulfosäure in 70 cm³ abs. Alkohol versetzt. Die Mischung wird unter Ausschluss von Feuchtigkeit 24 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann mit Äther verdünnt. Die mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschene und über Pottasche getrocknete Ätherlösung hinterlässt beim Einengen das 4-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-2-methyl-1,1-diäthoxy-buten-(2) (β -C₁₄-Acetal VIII). Durch Destillation erhält man 257 g reines Acetal, Sdp. 100°/0,4 mm, n_D²¹ = 1,4773.

C₁₈H₃₂O₂ Ber. C 77,09 H 11,50% Gef. C 76,81 H 11,75%

In gleicher Weise erhält man bei Verwendung von Orthoameisensäure-methylester das Dimethylacetal, Sdp. 157°/14 mm, n_D²⁷ = 1,4800.

C₁₆H₂₈O₂ Ber. C 76,14 H 11,18% Gef. C 76,50 H 11,28%

β -C₁₆-Ätheracetal IX aus β -C₁₄-Acetal VIII. 280 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-2-methyl-1,1-diäthoxy-buten-(2) (β -C₁₄-Acetal VIII) werden mit 10 cm³ einer 10-proz. Lösung von Zinkchlorid in Essigester versetzt und unter Rühren zwischen 40° und 45° allmählich mit 76 g Äthylvinyläther versetzt. Die Geschwindigkeit der Zugabe wird so reguliert, dass die Reaktionstemperatur zwischen 40° und 45° bleibt. Nachdem alles zugepfropft ist, wird die Mischung noch 1 Std. bei 45° gerührt, anschliessend mit Äther verdünnt und mit verdünnter Natronlauge gewaschen. Die über Pottasche getrocknete und filtrierte Ätherlösung hinterlässt beim Einengen 320 g 6-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-4-methyl-1,1,3-triäthoxy-hexen-(4) (β -C₁₆-Ätheracetal IX) als farbloses Öl, das im Hochvakuum destilliert werden kann; Sdp. 127–129°/0,01 mm, n_D²⁴ = 1,4705.

C₂₂H₄₀O₃ Ber. C 74,95 H 11,44% Gef. C 75,22 H 11,58%

Verwendet man als Ausgangsmaterial das Dimethylacetal des β -C₁₄-Aldehyds, so erhält man 6-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-4-methyl-1,3-dimethoxy-1-äthoxy-hexen-(4), Sdp. 127°/0,03 mm, n_D²⁵ = 1,4760.

C₂₀H₃₆O₃ Ber. C 74,02 H 11,18% Gef. C 74,01 H 11,46%

β -C₁₆-Aldehyd IV aus β -C₁₆-Ätheracetal IX. Eine Mischung von 500 g 6-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-4-methyl-1,1,3-triäthoxy-hexen-(4) (β -C₁₆-Ätheracetal IX), 4 l Dioxan, 1,2 l Wasser und 180 cm³ Phosphorsäure (87-proz.) wird in Gegen-

⁷⁾ Alle Absorptionsspektren wurden auf einem Beckman-Spektrophotometer DU aufgenommen, Lösungsmittel: Petroläther, sofern nicht anders vermerkt. Bei schwerer löslichen Verbindungen wurde in wenig Methylenchlorid gelöst und mit Petroläther verdünnt. Alle Smp. sind unkorrigiert.

wart einer Spur Hydrochinon in einer Stickstoffatmosphäre 8 Std. auf ca. 100° erhitzt, wobei ca. 1,2–1,5 l Dioxan-Wasser-Gemisch abdestillieren. Durch langsames Zutropfen einer Dioxan-Wasser-Mischung (4:1) wird das Volumen des Reaktionsgemisches konstant gehalten. Anschliessend wird die klare, gelbe Lösung auf ca. 6 kg Eiswasser gegossen und mit festem Natriumhydrogencarbonat schwach alkalisch gestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 250 g 6-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-4-methyl-hexadien-(2,4)-al-(1) (β -C₁₆-Aldehyd IV), Smp. 78–79°, UV.-Max. 273–276 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 1347).

C₁₆H₂₄O Ber. C 82,70 H 10,36% Gef. C 82,87 H 10,68%

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmilzt nach Umkristallisieren aus Methylencchlorid-Methanol bei 199–200°.

C₂₂H₂₈O₄N₄ Ber. N 13,55% Gef. N 13,81%

Das Semicarbazon wird aus Methanol umkristallisiert, Smp. 211–212°.

C₁₇H₂₇ON₃ Ber. N 14,52% Gef. N 14,73%

β -C₁₆-Aldehyd IV aus β -C₁₄-Aldehyd III, Einstufenverfahren. Eine Mischung, bestehend aus 325 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-2-methyl-buten-(2)-al-(1) (β -C₁₄-Aldehyd III), 240 g Orthoameisensäure-äthylester und 100 cm³ abs. Alkohol, wird mit 2 cm³ einer 1-proz. alkoholischen p-Toluolsulfosäurelösung versetzt und über Nacht bei 20–30° gerührt. Nun gibt man 18 cm³ Pyridin zu, giesst das Reaktionsgemisch auf 450 cm³ eiskalte Natriumhydrogencarbonatlösung (2,5-proz.) und rührt 20 Min. Dann trennt man die obere Schicht ab und destilliert im Wasserstrahlvakuum Nebenprodukte ab. Der Rückstand wird nach Zusatz von 2 cm³ einer 10-proz. Lösung von Zinkchlorid in Essigester unter Rühren bei 30–35° langsam mit 160 cm³ Vinyläthyläther versetzt. Gleichzeitig werden aus einem zweiten Tropftrichter 28 cm³ Zinkchloridlösung zugetropft. Darauf wird noch 1 Std. bei 30° und über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Nun wird eine Mischung, bestehend aus 1 l Eisessig, 77 cm³ Wasser und 110 g Natriumacetat, zum Reaktionsprodukt gegeben und unter Rühren 3 Std. auf 95° erwärmt. Nach dem Erkalten giesst man unter Rühren langsam auf 1,1 kg Eis und 1,1 l Wasser, wobei der Aldehyd kristallin ausfällt. Der filtrierte, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschene Niederschlag wird feucht bei 40–45° in ca. 400 cm³ Methanol gelöst und mit Kohle filtriert. Beim Kühlen auf –10° kristallisieren 240 g 6-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-4-methyl-hexadien-(2,4)-al-(1) (β -C₁₆-Aldehyd IV) aus, Smp. 77–78°.

β -C₁₆-Acetal X aus β -C₁₆-Aldehyd IV. Eine warme Lösung von 300 g 6-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-4-methyl-hexadien-(2,4)-al-(1) (β -C₁₆-Aldehyd IV) in 270 g Orthoameisensäure-äthylester wird mit einer siedenden Lösung von 5 g Ammoniumnitrat in 90 cm³ abs. Alkohol versetzt und anschliessend 24 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das mit Äther verdünnte Reaktionsgemisch wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Pottasche getrocknet, filtriert und eingengt. Überschüssiger Orthoameisensäure-äthylester und der entstandene Ameisensäure-äthylester werden im Wasserstrahlvakuum bei 70° abdestilliert. Das 6-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-4-methyl-1,1-diäthoxy-hexadien-(2,4) (β -C₁₆-Acetal X) wird durch Destillation im Hochvakuum, Sdp. 135°/0,1 mm, als farbloses Öl erhalten; $n_D^{25} = 1,5082$. Es besitzt im UV.-Absorptionsspektrum die zu erwartende Bande bei 237 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 950).

C₂₀H₃₄O₂ Ber. C 78,37 H 11,18% Gef. C 78,35 H 10,92%

In gleicher Weise erhält man bei Verwendung von Orthoameisensäure-methylester das Dimethylacetal, Sdp. 120–122°/0,02 mm, $n_D^{25} = 1,5092$.

C₁₈H₃₀O₂ Ber. C 77,65 H 10,86% Gef. C 77,82 H 10,72%

β -C₁₆-Ätheracetal XI aus β -C₁₆-Acetal X. 397 g rohes, nicht destilliertes 6-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-4-methyl-1,1-diäthoxy-hexadien-(2,4) (β -C₁₆-Acetal X) werden mit 0,5 cm³ Bortrifluoridätherat versetzt; dazu werden bei 40–45°

98 g Äthylpropenyläther so zugetropft, dass die Reaktionstemperatur zwischen 40° und 45° bleibt. Hierauf wird noch 3 Std. bei 40° weitergerührt, anschliessend mit Äther verdünnt und mit verdünnter Natronlauge geschüttelt. Die über Pottasche getrocknete und filtrierte Ätherlösung hinterlässt beim Einengen 467 g 8-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-2,6-dimethyl-1,1,3-triäthoxy-octadien-(4,6) (β -C₁₉-Ätheracetal XI). Durch Destillation im Hochvakuum kann ein farbloses Produkt gewonnen werden. Sdp. 159°/0,05 mm, $n_D^{24} = 1,4932$, UV.-Max. 237 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 720).

C₂₅H₄₄O₃ Ber. C 76,48 H 11,30% Gef. C 76,46 H 11,06%

Durch Erwärmen mit Phosphorsäure oder Essigsäure, in gleicher Weise wie beim β -C₁₆-Ätheracetal IX, erhält man β -C₁₉-Aldehyd V, Smp. 66–68°.

C₁₉H₂₈O Ber. C 83,77 H 10,36% Gef. C 83,95 H 10,56%

β -C₁₉-Aldehyd V aus β -C₁₆-Aldehyd IV, Einstufenverfahren. Eine Mischung von 75 g 6-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-4-methyl-hexadien-(2,4)-al-(1) (β -C₁₆-Aldehyd IV) und 65 g Orthoameisensäure-äthylester wird mit 3 g Orthophosphorsäure in 20 cm³ abs. Alkohol versetzt und 15 Std. bei 20–25° gerührt. Nach Zugabe von 7 cm³ Pyridin giesst man das Reaktionsgemisch auf 65 cm³ 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und 30 g Eis und rührt 20 Min. Hierauf wird die wässrige Schicht abgetrennt und verworfen. Die obere Schicht wird getrocknet und im Wasserstrahlvakuum von leichtflüchtigem Material befreit. Der Rückstand wird mit 3 cm³ einer 10-proz. Lösung von Zinkchlorid in Essiger versetzt und bei 20–25° unter Rühren im Laufe von 2 Std. mit 30 g Propenyläther versetzt. Nachdem noch ca. 15 Std. bei Raumtemperatur weitergerührt worden ist, gibt man 240 cm³ Eisessig, 10 cm³ Wasser und 2,5 g Natriumacetat zu und erwärmt 6 Std. auf 95°. Nach Abkühlen auf 30–40° giesst man auf 750 cm³ Eiswasser. Das ausgefallene 8-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-2,6-dimethyl-octatrien-(2,4,6)-al-(1) (β -C₁₉-Aldehyd V) erstarrt nach einiger Zeit kristallin. Es wird abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und aus ca. 65 cm³ Methanol umkristallisiert. Man erhält 60–65 g reinen β -C₁₉-Aldehyd, Smp. 66–68°.

β -C₄₀-Diol VI aus β -C₁₉-Aldehyd V, Zweistufenverfahren. a) β -C₂₁-Acetylenearbinol XII. In eine Lösung von 1,7 g Lithium in 600 cm³ flüssigem Ammoniak wird trockenes, acetonefreies Acetylen bis zur Entfärbung eingeleitet. Zu der so gewonnenen Suspension von Lithiumacetylid wird eine Lösung von 59 g 8-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-2,6-dimethyl-octatrien-(2,4,6)-al-(1) (β -C₁₉-Aldehyd V) in 200 cm³ abs. Äther innert 15 Min. gegeben. Anschliessend wird 20 Std. intensiv weitergerührt. Nachdem 20 g Ammoniumchlorid in kleinen Portionen zugesetzt worden sind, lässt man das Ammoniak verdampfen und versetzt den Rückstand mit 200 cm³ Wasser. Die abgetrennte Ätherschicht wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Die Ausbeute an hellgelbem, öligem 10-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-4,8-dimethyl-3-hydroxy-decatrien-(4,6,8)-in-(1) (β -C₂₁-Acetylenearbinol XII) ist beinahe quantitativ; $n_D^{23} = 1,576$, UV.-Max. 280–281 und 291 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 1670, 1320). Das Produkt wird ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet.

b) β -C₄₀-Diol VI. Zu einer *Grignard*-Lösung (hergestellt aus 11,5 g Magnesium, 37 cm³ Äthylbromid und 100 cm³ abs. Äther) lässt man bei 15–20° unter Rühren eine Lösung von 64,2 g 10-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-4,8-dimethyl-3-hydroxy-decatrien-(4,6,8)-in-(1) (β -C₂₁-Acetylenearbinol XII) in 200 cm³ abs. Äther tropfen. Darauf wird die Reaktionsmischung 1 Std. unter Stickstoff gekocht. Nach Abkühlen wird eine Lösung von 58,9 g 8-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-2,6-dimethyl-octatrien-(2,4,6)-al-(1) (β -C₁₉-Aldehyd V) in 300 cm³ abs. Äther zugetropft und anschliessend 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Die erhaltene Reaktionslösung wird auf eine Mischung von 200 cm³ 3-n. H₂SO₄ und 300 cm³ Eiswasser gegossen und mit 3 l Äther verrührt. Darauf wird die Ätherschicht abgetrennt, mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei 40° eingengt. Man erhält 123 g 1,18-Di-[2',6',6'-trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-3,7,12,16-tetramethyl-8,11-dihydroxy-octadecahexaen-(2,4,

6,12,14,16)-in-(9) (β -C₄₀-Diol VI) als festen Rückstand; UV.-Max. 280—281 u. 293 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 1590, 1318), akt., H^c 2,0. Das Produkt kann aus Petroläther umkristallisiert werden.

β -C₄₀-Diol VI aus β -C₁₉-Aldehyd V, Einstufenverfahren. Durch eine *Grignard*-Lösung (in üblicher Weise aus 20 g Magnesium, 96 g Äthylbromid und 400 cm³ abs. Äther hergestellt) wird unter Eiskühlung während 8—10 Std. gereinigtes Acetylen geleitet. Nach dieser Zeit besteht das Reaktionsgemisch aus zwei Schichten, einer oberen Ätherschicht und dem grauen, zähflüssigen Acetylenmagnesiumbromid. Nun wird unter Stickstoff und bei raschem Rühren eine Lösung von 125 g 8-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1'-yl)]-2,6-dimethyl-octatrien-(2,4,6)-al-(1) (β -C₁₉-Aldehyd V) in 400 cm³ abs. Äther zugetropft. Man kocht das rote Reaktionsgemisch 3 Std. und hydrolysiert nach dem Erkalten mit Ammoniumchloridlösung. Die gelbe Ätherlösung wird wie unter b) aufgearbeitet.

15,15'-Dehydro- β -carotin (VII) aus β -C₄₀-Diol VI. a) 26 g 1,18-Di-[2',6',6'-trimethyl-cyclohexen-(1'-yl)]-3,7,12,16-tetramethyl-8,11-dihydroxy-octadecaheptan-(2,4,6,12,14,16)-in-(9) (β -C₄₀-Diol VI) werden in 400 cm³ Methylchlorid gelöst und durch Zugabe von Trockeneis auf -40° abgekühlt. Nun werden unter Rühren zuerst 15 cm³ Eisessig, dann innert 20 Sek. 16 cm³ Bromwasserstoffsäure (60-proz.) zugegeben. Während 1 1/2 Min. wird energisch bei ca. -30° gerührt, anschliessend lässt man 400 cm³ kaltes Wasser (10°) zulaufen und rührt noch 1 Std. bei 0—5°. Die abgetrennte Methylchloridschicht wird dreimal mit je 100 cm³ Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der kristalline Rückstand wird mit 75 cm³ Petroläther (Siedebereich 30—60°) gut durchgeschüttelt und filtriert. Man erhält 15,5 g 15,15'-Dehydro- β -carotin (VII), das nach einmaligem Umkristallisieren aus Methylchlorid-Methanol bei 154° schmilzt. Absorptionsmaxima 431 und 456—458 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 2020 und 1660).

C₄₀H₅₄ Ber. C 89,82 H 10,18% Gef. C 89,60 H 10,27%

b) Eine Lösung von rohem β -C₄₀-Diol VI (aus 100 g β -C₁₉-Aldehyd) in 700 cm³ Äther wird bei Raumtemperatur mit 180 cm³ 8-proz. alkoholischer Salzsäure versetzt und dann unter gelegentlichem Rühren 5 Std. bei 0° gehalten. Das ausgefallene 15,15'-Dehydro- β -carotin (VII) wird abfiltriert, mit Alkohol gewaschen und getrocknet. Man erhält 62 g eines Produktes, das nach einmaligem Umkristallisieren bei 154° schmilzt.

15,15'-cis- β -Carotin aus 15,15'-Dehydro- β -carotin (VII). Eine Suspension von 100 g 15,15'-Dehydro- β -carotin (VII) in 1000 cm³ Petroläther (Siedebereich 80—100°) wird mit 12 g *Lindlar*-Katalysator⁶⁾ und 6 cm³ Chinolin versetzt und unter Normalbedingungen hydriert. Die Hydrierung kommt zum Stillstand, nachdem etwas mehr als die berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen worden ist. Der Niederschlag, bestehend aus 15,15'-cis- β -Carotin und Katalysator, wird abfiltriert und in 3600 cm³ Methylchlorid gelöst. Die filtrierte Lösung wird bei 20° im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit 1 l Petroläther (Siedebereich 30—60°) 30 Min. unter Kohlensäure geschüttelt. Nach Filtrieren und Trocknen im Vakuum erhält man 95 g 15,15'-cis- β -Carotin, Smp. 150—151°, Absorptionsmaxima 338, 450 und 477 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 1040, 1765 und 1430).

C₄₀H₅₆ Ber. C 89,49 H 10,51% Gef. C 89,48 H 10,61%

all-trans- β -Carotin (I) aus 15,15'-cis- β -Carotin. Eine Suspension von 100 g 15,15'-cis- β -Carotin in 500 cm³ Petroläther (Siedebereich 80—100°) wird unter Rühren in einer Kohlendioxidatmosphäre 10 Std. auf 80° erwärmt. Hierauf lässt man einige Std. bei 0° stehen. Das auskristallisierte Produkt wird abfiltriert, mit Petroläther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 95—97 g der „all-trans“-Form von β -Carotin (I), Smp. 180°, Absorptionsmaxima 452—453 m μ und 480—481 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 2560 und 2230).

C₄₀H₅₆ Ber. C 89,49 H 10,51% Gef. C 89,70 H 10,63%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. H. Waldmann) ausgeführt. Die IR.-Spektren hat Dr. L. Chopard-dit-Jean in unserer physikochemischen Abteilung (Leitung Dr. M. Kofler) mit einem *Perkin-Elmer*-Doppelstrahl-Spektrophotometer, Modell 21 mit NaCl-Optik, aufgenommen.

SUMMARY.

The industrial β -carotene manufacturing procedure based on *Inhoffen's* synthesis $C_{19} + C_2 + C_{19} = C_{40}$ is described. β -Ionone is first lengthened to β - C_{14} -aldehyde as in our vitamin A-synthesis. By acetalisation, condensation with vinyl ether and treatment with acid the new β - C_{16} -aldehyde is obtained. Repetition of the same reactions with propenyl ether leads to the β - C_{19} -aldehyde. For the final steps simple methods were developed giving high yields. All the chemical, physical and biological constants of synthetic β -carotene are identical with those of the natural compound. Exact data on light absorption are given. Extensive experiments with the synthetic β -carotene on rats and rabbits show that even very large doses have no toxic effects.

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien
der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel.

28. Synthesen in der Carotinoid-Reihe.

2. Mitteilung¹⁾2).

Über den Aufbau der Ringkomponenten

von **O. Isler**, **M. Montavon**, **R. Rüegg** und **P. Zeller**.

(14. XII. 55.)

Beinahe alle unsere Carotinoid-Synthesen verlaufen in Analogie zum technischen β -Carotin-Verfahren²⁾ nach dem Aufbauschema $C_{19} + C_2 + C_{19} = C_{40}$. Dabei basiert die Herstellung der benötigten C_{19} -Aldehyde auf β -Jonon oder auf C_9 -Ketonen, wie 2,6,6-Trimethyl-cyclohexanon-(1) oder 2,6,6-Trimethyl-cyclohexen-(2)-on-(1). Die von uns dargestellten Ringkomponenten sind in Tab. 1 von oben nach unten nach steigender Kohlenstoffzahl und von links nach rechts entsprechend ihrer Struktur angeordnet.

In der 1. Kolonne befinden sich Verbindungen mit semicyclischer Doppelbindung, die wir nach einem Vorschlag von *H. H. Inhoffen*³⁾ mit dem Präfix „iso“ bezeichnen. Kolonne 2 enthält die β -Reihe mit den schon²⁾ beschriebenen Zwischenprodukten der β -Carotinsynthese. Rechts davon folgen Verbindungen mit einer zusätzlichen Doppelbindung, nämlich in der 3. Kolonne die dehydrierte iso-Reihe, die wir in Anlehnung an *W. Oroshnik*⁴⁾ als Dehydro-retro-Reihe bezeichnen, und in der 4. Kolonne die Dehydro- β -Reihe mit zwei Doppelbindungen im Ring.

¹⁾ Teil eines Übersichtsreferates, das im Juli 1955 am XIV. Int. Kongress für reine und angewandte Chemie in Zürich gehalten wurde.

²⁾ 1. Mitteilung dieser Reihe, *Helv.* **39**, 249 (1956).

³⁾ *H. H. Inhoffen*, *H. Siemer & K.-D. Möhle*, *Liebigs Ann. Chem.* **585**, 126 (1954).

⁴⁾ *W. Oroshnik*, *G. Karmas & A. D. Mebane*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 295 (1952).