

## 237. Synthesen in der Carotinoid-Reihe

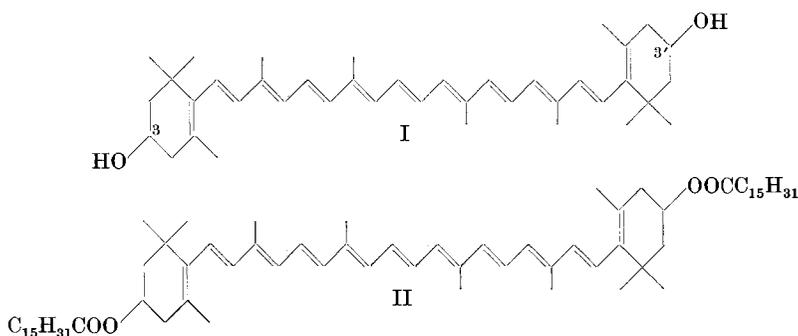
7. Mitteilung<sup>1)</sup>²).

### Totalsynthese von Zeaxanthin und Physalien

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

(12. X. 56.)

Zeaxanthin (I), das im Mais, im Eidotter sowie in menschlichen und tierischen Fettgeweben vorkommt, wurde erstmals von *P. Karrer* und Mitarbeitern<sup>3)</sup> isoliert und in der Folge als 3,3'-Dihydroxy- $\beta$ -carotin erkannt<sup>4)</sup>⁵).



Physalien (II) ist das Dipalmitat des Zeaxanthins, ein oranges Farbwachs, das in vielen Früchten und Beeren reichlich enthalten ist. Es wurde 1929 von *R. Kuhn* und Mitarbeitern<sup>5)</sup> aus *Physalis*-Kelchen isoliert und später partialsynthetisch aus Zeaxanthin und Palmitinsäurechlorid hergestellt<sup>6)</sup>.

Die Synthese dieser Carotinoid-Pigmente erfolgt in Analogie zu unserem  $\beta$ -Carotinverfahren<sup>7)</sup> nach dem Bauprinzip  $C_{19} + C_2 + C_{19} = C_{40}$ . Wir benützen dazu als neuen  $C_{19}$ -Baustein den Acetoxy-iso- $C_{19}$ -

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

2) 6. Mitteilung dieser Reihe, *Helv.* **39**, 463 (1956).

3) *P. Karrer, H. Salomon & H. Wehrli*, *Helv.* **12**, 790 (1929).

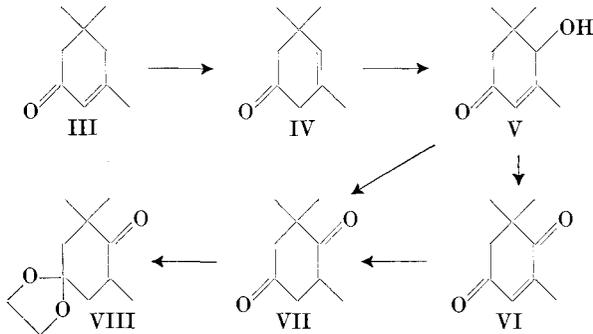
4) *P. Karrer* u. Mitarbeiter, *Helv.* **13**, 268, 1095 (1930); **14**, 614 (1931); **15**, 492 (1932); **21**, 448 (1938).

5) *R. Kuhn & W. Wiegand*, *Helv.* **12**, 499 (1929).

6) *R. Kuhn* u. Mitarbeiter, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **63**, 1489 (1930); **65**, 1873 (1932); **66**, 429 (1933).

7) *O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg & P. Zeller*, *Helv.* **39**, 249 (1956).

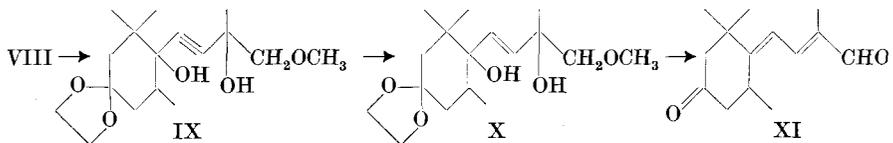
aldehyd XIV<sup>8)</sup>, der wie folgt aus Isophoron (III) über das C<sub>9</sub>-Monoketal VIII und den Keto-iso-C<sub>14</sub>-aldehyd XI aufgebaut wird:



Isophoron (III) wird nach *M. S. Kharasch*<sup>9)</sup> in  $\beta$ -Isophoron (IV) übergeführt; daraus bildet sich bei der Oxydation mit Peressigsäure das Hydroxy-isophoron V, ein nahezu farbloses Öl, Sdp. 105–110°/0,1 mm, UV.-Absorptionsmaximum bei 226 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1110$ ). Bei der Oxydation von V mit Chromsäure entsteht das kristalline Keto-isophoron VI, Smp. 15–16°, UV.-Absorptionsmaximum bei 238 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 942$ ), welches durch Behandlung mit Zink in Eisessig zum gut kristallisierenden 2,6,6-Trimethyl-cyclohexandion-(1,4) (VII) vom Smp. 65–67° reduziert wird. VII entsteht auch direkt aus V in sehr guter Ausbeute durch saure Isomerisierung. Die Ketalisierung von VII mit Äthylenglykol führt zum C<sub>9</sub>-Monoketal VIII. Für den Strukturbeweis wurde das Diketon VII über das 4-Mono-dibenzylmercaptal durch Entschwefelung mit *Raney-Nickel* in das bekannte 2,6,6-Trimethyl-cyclohexanon übergeführt.

Zur Charakterisierung von V, VI und VII wurden die Monophenylsemicarbazone dargestellt; ihre Absorptionsspektren sind in Fig. 1 abgebildet.

Die Verlängerung des C<sub>9</sub>-Monoketals VIII um 5 C-Atome zum Keto-iso-C<sub>14</sub>-aldehyd XI erfolgt in Analogie zu einer von *H. H. Inhoffen*<sup>10)</sup> publizierten Reaktionsfolge. Das Monoketal VIII wird in



flüssigem Ammoniak mit 2-Hydroxy-2-methyl-1-methoxy-butin-(3) kondensiert, das erhaltene Acetylglykol IX mit Lithiumaluminium-

<sup>8)</sup> *O. Isler*, *Angew. Chem.* **68**, 547 (1956).

<sup>9)</sup> *M. S. Kharasch & P. O. Tawney*, *J. Amer. chem. Soc.* **63**, 2308 (1941).

<sup>10)</sup> *H. H. Inhoffen, H. Siemer & K.-D. Möhle*, *Liebigs Ann. Chem.* **585**, 126 (1954).

hydrid zu X reduziert und durch Erwärmen mit Ameisensäure einer doppelten Wasserabspaltung unterworfen. Bei der darauffolgenden Hydrolyse entsteht der Keto-iso-C<sub>14</sub>-aldehyd XI, der durch Vakuumdestillation gereinigt wird. Man erhält ein gelbliches, zähflüssiges Öl, Sdp. 110–120°/0,05 mm, UV.-Absorptionsmaximum bei 284 m $\mu$

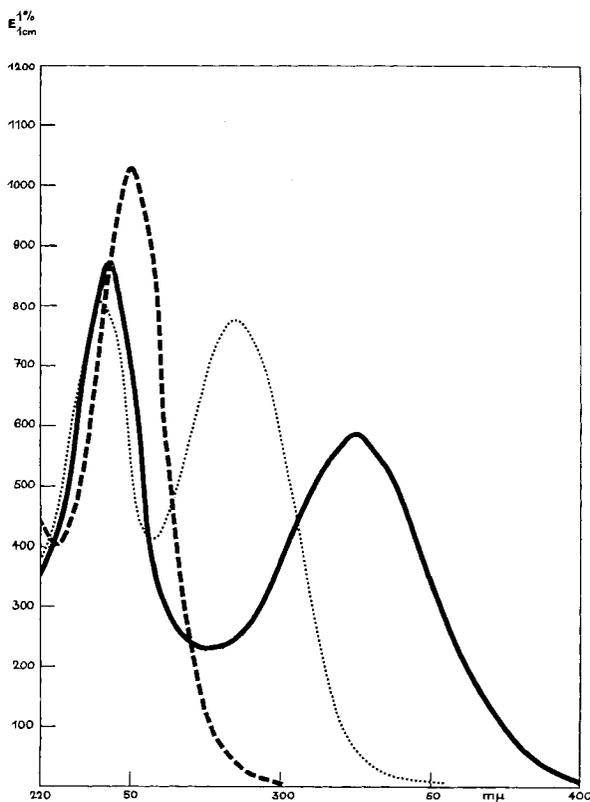


Fig. 1.

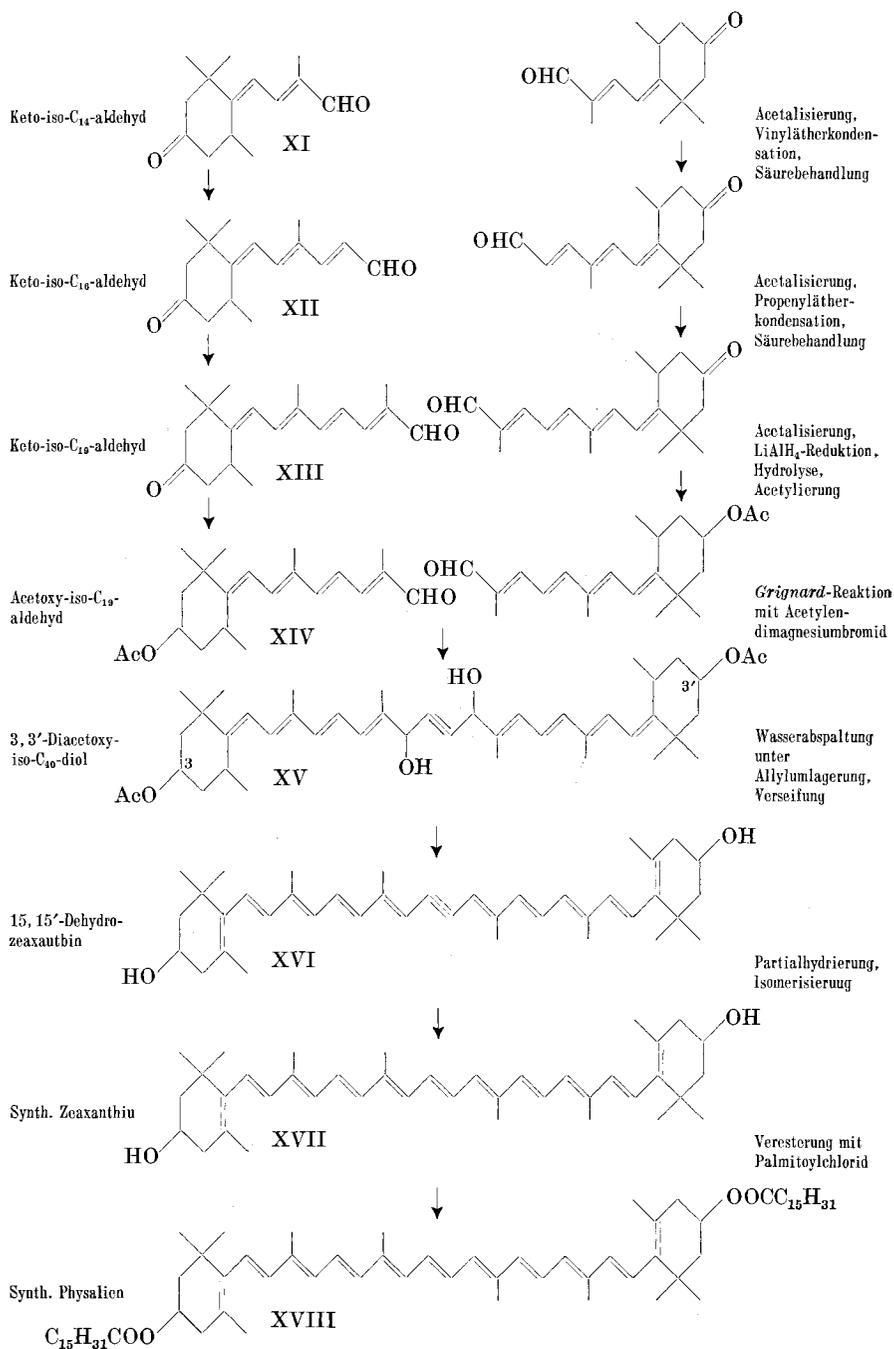
Absorptionsspektren (in Alkohol).

- ..... Phenylsemicarbazon von V
- Phenylsemicarbazon von VI
- Phenylsemicarbazon von VII

( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1200-1300$ ), das vermutlich aus einem Gemisch stereoisomerer Formen besteht.

Das nachfolgende Formelschema gibt eine Übersicht über den weiteren Aufbau zu Zeaxanthin und Physalien.

## Formelschema



Der Keto-iso-C<sub>14</sub>-aldehyd XI wird zuerst um 2, dann um 3 C-Atome mittels Vinyl- bzw. Propenyläther zum Keto-iso-C<sub>19</sub>-aldehyd XIII verlängert. Zu diesem Zweck wird XI acetalisiert, das Acetal mit Vinyläther kondensiert und das gebildete Ätheracetal mit Essigsäure erwärmt, wodurch der Keto-iso-C<sub>16</sub>-aldehyd XII entsteht. Mit der gleichen Reaktionsfolge wird XII über sein Acetal mit Propenyläther in den Keto-iso-C<sub>19</sub>-aldehyd XIII übergeführt. XI, XII und XIII wurden durch ihre leicht kristallisierenden Bis-phenylhydrazone charakterisiert (Fig. 2).

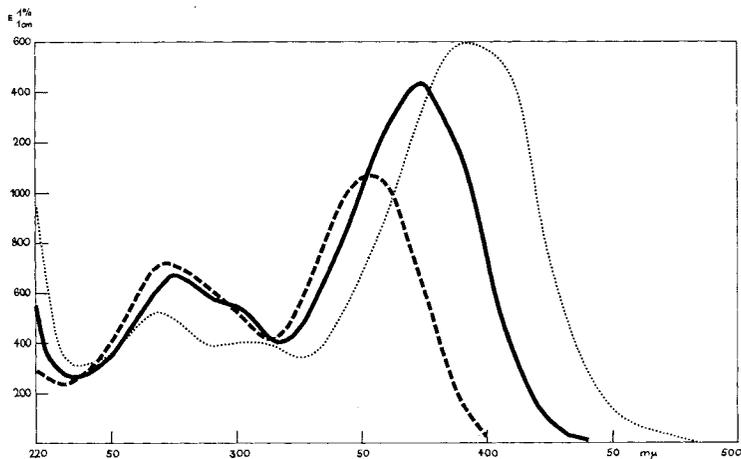


Fig. 2.

Absorptionsspektren (in Petroläther).

- Keto-iso-C<sub>14</sub>-aldehyd-bis-phenylhydrazon
- Keto-iso-C<sub>16</sub>-aldehyd-bis-phenylhydrazon
- ..... Keto-iso-C<sub>19</sub>-aldehyd-bis-phenylhydrazon

Für die weitere Umformung wird die Aldehydgruppe in XIII mit Orthoameisensäureester acetalisiert, die Ketogruppe mit LiAlH<sub>4</sub> reduziert und nach Hydrolyse des Acetals acetyliert, wobei der Acetoxy-iso-C<sub>19</sub>-aldehyd XIV gebildet wird. Die *Grignard*-Reaktion von XIV mit Acetylen-dimagnesiumbromid liefert das 3,3'-Diacetoxy-iso-C<sub>40</sub>-diol XV, das zuerst mit Halogenwasserstoffsäure und dann mit Alkali behandelt wird, wodurch doppelte Wasserabspaltung unter Allylumlagerung und Verseifung der Acetylgruppen bewirkt werden. Das gebildete 15,15'-Dehydro-zeaxanthin (XVI) kristallisiert aus Essigester-Methanol in orangeroten Kristallen, Smp. 207–208°, Absorptionsmaxima bei 430 und 458 mμ ( $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1930$  und 1590). Bei der Partialhydrierung der zentralen Dreifachbindung mittels *Lindlar*-Katalysator<sup>11)</sup> in Essigester-Toluol-Lösung entsteht das 15,15'-cis-Zeaxanthin, das durch Isomerisierung in Petroläthersuspension in all-

<sup>11)</sup> H. Lindlar, Helv. 35, 446 (1952).

trans-Zeaxanthin (XVII) übergeht. Veresterung mit Palmitinsäurechlorid ergibt schliesslich Physalien (XVIII).

Die Absorptionskurven von 15,15'-Dehydro-zeaxanthin (XVI), von 15,15'-cis-Zeaxanthin und von all-trans-Zeaxanthin (XVII) (Fig. 3) verlaufen gleich wie diejenigen der analogen Verbindungen der  $\beta$ -Carotinreihe.

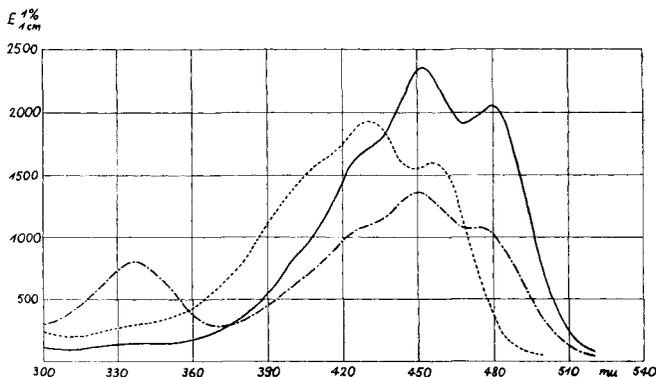


Fig. 3.

Absorptionsspektren (in Petroläther).  
 ..... 15,15'-Dehydro-zeaxanthin (XVI)  
 - - - - 15,15'-cis-Zeaxanthin  
 ——— all-trans-Zeaxanthin (XVII)

[Aus O. Isler et al. in Verh. Natf. Ges. Basel **67**, 388 (1956).]

Das synthetische Zeaxanthin (XVII) kristallisiert in langen, dünnen, kupferroten Blättchen, Smp. 205–206°, Absorptionsmaxima bei 452 und 480 m $\mu$  ( $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2350$  und 2050). Das synthetische Physalien bildet rote Kristalldrusen, Smp. 95–96°, Absorptionsmaxima bei 452 und 480 m $\mu$  ( $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1340$  und 1190), und das Zeaxanthindiacetat kristallisiert in metallisch glänzenden roten Nadeln, Smp. 154–155°, Absorptionsmaxima bei 452 und 480 m $\mu$  ( $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2210$  und 1945). – Die von Dr. H. Waldmann photographierten Kristalle sind in der Farbtabelle der 5. Mitt.<sup>12)</sup> (S. 456) abgebildet.

Die synthetischen Präparate verglichen wir mit natürlichen Pigmenten, die von Dr. A. Winterstein isoliert worden waren. Die Smp. von synthetischem und natürlichem Zeaxanthin sind identisch und die Mischprobe gibt keine Smp.-Depression. Auch die beiden Physalienverbindungen besitzen den gleichen Smp. und schmelzen in der Mischprobe ohne Depression. Gleiches Verhalten zeigen auch die Diacetate. Die Absorptionsspektren der Farbstofflösungen der synthetischen und natürlichen Präparate sind im UV., im Sichtbaren und im IR. identisch.

<sup>12)</sup> Helv. **39**, 454 (1956).

Fig. 4 zeigt die IR.-Spektren von Lösungen des synthetischen und natürlichen Zeaxanthins<sup>8)</sup>.

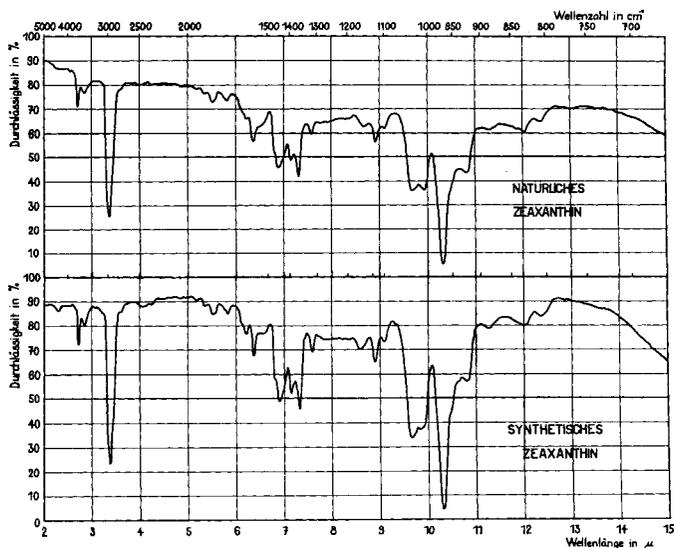


Fig. 4.

IR.-Absorptionsspektren, aufgenommen in ca. 1-proz. Lösungen (von 2 bis 12  $\mu$  in Chloroform, von 12 bis 15  $\mu$  in Bromoform), Plattenabstand der KBr-Zelle 1 mm.

Im Gegensatz zu den Naturprodukten, die optisch aktiv sind, besitzen die synthetischen Verbindungen kein Drehvermögen. Theoretisch könnte unsere Synthese zu einem Racemat und einer Mesoform führen. Auf Grund der guten Übereinstimmung der physikalischen Eigenschaften der natürlichen und synthetischen Verbindungen glauben wir, dass die von uns isolierten Produkte die racemische Form darstellen.

### Experimenteller Teil<sup>13)</sup>.

Hydroxy-isophoron V. 138 g 2,6,6-Trimethyl-cyclohexen-(1)-on-(4) (IV)<sup>9)</sup> werden mit 50 cm<sup>3</sup> Eisessig vermischt und unter Umrühren innerhalb von 2 Std. mit 160 cm<sup>3</sup> Peressigsäure (enthaltend 530 mg Peressigsäure pro cm<sup>3</sup>) versetzt, wobei durch Kühlung mit Eis die Temperatur im Reaktionsgefäß auf 8–12° gehalten wird. Anschließend lässt man während 24 Std. in einem Wasserbad von 20° stehen und zerstört dann die überschüssige Persäure durch Zugabe von Natriumhydrosulfit (Prüfung mit Jodkali-Stärkepapier). Nun wird mit konz. Natronlauge und Eis auf pH 8–9 eingestellt und das Reaktionsgemisch 1 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Der in üblicher Weise erhaltene Ätherextrakt wird im Hochvakuum unter Verwendung einer kurzen Kolonne fraktioniert. Dabei erhält man nach einem Vorlauf (ca. 30 g) 87 g 2,6,6-Trimethyl-1-hydroxy-cyclohexen-(2)-on-(4) (V) als gelbliche Flüssigkeit; Sdp. 105–110°/0,1 mm,  $n_D^{20} = 1,502$ , akt.

<sup>13)</sup> Alle Smp. sind unkorrigiert und in evakuierter Kapillare bestimmt. Alle Absorptionsspektren wurden mit einem Beckman-Spektrophotometer DU aufgenommen; Lösungsmittel: Petroläther, sofern nicht anders vermerkt. Bei schwerer löslichen Verbindungen wurde in möglichst wenig Methylchlorid gelöst und mit Petroläther verdünnt.

„H“ 1,08, UV.-Absorptionsmaximum (nach 3stündigem Stehen der Messlösung) bei 226  $m\mu$  ( $E_{1\text{ cm}}^1 = 1110$ ).

$C_9H_{14}O_2$  Ber. C 70,10% H 9,15% Gef. C 70,03% H 9,24%

Das Phenylsemicarbazon kristallisiert aus wässrigem Methanol in farblosen Nadeln, Smp. 191—192°, UV.-Absorptionsmaxima bei 240,5 und 285  $m\mu$  ( $E_{1\text{ cm}}^1 = 807$  und 778) in Feinsprit.

**Keto-isophoron VI.** Zu einer Mischung von 154 g 2,6,6-Trimethyl-1-hydroxy-cyclohexen-(2)-on-(4) (V), 200  $cm^3$  Eisessig und 500  $cm^3$  Wasser tropft man unter Umrühren im Verlaufe von 1—2 Std. eine Lösung von 70 g Chrom(VI)-oxyd in 200  $cm^3$  Wasser, wobei durch Kühlung mit Eis die Temperatur im Reaktionsgefäß zwischen 25 und 28° gehalten wird. Anschliessend wird noch 24 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Zur Aufarbeitung sättigt man das Reaktionsgemisch mit Ammoniumchlorid und extrahiert mit Petroläther. Man wäscht mit verd. Ammoniak und mit Ammoniumchloridlösung und destilliert den in üblicher Weise gewonnenen Extrakt im Wasserstrahlvakuum. Man erhält 76 g 2,6,6-Trimethyl-cyclohexen-(2)-dion-(1,4) (VI) als gelbliche Flüssigkeit, Sdp. 92—94°/11 mm,  $n_D^{20} = 1,490$ , UV.-Absorptionsmaximum bei 238  $m\mu$  ( $E_{1\text{ cm}}^1 = 942$ ). Die Substanz erstarrt in der Kälte zu einer Kristallmasse und bildet aus Petroläther bei –70° grobe Kristalle, Smp. 15—16°.

$C_9H_{12}O_2$  Ber. C 71,02% H 7,95% Gef. C 70,82% H 7,96%

VI bildet ein Monophenylsemicarbazon, farblose Nadeln aus Methylenchlorid-Methanol, Smp. 190—192° und 229—230°, UV.-Absorptionsmaxima bei 242,5 und 325,5  $m\mu$  ( $E_{1\text{ cm}}^1 = 875$  und 580) in Feinsprit.

**2,6,6-Trimethyl-cyclohexandion-(1,4) (VII).** a) Aus *Keto-isophoron VI*. 65 g 2,6,6-Trimethyl-cyclohexen-(2)-dion-(1,4) (VI) werden in 250  $cm^3$  Eisessig gelöst und unter Umrühren portionenweise innerhalb von etwa 2 Std. mit total 130 g Zinkstaub versetzt, wobei die Temperatur im Reaktionsgefäß durch Kühlen unterhalb 50° gehalten wird. Anschliessend rührt man noch ohne Kühlung 1 Std. weiter, filtriert das Zink ab und verdünnt das Filtrat mit 1000  $cm^3$  gesättigter Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Äther-Petroläther 1:1, wäscht den Extrakt mit verd. Ammoniak und mit Ammoniumchloridlösung, trocknet mit Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab. Der kristalline Rückstand wird aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Man erhält 44 g 2,6,6-Trimethyl-cyclohexandion-(1,4) (VII) als farblose Nadeln, Smp. 65—67°. Die Substanz zeigt im UV.-Spektrum kein Absorptionsmaximum zwischen 220 und 280  $m\mu$ .

$C_9H_{14}O_2$  Ber. C 70,10% H 9,15% Gef. C 69,98% H 9,16%

VII bildet ein Monophenylsemicarbazon, farblose Nadeln aus Methylenchlorid-Methanol, Smp. 218—220°, UV.-Absorptionsmaximum bei 250  $m\mu$  ( $E_{1\text{ cm}}^1 = 1030$ ) in Feinsprit.

b) Aus *Hydroxy-isophoron V*. 100 g 2,6,6-Trimethyl-1-hydroxy-cyclohexen-(2)-on-(4) (V) werden in 200  $cm^3$  abs. Benzol gelöst und nach Zugabe von 2 g p-Toluolsulfosäure während 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wird die Reaktionslösung abgekühlt, mit 2 g festem Natriumhydrogencarbonat versetzt, gut durchgeschüttelt und durch eine Säule von 200 g Aluminiumoxyd (nach *Brockmann*, Akt. II) filtriert. Man wäscht noch mit 800  $cm^3$  Benzol nach, dampft das Filtrat am Vakuum ein und versetzt den noch heissen, flüssigen Rückstand mit 500  $cm^3$  Petroläther (Siedebereich 80—120°). In der Kälte scheiden sich 75—80 g 2,6,6-Trimethyl-cyclohexandion-(1,4) (VII) in Form von weissen Nadelchen ab, Smp. 65—67°. Aus der Mutterlauge lassen sich noch ca. 10 g VII gewinnen, Smp. 63—65°.

**2,6,6-Trimethyl-cyclohexanon** aus 2,6,6-Trimethyl-cyclohexandion-(1,4) (VII). — Ein Gemisch von 7,7 g 2,6,6-Trimethyl-cyclohexandion-(1,4) (VII), 7 g Zinkchlorid und 7 g Natriumsulfat wird bei 0° mit 12,4  $cm^3$  Benzylmercaptan versetzt, 3 Tage bei 20° stehengelassen und mit Äther extrahiert. Man wäscht die ätherische Lösung mit Wasser und mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet mit Natrium-

sulfat, dampft das Lösungsmittel ab und erwärmt den Rückstand bis zur Gewichtskonstanz auf 100° im Hochvakuum. Man erhält 18 g rohes Mono-thioetal, welche in 400 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst, mit 150 g *Raney*-Nickel versetzt und 4 Std. auf 100° erhitzt werden. Man filtriert nach dem Erkalten ab, verdünnt das Filtrat mit Wasser und gewinnt das Reaktionsprodukt wie üblich durch Extraktion mit Petroläther. Man erhält 8 g Rohprodukt, das durch Destillation gereinigt wird, Sdp. 57°/10 mm,  $n_D^{20} = 1,4485$ . Das hieraus hergestellte Semicarbazon kristallisiert aus Methanol in farblosen Kristallen vom Smp. 194—196°. Misch-Smp. mit authentischem 2,6,6-Trimethyl-cyclohexanon-semicarbazon ohne Depression.

2,6,6-Trimethyl-4-äthylendioxy-cyclohexanon (VIII). 34,6 g 2,6,6-Trimethyl-cyclohexandion-(1,4) (VII) werden mit 100 cm<sup>3</sup> Benzol, 19 g Äthylenglycol und 200 mg p-Toluolsulfosäure 7 Std. unter Abscheidung des entstehenden Wassers gekocht. Dann giesst man auf Wasser und wäscht die Benzollösung mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Benzols erhält man 47 g beinahe farbloses 2,6,6-Trimethyl-4-äthylendioxy-cyclohexanon (VIII), das im Hochvakuum destilliert wird; Sdp. 65—67°/0,1 mm;  $n_D^{20} = 1,469$ .

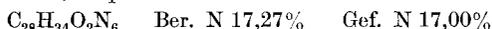
4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-äthylendioxy-1'-hydroxy-cyclohexyl]-2-methyl-2-hydroxy-1-methoxy-butin-(3) (IX). Man gibt in 1,5 l trockenes, flüssiges Ammoniak 300 mg Ferrinitrat und hierauf portionenweise 5 g Lithium, wobei nach jeder Zugabe gewartet wird, bis die blaue Farbe der Lösung verschwunden ist. Zu dieser Suspension von Lithiumamid werden unter Rühren 39 g 2-Hydroxy-2-methyl-1-methoxybutin-(3)<sup>10</sup> in 30 Min. zugetropft. Man rührt 1 Std., fügt allmählich 59,4 g 2,6,6-Trimethyl-4-äthylendioxy-cyclohexanon (VIII) zu und rührt die Mischung über Nacht bei der Siedetemperatur des Ammoniaks. Nachdem man langsam 45 g Ammoniumchlorid zugegeben hat, wird das Ammoniak abgedampft. Man nimmt den Rückstand in 1,5 l Äther auf, filtriert vom Unlöslichen ab, wäscht die Ätherlösung einmal mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, entfärbt mit etwas Aktivkohle und dampft den Äther ab. Man trocknet das zurückbleibende Öl bei 50° im Hochvakuum und erhält 85 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-äthylendioxy-1'-hydroxy-cyclohexyl]-2-methyl-2-hydroxy-1-methoxy-butin-(3) (IX) als gelbbraunes, zähflüssiges Öl, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-äthylendioxy-1'-hydroxy-cyclohexyl]-2-methyl-2-hydroxy-1-methoxy-buten-(3) (X). Zu einer Lösung von 100 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-äthylendioxy-1'-hydroxy-cyclohexyl]-2-methyl-2-hydroxy-1-methoxybutin-(3) (IX) in 3000 cm<sup>3</sup> absolutem Äther tropft man allmählich eine Lösung von 20 g Lithiumaluminiumhydrid in 300 cm<sup>3</sup> absolutem Äther unter Rühren bei -5° und kocht die Mischung in einer Stickstoffatmosphäre 3 Std. unter Rückfluss. Nachdem man unter Kühlen 200 cm<sup>3</sup> Methanol zugetropft hat, giesst man auf 600 cm<sup>3</sup> gesättigte Ammoniumchloridlösung und 100 g Eis. Man filtriert das ausgefallene Aluminiumhydroxyd ab, wäscht die Ätherlösung einmal mit 1000 cm<sup>3</sup> Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft den Äther ab. Man erhält 80 g rohes 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-äthylendioxy-1'-hydroxy-cyclohexyl]-2-methyl-2-hydroxy-1-methoxy-buten-(3) (X) als gelbliches, zähflüssiges Öl, das ohne weitere Reinigung direkt weiter verarbeitet wird.

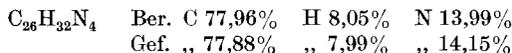
Keto-iso-C<sub>14</sub>-aldehyd XI. 120 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-äthylendioxy-1'-hydroxy-cyclohexyl]-2-methyl-2-hydroxy-1-methoxy-buten-(3) (X) werden mit 240 cm<sup>3</sup> 100-proz. Ameisensäure 30 Min. in einer Stickstoffatmosphäre auf 100° erhitzt. Die noch warme Lösung wird auf 1100 cm<sup>3</sup> Eiswasser gegossen und mit Äther-Petroläther 1:3 extrahiert. Man wäscht den Extrakt mit Wasser und mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet über Natriumsulfat und dampft ab. Das zurückbleibende, braune Öl (75 g) wird mit einer Lösung von 31 g Natriumacetat in 22 cm<sup>3</sup> Wasser und 190 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und in einer Stickstoffatmosphäre 3 Std. auf 95° erhitzt. Man giesst dann auf Eiswasser, extrahiert wie oben mit Äther-Petroläther, wäscht mit Wasser und 2-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet mit Natriumsulfat und dampft ab.

Man erhält 60 g Rohprodukt mit UV.-Absorptionsmaximum bei 284  $m\mu$  ( $E_1^{1\%} = 800$ ). Dieses wird durch Molekulardestillation und anschliessende Fraktionierung des erhaltenen Destillates (45 g gelbe Flüssigkeit) mit einer 20 cm langen *Vigreux*-Kolonne gereinigt, wobei 36 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-oxo-cyclohexylden]-2-methyl-buten-(2)-al-(1) (XI) als gelbes, dickflüssiges Öl gewonnen werden, Sdp. 110—120°/0,05 mm,  $n_D^{25} = 1,5575$ , UV.-Absorptionsmaximum bei 284  $m\mu$  ( $E_1^{1\%} = 1200 - 1300$ ).

XI bildet ein Bis-phenylsemicarbazon, das aus Methylenechlorid-Methanol in farblosen Nadeln kristallisiert, Smp. 214—215°.



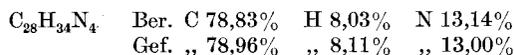
Das Bis-phenylhydrazon kristallisiert aus Methylenechlorid-Methanol in farblosen Nadeln, Smp. 190—194° (unter Zers.), UV.-Absorptionsmaxima bei 273 und 353  $m\mu$  ( $E_1^{1\%} = 729$  und 1080).



Keto-iso-C<sub>16</sub>-aldehyd XII. *Acetalisierung*. — 50 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-oxo-cyclohexylden]-2-methyl-buten-(2)-al-(1) (XI) werden in 55 cm<sup>3</sup> Orthoameisensäure-äthylester gelöst, mit einer Lösung von 1 cm<sup>3</sup> 85-proz. Phosphorsäure und einer Spur p-Toluolsulfosäure in 10 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol versetzt und 24 Std. stehengelassen. Hierauf gibt man 12 cm<sup>3</sup> Pyridin zu und giesst auf verd. Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Petroläther, wäscht den Extrakt mit 2-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet mit Natriumsulfat und dampft ab. Man trocknet den Rückstand im Hochvakuum bei 60° und erhält 65 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-oxo-cyclohexylden]-2-methyl-1,1-diäthoxy-buten-(2) als gelbes Öl,  $n_D^{25} = 1,496$ , UV.-Absorptionsmaximum bei 248  $m\mu$  ( $E_1^{1\%} = 787$ ), das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

*Kondensation und Hydrolyse*. — 65 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-oxo-cyclohexylden]-2-methyl-1,1-diäthoxy-buten-(2) in 10 cm<sup>3</sup> trockenem Benzol werden mit 2 cm<sup>3</sup> 10-proz. Zinkchloridlösung in Essigester versetzt. Dann gibt man allmählich 17 g Vinyl-äthyläther unter Rühren bei 30° zu, wobei gleichzeitig aus einem zweiten Tropftrichter 9 cm<sup>3</sup> der 10-proz. Zinkchloridlösung zugetropft werden. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen, gibt eine Lösung von 31 g Natriumacetat in 22 cm<sup>3</sup> Wasser und 190 cm<sup>3</sup> Eisessig zu und erhitzt 3 Std. auf 95° in Stickstoffatmosphäre. Man giesst auf Eiswasser und gewinnt das Reaktionsprodukt wie üblich durch Extraktion mit Äther. Man erhält 55 g rohes 6-[2',6',6'-Trimethyl-4'-oxo-cyclohexylden]-4-methyl-hexadien-(2,4)-al-(1) (XII), das ohne Reinigung weiter umgesetzt werden kann. UV.-Absorptionsmaxima bei 318 und 330  $m\mu$  ( $E_1^{1\%} = 1205$  und 1210).

Das Bis-phenylhydrazon kristallisiert aus Methylenechlorid-Methanol in gelben Blättchen, Smp. 186—188°, Absorptionsmaxima bei 276 und 373  $m\mu$  ( $E_1^{1\%} = 674$  und 1427).



Keto-iso-C<sub>19</sub>-aldehyd XIII. 11,5 g rohes 6-[2',6',6'-Trimethyl-4'-oxo-cyclohexylden]-4-methyl-hexadien-(2,4)-al-(1) (XII) werden wie oben angegeben mit 7,5 g Orthoameisensäure-äthylester, 0,1 cm<sup>3</sup> Phosphorsäure, 1,4 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol und einer Spur p-Toluolsulfosäure acetalisiert. Das erhaltene, rohe 6-[2',6',6'-Trimethyl-4'-oxo-cyclohexylden]-4-methyl-1,1-diäthoxy-hexadien-(2,4) (13,8 g,  $n_D^{25} = 1,532$ , UV.-Absorptionsmaxima bei 286 und 298  $m\mu$ ) wird in 15 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst, mit 3 cm<sup>3</sup> 10-proz. Zinkchloridlösung in Essigester und anschliessend allmählich mit 3,85 g Propenyl-äthyläther unter Rühren bei 30° versetzt und 20 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit 4 g Natriumacetat, 2 cm<sup>3</sup> Wasser und 40 cm<sup>3</sup> Eisessig in Stickstoffatmosphäre 3 Std. auf 95° erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 12,9 g rohes 8-[2',6',6'-Trimethyl-4'-oxo-cyclohexylden]-2,6-dimethyl-octatrien-(2,4,6)-al-(1) (XIII), das durch Chromatographieren an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

(Akt. I mit 4% Wasser desaktiviert) gereinigt wird; Absorptionsmaxima bei 334, 350 und 370  $m\mu$  ( $E_{1\text{ cm}}^1\%$  = 1230, 1745 und 1580).

Das Bis-phenylhydrazon kristallisiert aus Methylenchlorid-Methanol in gelben Nadeln, Smp. 208–210° unter Zersetzung, Absorptionsmaxima bei 269, 307 und 390  $m\mu$  ( $E_{1\text{ cm}}^1\%$  = 528, 402 und 1610).

$C_{31}H_{38}N_4$	Ber. C 79,78%	H 8,21%	N 12,01%
	Gef. „ 79,87%	„ 8,13%	„ 11,98%

Acetoxy-iso-C<sub>19</sub>-aldehyd XIV. *Acetalisierung*. — 4,8 g 8-[2',6',6'-Trimethyl-4'-oxo-cyclohexyliden]-2,6-dimethyl-octatrien-(2,4,6)-al-(1) (XIII) werden mit 4,2 cm<sup>3</sup> Orthoameisensäure-äthylester, 0,08 cm<sup>3</sup> Phosphorsäure, 0,8 cm<sup>3</sup> Alkohol und einer Spur p-Toluolsulfosäure acetalisiert. Das auf übliche Weise gewonnene 8-[2',6',6'-Trimethyl-4'-oxo-cyclohexyliden]-2,6-dimethyl-1,1-diäthoxy-octatrien-(2,4,6) zeigt Absorptionsmaxima bei 307, 321 und 338  $m\mu$  ( $E_{1\text{ cm}}^1\%$  = 810, 1245 und 1105).

*Reduktion*. — Das rohe Actal (5,9 g) wird in 35 cm<sup>3</sup> abs. Äther gelöst und langsam mit einer Lösung von 0,65 g LiAlH<sub>4</sub> in 20 cm<sup>3</sup> Äther unter Rühren bei 0–3° versetzt. Man lässt das Reaktionsgemisch 1 Std. bei 20° stehen und giesst auf kalte, verd. Ammoniumchloridlösung. Die ätherische Lösung wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Man erhält 6 g rohes 8-[2',6',6'-Trimethyl-4'-hydroxy-cyclohexyliden]-2,6-dimethyl-1,1-diäthoxy-octatrien-(2,4,6) mit Absorptionsmaxima bei 308, 321 und 337  $m\mu$  ( $E_{1\text{ cm}}^1\%$  = 878, 1178 und 995), welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

*Verseifung und Acetylierung*. — Das obige Reduktionsprodukt wird mit 2 g Natriumacetat, 1 cm<sup>3</sup> Wasser und 20 cm<sup>3</sup> Eisessig in einer Stickstoffatmosphäre 3 Std. auf 95° erhitzt. Das nach üblicher Aufarbeitung gewonnene Rohprodukt wird durch 20stündiges Stehen mit 10 cm<sup>3</sup> Pyridin und 2,5 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid acetyliert und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 4,8 g 8-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexyliden]-2,6-dimethyl-octatrien-(2,4,6)-al-(1) (XIV), Absorptionsmaxima bei 338, 354 und 372  $m\mu$  ( $E_{1\text{ cm}}^1\%$  = 811, 1075 und 957).

15,15'-Dehydro-zeaxanthin (XVI). *Kondensation*. — In eine aus 2,7 g Magnesium und 18,4 g Hexylbromid in 60 cm<sup>3</sup> abs. Äther hergestellte Hexylmagnesiumbromidlösung leitet man während 12 Std. gereinigtes Acetylen ein. Das entstehende Acetylendimagnesiumbromid scheidet sich dabei als zähes Öl ab. Dieses wird durch Dekantieren abgetrennt und in 75 cm<sup>3</sup> abs. Benzol suspendiert. Man gibt dann eine Lösung von 6,3 g 8-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexyliden]-2,6-dimethyl-octatrien-(2,4,6)-al-(1) (XIV) in 25 cm<sup>3</sup> abs. Benzol zu, erhitzt das Gemisch 3 Std. auf 60° und giesst auf Eis und wenig verd. Schwefelsäure. Man extrahiert mit Äther, wäscht den Extrakt mit Wasser und mit 2-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet mit Natriumsulfat und dampft ab. Man erhält 7,2 g rohes 1,18-Di-[2',6',6'-trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexyliden]-3,7,12,16-tetramethyl-8,11-dihydroxy-octadecahexaen-(2,4,6,12,14,16)-in-(9) (XV) mit Absorptionsmaxima bei 310, 323 und 340  $m\mu$  ( $E_{1\text{ cm}}^1\%$  = 642, 797 und 664), welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

*Wasserabspaltung und Verseifung*. — 7,2 g XV werden in 115 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid und 4,3 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und auf –40° abgekühlt. Sodann werden unter starkem Rühren 4,6 cm<sup>3</sup> wässrige konz. Bromwasserstoffsäure innert 30 Sek. zugetropft. Man rührt die Mischung noch 1½ Min. bei –30°, gibt 115 cm<sup>3</sup> Wasser zu, neutralisiert durch Zugabe von festem NaHCO<sub>3</sub> und rührt 3 Std. bei 0–3°. Man trennt die Methylenchloridlösung ab, wäscht mit Wasser neutral, trocknet mit Natriumsulfat und dampft ab. Man versetzt den Rückstand mit 60 cm<sup>3</sup> Äther und mit einer Lösung von 10 g Kaliumhydroxyd in 100 cm<sup>3</sup> Methanol und schüttelt die Mischung in Stickstoffatmosphäre über Nacht bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von 200 cm<sup>3</sup> Wasser wird mit Äther extrahiert, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Man erhält 7,3 g Rohprodukt, das an der 100-fachen Menge Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Akt. I mit 4% Wasser desaktiviert) chromatographiert wird. Die mit Petroläther-Methylenchlorid-(1:1)-Ge-

misch eluierten Fraktionen werden aus Essigester-Methanol kristallisiert. Man erhält 350 mg 15,15'-Dehydro-zeaxanthin (XVI) als orangefarbene Kristalle. Smp. 207—208°, Absorptionsmaxima bei 430 und 458  $m\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1930$  und 1590).

15,15'-cis-Zeaxanthin. 350 mg 15,15'-Dehydro-zeaxanthin (XVI) in 150  $\text{cm}^3$  synthetischem Toluol und 200  $\text{cm}^3$  Essigester werden in Gegenwart von 0,7 g Lindlar-Katalysator und 0,02  $\text{cm}^3$  Chinolin bei 20° hydriert. Der Verlauf der Hydrierung wird durch die Messung des Absorptionsspektrums (Bildung des „cis-Peak“ bei 336  $m\mu$ ) verfolgt. Nach beendeter Hydrierung wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit verd. Salzsäure gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei 20° abgedampft. Der kristalline Rückstand wird in der Kälte aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert. Man erhält 300 mg 15,15'-cis-Zeaxanthin als rotbraune Kristalle, Absorptionsmaxima bei 336, 449 und 478  $m\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 796, 1356$  und 1064).

all-trans-Zeaxanthin (XVII). 300 mg 15,15'-cis-Zeaxanthin werden in 20  $\text{cm}^3$  Petroläther (Siedebereich 80—100°) suspendiert und in  $\text{CO}_2$ -Atmosphäre 20 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten werden die Kristalle abgenutscht und zweimal aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert. Man erhält 260 mg all-trans-Zeaxanthin (XVII) als kupferrote, lange, dünne Blättchen, Smp. 205—206°, Absorptionsmaxima bei 452 und 480  $m\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2350$  und 2050). Misch-Smp. mit natürlichem Zeaxanthin ohne Depression.

$\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{O}_2$  Ber. C 84,45% H 9,92% Gef. C 84,12% H 10,26%

Zeaxanthin-diacetat. a) *Aus natürlichem Zeaxanthin.* — 20 mg natürliches Zeaxanthin (aus Physalis-Kelchblättern) werden in 1  $\text{cm}^3$  Pyridin gelöst, mit 0,2  $\text{cm}^3$  Essigsäureanhydrid versetzt und 20 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Hierauf wird mit Wasser verdünnt, mit Äther extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wird viermal aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert. Metallisch glänzende, rote Nadeln, Smp. 154—155°, Absorptionsmaxima bei 452 und 480  $m\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2190$  und 1930).

b) *Aus synthetischem Zeaxanthin (XVII).* — 20 mg synth. Zeaxanthin (XVII) werden wie unter a) acetyliert. Aus Methylenchlorid-Methanol rote Nadeln, Smp. 154—155°; Absorptionsmaxima bei 452 und 480  $m\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2210$  und 1945); Misch-Smp. mit dem unter a) gewonnenen Produkt ohne Depression.

Physalien. a) *Aus natürlichem Zeaxanthin.* — 10 mg natürliches Zeaxanthin werden durch 20stündiges Stehen mit 1  $\text{cm}^3$  Pyridin und 0,2  $\text{cm}^3$  Palmitoylchlorid verestert. Man verdünnt dann mit Wasser, extrahiert mit Äther, wäscht den Extrakt mit Wasser und verd. Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet mit Natriumsulfat und dampft ab. Man kristallisiert den Rückstand viermal aus Methylenchlorid-Methanol und erhält rote Kristalle, Smp. 95—96°, Absorptionsmaxima bei 452 und 480  $m\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1335$  und 1190); Misch-Smp. mit natürlichem Physalien (aus Physalis-Kelchblättern) ohne Depression.

b) *Aus synthetischem Zeaxanthin (XVII).* — 10 mg synth. Zeaxanthin (XVII) werden wie unter a) verestert und aufgearbeitet. Durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol erhält man wiederum rote Kristalle, Smp. 95—96°, Absorptionsmaxima bei 452 und 480  $m\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1340$  und 1190). Misch-Smp. mit gleichschmelzendem, natürlichem Physalien und mit dem unter a) gewonnenen Produkt ohne Erniedrigung.

$\text{C}_{72}\text{H}_{116}\text{O}_4$  Ber. C 82,70% H 11,18% Gef. C 82,47% H 11,12%

Perhydrierung von natürlichem Zeaxanthin. Natürliches Zeaxanthin wird in Essigester-Eisessiglösung mit  $\text{PtO}_2$  durchhydriert. Das auf übliche Weise gewonnene Produkt stellt ein farbloses Öl dar.  $[\alpha]_D^{20} = -32,6^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,78$  in Chloroform).

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. H. Waldmann) ausgeführt. Die IR.-Spektren hat Dr. L. Chopard-dit-Jean in unserer physikalisch-chemischen Abteilung (Leitung Dr. M. Kofler) aufgenommen.

## SUMMARY

Zeaxanthin and physalinen have been synthesized from acetoxy-iso-C<sub>19</sub>-aldehyde and acetylene following the scheme C<sub>19</sub> + C<sub>2</sub> + C<sub>19</sub> = C<sub>40</sub>. The acetoxy-iso-C<sub>19</sub>-aldehyde was obtained from isophorone via keto-iso-C<sub>14</sub>-aldehyde to which the chain lengthening procedure of our  $\beta$ -carotene synthesis was applied, using vinyl ether and propenyl ether. The optically inactive synthetic compounds have the same melting points as the natural products, the absorption spectra of the solutions are identical, and the mixed melting points show no depression.

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

**238. Hydroxy-Morphinane.**

10. Mitteilung<sup>1)</sup>.

**Über ein Photooxydationsprodukt  
von (+)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan**

von **O. Häfliger**, **A. Bossi**, **L. H. Chopard-dit-Jean**, **M. Walter** und **O. Schnider**.

(12. X. 56.)

Bekanntlich bereitet die Herstellung stabiler pharmazeutischer Zubereitungen von Alkaloiden der Morphingruppe wegen der Oxydationsempfindlichkeit dieser Pharmaka Schwierigkeiten<sup>2)</sup>. Dies gilt auch für Lösungen von Morphinanverbindungen. Nur wenn diese absolut frei von Sauerstoff sind, was zweckmässig durch Begasen mit reinem Stickstoff oder reinem Kohlendioxyd erreicht wird, kann die Bildung von Oxydationsprodukten vermieden werden. Die Oxydationsgeschwindigkeit wird wesentlich beeinflusst durch Licht, die Wasserstoffionenkonzentration und die Art der Substitution in 3-Stellung. Die systematische Untersuchung hat nämlich ergeben, dass 3-Hydroxy-N-alkyl-morphinane viel weniger oxydationsempfindlich sind als ihre entsprechenden O-Methyläther, und für letztere wurde gefunden, dass die Photooxydation mit zunehmender Acidität der Lösung schneller wird. Obwohl diese Feststellungen für alle untersuchten Morphinanabkömmlinge gelten, soll im folgenden nur über die diesbezüglichen Erfahrungen mit (+)-3-Methoxy-N-methyl-morphinan (I)<sup>3)</sup> berichtet werden. Die Bildung von Zersetzungsprodukten

<sup>1)</sup> 9. Mitteilung: *A. Bossi & O. Schnider*, *Helv.* **39**, 1376 (1956).

<sup>2)</sup> Vgl. z. B. *P. Girard*, *Ann. Pharm. Franc.* **8**, 571 (1950); *C. G. Van Arkel*, *Pharm. Weekblad* **85**, 319 (1950); *N. Thörn & A. Agren*, *Svensk farm. Tidskr.* **55**, 61 (1951); *E. Gundersen & J. Morch*, *Dansk. Tidskr. Farm.* **29**, 181 (1955).

<sup>3)</sup> Handelsname des Hydrobromids: Romilar (Roche).