

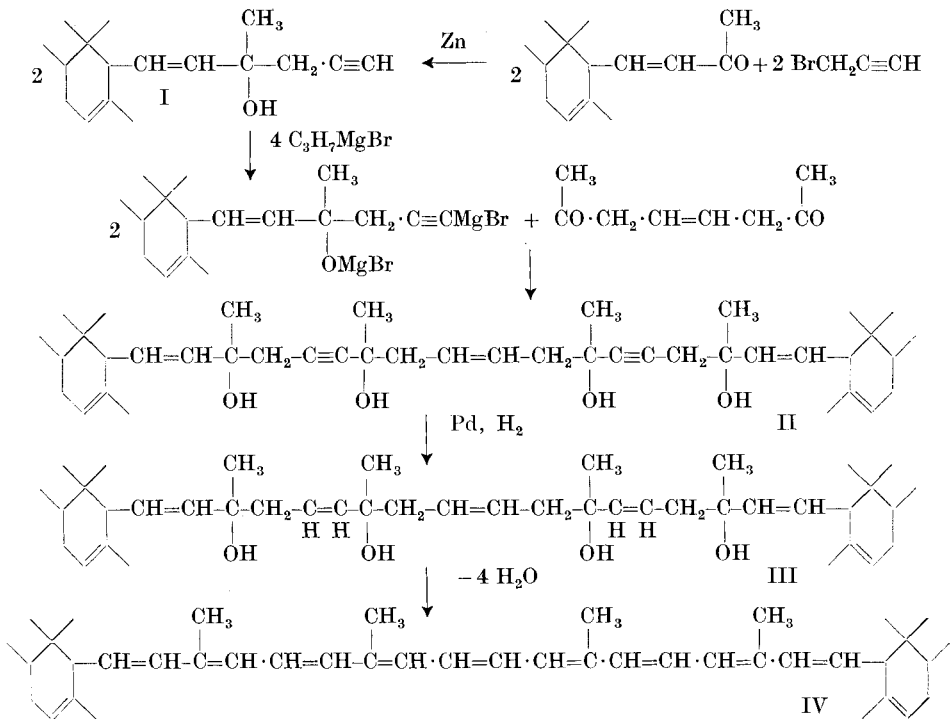
81. Carotinoidsynthesen XVIII¹⁾.

Synthese eines ϵ_1 -2, 2'-Dimethyl-carotins

von R. Entschel, C. H. Eugster und P. Karrer.

(27. II. 56.)

Vor kurzem¹⁾ wurde eine Synthese eines 2, 2'-Dimethyl- β -carotins beschrieben. In ähnlicher Weise haben wir nunmehr, ausgehend von α -Iron, ein ϵ_1 -2, 2'-Dimethyl-carotin (IV) hergestellt. Der Verlauf der Synthese ergibt sich aus den folgenden Formeln:



Eine Verbindung der Konstitution IV enthält 4 paarweise identische asymmetrische C-Atome und kann daher als ganz-trans-Form 4 Racemate und 2 Mesoformen bilden. Ob das von uns als Hauptprodukt der Reaktion isolierte Pigment vom Smp. 184–186° ein Racemat oder eine Mesoform darstellt, kann vorläufig nicht gesagt werden. Es ist auch nicht ganz ausgeschlossen, dass eine Mischung solcher Formen vorliegt, obwohl hierfür kein Anhaltspunkt besteht. Aus den Mutter-

¹⁾ XVII. Mitteilung, C. H. Eugster, A. H. Trivedi & P. Karrer, Helv. **38**, 1359 (1955).

laugen des ϵ_1 -2,2'-Dimethyl-carotins konnte eine kleine Menge einer schon bei 177–179° schmelzenden Verbindung isoliert werden, die uneinheitlich zu sein scheint, da sie aus verschiedenen ausgebildeten Kristallen bestand (Nadeln und dicke Prismen). Sie dürfte neben dem ϵ_1 -2,2'-Dimethyl-carotin (Nadeln) eine isomere Verbindung enthalten.

Das ϵ_1 -2,2'-Dimethyl-carotin stimmt mit dem früher²⁾ beschriebenen ϵ_1 -Carotin im Absorptionsspektrum praktisch überein. Die beiden zusätzlichen Methylgruppen haben somit hier keinen merklichen Einfluss.

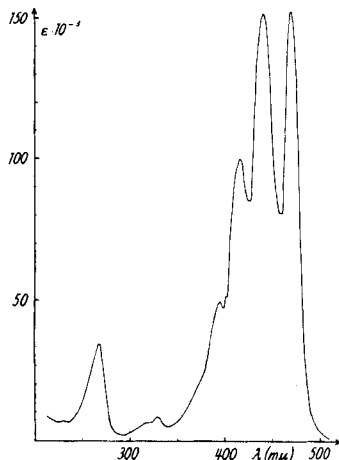


Fig. 1.

2,2'-Dimethyl- ϵ_1 -carotin in Hexan.

R. Entschel dankt der *Martha Selve-Gerdtsen-Stiftung* für das ihm gewährte Stipendium. Weiterhin sei dem *Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die gewährte Hilfe bestens gedankt.

Experimenteller Teil.

1-[1',1',2',5'-Tetramethyl-cyclohexen-(4')-yl-(6')]-3-methyl-hexen-(1)-in-(5)-ol-(3) (I). Apparatur: Rundkolben (500 ml) mit *Anschütz*-Aufsatz, Tropftrichter und starkem Rückflusskühler; alles sehr trocken. In den Kolben wurden zuerst 75 ml trockenes Benzol, dann 15 g mit HBr frisch angeätzte und bei 100° i. V. getrocknete Zinkwolle (noch warm) eingebracht, die Flüssigkeit erwärmt und ca. $\frac{1}{5}$ der vorbereiteten Mischung von 17,8 g trockenem Propargylbromid und 25 g α -Iron in 75 ml trockenem Äther eingetropft. Die Reaktion begann nach Zusatz von Jod, doch musste, um sie in Gang zu halten, während der Zugabe der restlichen Propargylbromid-Iron-Lösung dauernd geheizt werden.

Das resultierende, rot gefärbte Reaktionsgemisch wurde in einen Scheidetrichter übergeführt, der Eis und 100 ml Äther enthielt, und mit 2-n. Schwefelsäure bis zur Auflösung des gebildeten Zinkhydroxyds versetzt. Nach der Abtrennung der Ätherschicht wurde die wässrige Lösung noch dreimal ausgeäthert, die vereinigten Ätherextrakte mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Als Rückstand blieben 28,5 g dunkelrotes, sehr viskoses

²⁾ P. Karrer & C. H. Eugster, *Helv.* **33**, 1433 (1950).

Öl. Das bei der Reaktion nicht verbrauchte Zink war zurückgewogen worden; die Differenz ergab ziemlich genau den theoretischen Verbrauch.

Nach einem wie nachstehend beschrieben ausgeführten Vorversuch mit 1 g des erhaltenen Öls enthielt dieses noch ca. 10% unverbrauchtes Keton. Zu dessen Abtrennung wurde deshalb das Öl in 100 ml warmem, abs. Methanol gelöst, 10 g *Girard*-Reagens P und 5 ml Eisessig zugesetzt und eine Std. gekocht. Das Öl löst sich bzw. mischt sich nicht in jedem Verhältnis mit Methanol; eine leichte Trübung schadet aber nichts. Die Reaktionsmischung wurde dann in Eiswasser gegossen, das 90% der zur Neutralisation der Essigsäure notwendigen Menge Natriumhydrogencarbonat enthielt, mehrfach ausgeäthert und aus den vereinigten Extrakten durch Eindampfen der Nichtketonanteile (22 g) gewonnen. Spaltung des in der wässrigen Phase vorhandenen Hydrazons mit HCl, Ausäthern, Eindampfen und Hochvakuumdestillation lieferten ca. 2 g analysenreines α -Iron zurück.

Bei der Kugelrohrdestillation des Nichtketonanteils ging unter 0,03 mm Hg bei ca. 85° ein hellgelbes Öl mittlerer Viskosität über (17,3 g), der gewünschte Acetylenalkohol I.

$C_{17}H_{26}O$ (246,38) Ber. C 82,87 H 10,64% Gef. C 83,12 H 10,74%

1,18-Di-[1',1',2',5'-tetramethyl-cyclohexen-(4')-yl-(6')]-3,7,12,16-tetramethyl-octadeca-pentaen-(1,5,9,13,17)-tetraol-(3,7,12,16) (III). Die zur Darstellung des Diin-tetraols II dienende Apparatur wurde vor Beginn der Reaktion mit trockenem Stickstoff gefüllt. Sie bestand aus einem Dreihalskolben mit *Hershberg*-Rührer, Tropftrichter, Rückflusskühler und Gasmesszylinder. In den Kolben wurden 16,1 g I in 50 ml trockenem Äther, in den Tropftrichter 100 ml einer Isopropyl-magnesiumbromidlösung in Äther gegeben, deren Konzentration an Mg nach Komplexon-Titration 31,6 mg Mg/ml betrug.

Beim Eintropfen der *Grignard*-Lösung zu der siedenden Lösung des Acetylenalkohols I — nach Zusatz von etwas Kupfer(I)-chlorid als Katalysator — begann sofort eine Gasentwicklung; durch Messung des aufgefangenen Propan wurde die Reaktion verfolgt. Wegen zu geringen Propin-Volumens wurden noch 15 ml *Grignard-Lösung* nachgegeben, nachdem mittels des Farbstestes I nach *Gilman* (Organic Chem. Vol. 1, p. 496) festgestellt worden war, dass sich kein unverbrauchtes Alkylmagnesiumbromid mehr in der Reaktionslösung befand. Erwärmung erfolgte durch ein 50° warmes Wasserbad. Entwickelte Propanmenge bei 730 mmHg und 292°K: 2700 ml. Nach Zusatz etwa der Hälfte der *Grignard-Lösung* hatte sich das Reaktionsgemisch etwas dunkler gefärbt.

Hierauf wurden 4,16 g Octen-(4)-dion-(2,7) (= 1 Mol auf 2,2 Mole des eingesetzten Acetylenalkohols), gelöst in ca. 10 ml Toluol, innerhalb von ca. 10 Min. unter stärkstem Turbinieren zugetropft, wobei sich an der Eintropfstelle eine gelbe Masse bildete. Die Suspension hat man noch etwa 90 Min. lang im Sieden gehalten, abgekühlt, in 2-n. eiskalte Schwefelsäure gegossen (Menge etwa dem angewendeten Mg entsprechend), die Ätherschicht abgetrennt, noch zweimal ausgeäthert, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Rückstand: 24 g dunkelrotes Öl mittlerer Viskosität.

Zur Isolierung des Acetylentetraols II wurde aus wenig Petroläther an 250 g Aluminiumoxyd (Säulendurchmesser 4,5 cm) chromatographiert (Al_2O_3 *Merck*, Aktivität I—II). Nach dem Auswaschen von weniger gut haftenden Verbindungen mit je 300 ml Benzol und Äther wurde das Tetraol (6,9 g) durch Elution mit 600 ml Äther-Methanol (85:15) und Verdampfen des Lösungsmittels als rötliche, fast feste Substanz erhalten. Zur Entfernung von Katalysatorgiften hat man es vor der Hydrierung nochmals in Essigester gelöst und durch eine kleine Säule von Norit filtriert.

Die Hydrierung selbst geschah in zwei Portionen in thiophenfreiem Benzol unter Verwendung eines Vibrationsmischers. Da mit *Lindlar*-Katalysator auch nach Erwärmen auf 40° keine Wasserstoffaufnahme erfolgte, musste 5-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysator (insgesamt 300 mg) zugesetzt werden, doch gelangte trotzdem die Reaktion nach Aufnahme der berechneten Menge H_2 von selbst zum Stillstand; Doppelbindungen wurden

also anscheinend nicht angegriffen. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand (III; 6,8 g) in 170 ml Toluol aufgenommen.

ϵ_1 -2,2'-Dimethyl-carotin (IV). Die zur Wasserabspaltung mit p-Toluolsulfonsäure notwendige Erhitzungsdauer wurde zunächst durch Vorversuche mit je 100 mg Substanz III in 2,5 ml Toluollösung festgelegt. Wir erhitzen diese mit je 20 mg i. V. geschmolzener p-Toluolsulfonsäure in 2 ml Toluol 10 Sek., 30 Sek., 60 Sek., 2 Min. und 5 Min. (schon hier zeigte sich eine deutliche Skala von hellrot bis dunkel-braunrot), arbeiteten, wie weiter unten beschrieben, auf und chromatographierten. Der 2 Min.-Ansatz zeigte deutlich die breiteste und intensivst gefärbte Fraktion mit dem erwarteten Spektrum (497 und 468 $m\mu$ im Gitterspektroskop). Die Verarbeitung der Hauptmenge der Verbindung III geschah dann in 3 Portionen zu je 2 g in gleicher Weise, nur wurde die p-Toluolsulfonsäure-Lösung konzentrierter gewählt (400 mg in 10 ml Toluol), damit sie rascher der Lösung des Tetraols zugesetzt werden konnte. Beide Lösungen hat man vor der Vereinigung zum Sieden erhitzt. Beim Zusammengenügen trat starkes Aufschäumen auf. Die Unterbrechung der Säureeinwirkung nach 2 Min. geschah durch Zugabe eines Überschusses von Triäthylamin. Aufarbeitung: Verdünnen mit dem gleichen Volumen Petroläther, zweimal Ausschütteln mit wenig Wasser, Verdampfen des gesamten Lösungsmittels (unter Stickstoff), Aufnehmen in 150 ml Petroläther, dreimal Ausschütteln mit je 50 ml 95-proz. Methanol (zur Entfernung hypophysischer Begleitstoffe) und Eindampfen der Petroläther-Fractionen.

Zur Reinigung hat man die erhaltene ölige Substanz (ca. 350 mg aus 2 g Tetraol) an 350 g Aluminiumoxyd *Merck* chromatographiert. Entwickelt wurde dabei mit Petroläther, der 5–8% Benzol enthielt. Das Spektrum der orangeroten Hauptzone zeigte bei den gleichen Wellenlängen, die schon bei den Vorversuchen beobachtet worden waren, scharfe Linien; die gelben Vorläufe absorbierten 2–3 $m\mu$ kürzerwellig. Letztere wurden einer Isomerisierung mit Jod unterworfen und – zusammen mit den ebenfalls mittels Äther/Methanol (9:1) aus den Säulen gewonnenen Nachläufen (etwas unschärferes Spektrum als bei den Hauptfraktionen) – nochmals chromatographiert.

Die Kristallisation der erhaltenen (vereinigten) Produkte machte Schwierigkeiten, wohl hauptsächlich wegen der grossen Zahl möglicher optischer Isomeren (4 paarweise identische asymmetrische C-Atome können 2 Mesoformen und 4 Racemate bilden). Nach vergeblichen Versuchen mit Äther/Isopropanol-Mischungen musste die Substanz erst nochmals chromatographiert werden, ehe aus Äther/Äthanol 27 mg Rohkristallisolat isoliert werden konnten, das nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Methanol 20 mg analysenreine Substanz lieferte. Eigenschaften: ziegelrote, nadelförmige Kristalle vom Smp. 184–186°. Absorptionsmaxima, gemessen im Gitterspektroskop:

in Hexan	471	443	(417) $m\mu$
in Petroläther	470	442	(417) $m\mu$
in Äther	470	443	(417) $m\mu$
in Cyclohexan	475	447	(422) $m\mu$
in Benzol	483	453	(427) $m\mu$
in Chloroform	482	452	(426) $m\mu$
in Schwefelkohlenstoff	501	470	(442) $m\mu$

Das im Unicam-Spektrophotometer SP 500 gemessene Absorptionsspektrum zeigt in Hexan folgende Maxima und Minima:

Max.: 267 $m\mu$; $\epsilon = 34150$	Min.: 426 $m\mu$; $\epsilon = 84900$
416 $m\mu$; $\epsilon = 99800$	460 $m\mu$; $\epsilon = 81000$
441 $m\mu$; $\epsilon = 151700$	
471 $m\mu$; $\epsilon = 152300$	

(Es zeigt sich, dass die Extremwerte der Absorption völlig mit denen des ϵ_1 -Carotins übereinstimmen; d. h. ein Einfluss der Methylgruppe, die hier ja noch um zwei C-Atome weiter vom Ende des konjugierten Systems entfernt steht als beim 2,2'-Dimethyl- β -carotin, ist praktisch nicht mehr festzustellen.)

$C_{42}H_{60}$ (564,91) Ber. C 89,29 H 10,71% Gef. C 89,17 H 10,97%

Die Mutterlauge dieser Kristalle war nach Einengung erneut zur Kristallisation angesetzt worden und lieferte noch 7 mg Substanz, die jedoch nach dem Umkristallisieren bei gleichem Spektrum einen anderen Smp. und andere Kristallform zeigte. Unter dem Mikroskop war deutlich ein Gemisch zu erkennen, das zum kleineren Teil aus den schon beobachteten Nadeln, zur Hauptsache aber aus groben, nicht ganz regelmässigen Blöcken bestand, bei denen es sich wohl um ein anderes Racemat oder eine andere Mesoform handeln dürfte. Der Smp. war wegen der Uneinheitlichkeit unscharf: nach leichtem Sintern bei 173° schmolz die Verbindung bei 177—179° (alle Smp. wurden in evakuierter Kapillare bestimmt und sind unkorrt.).

Zusammenfassung.

Ausgehend vom α -Iron wurde über die Zwischenprodukte I—III $\epsilon_1-2,2'$ -Dimethyl-carotin (IV) hergestellt. Die Verbindung stimmt mit dem früher beschriebenen ϵ_1 -Carotin im Absorptionsspektrum überein.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

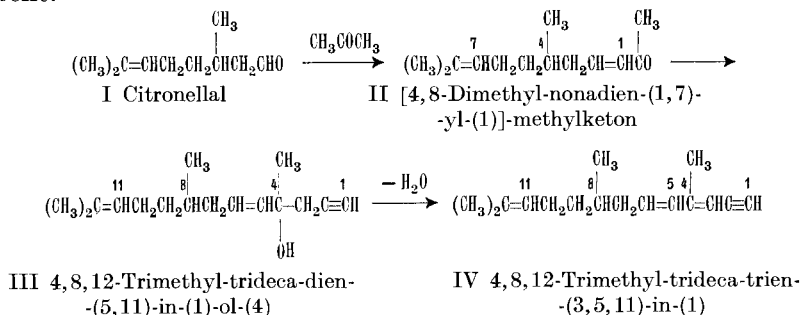
82. Carotinoidsynthesen XIX¹⁾.

Synthese eines 6,7,6',7'-Tetrahydro-lycopins und dessen Beziehung zum Neurosporin

von C. H. Eugster, E. Linner, A. H. Trivedi und P. Karrer.

(27. II. 56.)

Auf dem durch die folgenden Formeln I bis VII angegebenen Weg wurde ein 6,7,6',7'-Tetrahydro-lycopin²⁾ der Formel VII hergestellt.



¹⁾ XVIII. Mitteilung, Helv. **39**, 686 (1956).

²⁾ In den Nomenklatur-Vorschlägen der IUPAC für Carotinoide (Comptes rendus de la quatorzième Conférence, Londres 1947, p. 138) wird für „offenkettige“ Carotinoide vom Lycopintypus keine Numerierung der C-Atome diskutiert bzw. vorgeschlagen. Wir möchten empfehlen, diese Numerierung ähnlich wie beim β -Carotin (l. c.) vorzunehmen, d. h. die C-Atome der Hauptkette der einen Molekelhälfte mit 1—16, diejenigen der anderen Molekelhälfte mit 16'—1' zu bezeichnen, wie dies in Formel VII geschehen ist.