

94. Synthesen in der Carotinoid-Reihe

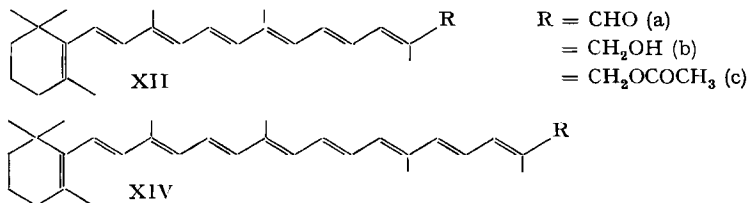
15. Mitteilung¹⁾Synthesen in der β -Carotinal- und β -Carotinol-Reihe^{1a)}von R. RÜEGG, M. MONTAVON, G. RYSER, G. SAUCY,
U. SCHWIETER und O. ISLER

Herrn Prof. Dr. P. KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(12. III. 59)

Verbindungen der β -Carotinal-Reihe wurden erstmals von KARRER *et al.* im Jahre 1937 durch Permanganat-Oxydation von β -Carotin dargestellt²⁾).

Die Autoren isolierten einen öligen Aldehyd mit 25 Kohlenstoffatomen, β -Apo-12'-carotinal(C₂₅) (XIIa)⁴⁾ sowie das kristalline β -Apo-8'-carotinal(C₃₀) (XIVa). Beide



Aldehyde zeigten Vitamin-A-Wirksamkeit⁵⁾⁶⁾ und konnten nach MEERWEIN-PONNDORF zu den entsprechenden Carotinolen (XIIb, XIVb) reduziert werden⁵⁾. β -Apo-10'-carotinal(C₂₇), das bei der Permanganat-Oxydation in für die Isolierung unzureichenden Mengen auftritt³⁾⁵⁾, konnte in neuerer Zeit bei Verwendung von Wasserstoffsperoxyd und Osmiumtetroxyd für die Oxydation des β -Carotins erhalten werden⁷⁾.

Vor wenigen Jahren schlugen GLOVER und Mitarbeiter⁷⁾⁸⁾ einen Mechanismus für den Abbau des β -Carotins im Organismus vor, bei dem die Oxydation an der terminalen Doppelbindung einsetzend bei fortschreitender β -Oxydation über die β -Carotinale und das Retinen zum Vitamin A führt. Zur Prüfung dieses Mechanismus haben wir die Reihe der β -Carotinale synthetisiert, die darüber hinaus eine interessante Reihe von gelben bis roten Farbstoffen darstellen.

¹⁾ 14. Mitteilung dieser Reihe Helv. **42**, 847 (1959).

^{1a)} Vgl. R. RÜEGG, W. GUÉX, M. MONTAVON, U. SCHWIETER, G. SAUCY & O. ISLER, *Chimia* **12**, 327 (1958).

²⁾ P. KARRER & U. SOLMSEN, Helv. **20**, 682 (1937).

³⁾ P. KARRER, U. SOLMSEN & W. GUGELMANN, Helv. **20**, 1020 (1937).

⁴⁾ Zur Erläuterung der hier verwendeten Nomenklatur siehe die 14. Mitteilung dieser Reihe¹⁾.

⁵⁾ H. v. EULER, P. KARRER & U. SOLMSEN, Helv. **21**, 211 (1938).

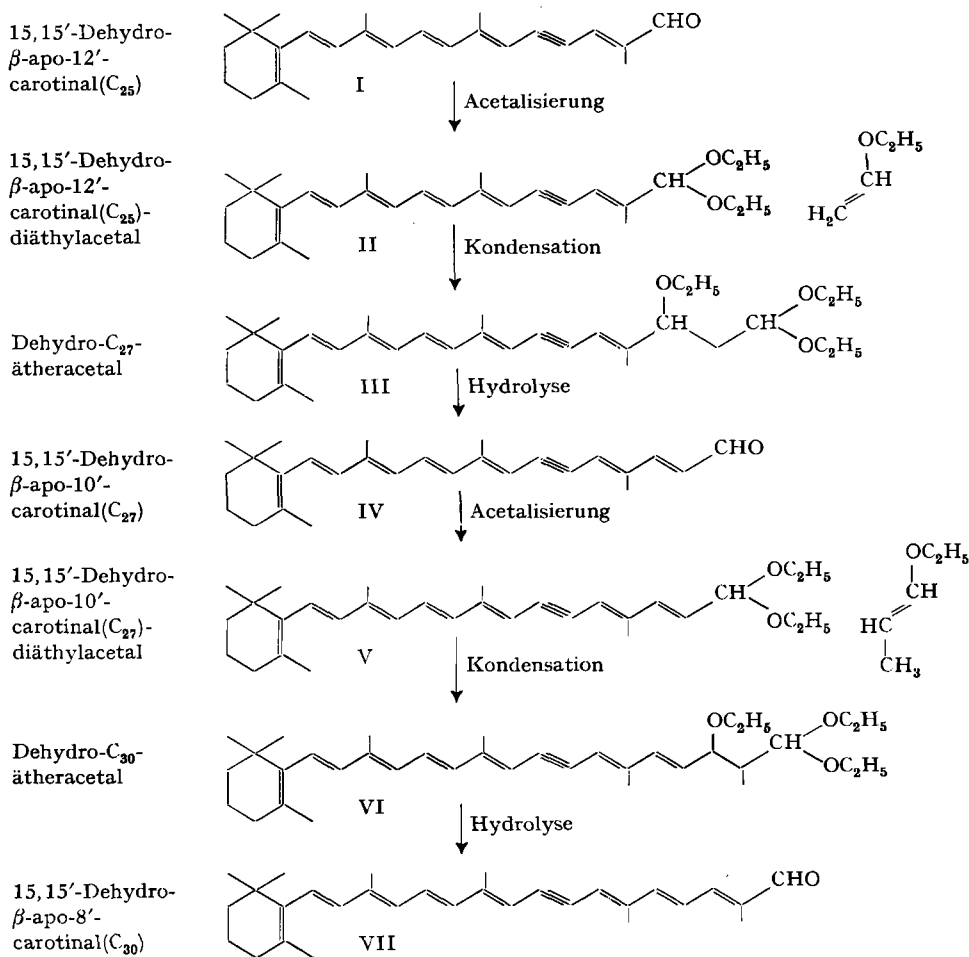
⁶⁾ H. v. EULER, G. GÜNTHER, M. MALMBERG & P. KARRER, Helv. **21**, 1619 (1938).

⁷⁾ E. R. REDFEARN, Ph. D. Thesis, University of Liverpool (1954).

⁸⁾ J. GLOVER & E. R. REDFEARN, *Biochem. J.* **58**, XV (1954); S. FAZAKERLEY & J. GLOVER, *ibid.* **65**, 38 P (1957).

Das Ausgangsmaterial für unsere Synthesen in der β -Carotinal-Reihe ist das kristalline 15,15'-Dehydro- β -apo-12'-carotinal(C_{25}) (I), über dessen Herstellung in der vorangehenden Mitteilung¹⁾⁹⁾ berichtet wurde. Der Aufbau der vinylogenen Reihe gelang in Anlehnung an schon früher von uns verwendete Methoden¹⁰⁾ durch wiederholte, aufeinanderfolgende Verlängerung um 2 bzw. 3 Kohlenstoffatome. Wir erläutern dies am Beispiel der C_{27} - und C_{30} -Verbindungen im Schema 1.

Schema 1



15,15'-Dehydro- β -apo-12'-carotinal(C_{25}) (I) wird in sein Acetal (II) übergeführt und mit Vinyläthyläther in Gegenwart von Zinkchlorid zum Dehydro- β - C_{27} -ätheracetal III kondensiert, aus dem sich durch saure Spaltung das 15,15'-Dehydro- β -apo-10'-carotinal(C_{27}) (IV) in guter Ausbeute kristallin erhalten lässt. Die weitere Ketten-

⁹⁾ O. ISLER, W. GUEX, H. LINDLAR, M. MONTAVON, R. RÜEGG, G. RYSER, G. SAUCY & U. SCHWIETER, *Chimia* **12**, 89 (1958).

¹⁰⁾ O. ISLER, H. LINDLAR, M. MONTAVON, R. RÜEGG & P. ZELLER, *Helv.* **39**, 249 (1956).

verlängerung um 3 Kohlenstoffatome erfolgt ausgehend vom 15,15'-Dehydro- β -apo-10'-carotinal(C₂₇) (IV) analog dem eben beschriebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung von Propenyläthyläther für die Kondensation. Man erhält über analoge Zwischenstufen (V, VI) das kristalline 15,15'-Dehydro- β -apo-8'-carotinal(C₃₀) (VII), das Ausgangsmaterial für die weitere Kettenverlängerung. Durch abwechselndes Wiederholen der Vinyl- und Propenylätherkondensation konnte die ganze Reihe der 15,15'-Dehydro- β -apo-carotinale mit 25 bis 40 Kohlenstoffatomen hergestellt werden.

Tabelle 1. 15,15'-Dehydro- β -apo-carotinale(C₂₅-C₄₀)

C-Atome	Formel	Smp.	Absorptionsmaximum	
			m μ	E _{1%} _{1cm}
C ₂₅ (I)		82-83°	400	1795
C ₂₇ (IV)		121-123°	417	1890
C ₃₀ (VII)		130-132°	432	1980
C ₃₂ (VIII)		146-147°	447	2070
C ₃₅ (IX)		177-178°	459	2370
C ₃₇ (X)		172-173°	469	2570
C ₄₀ (XI)		182-184°	481	2790

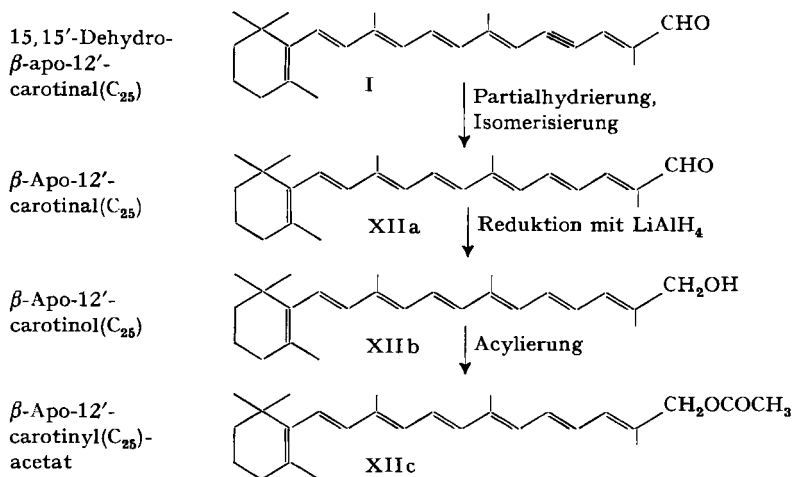
Wie zu erwarten war, werden mit zunehmender Kettenlänge der Dehydro- β -apo-carotinale die Absorptionsmaxima nach längeren Wellenlängen verschoben.

Die Herstellung der β -Carotinale und β -Carotinole zeigen wir am Beispiel des β -Apo-12'-carotinals(C₂₅) (XII a) im Schema 2.

Partialhydrierung der erhaltenen 15,15'-Dehydro- β -apo-carotinale an der Dreifachbindung mit LINDLAR-Katalysator¹¹⁾ ergibt die instabilen *cis*-Verbindungen, die sich beim Erwärmen in Lösung leicht zu den all-*trans*-Carotinolen isomerisieren. Durch Reduktion dieser Verbindungen mit Lithiumaluminiumhydrid erhält man die β -Carotinole. Wir haben jedoch in den meisten Fällen die beständigen Acetate vorgezogen. Dazu wurden die Carotinole mit Pyridin-Acetylchlorid acyliert.

¹¹⁾ H. LINDLAR, Helv. 35, 446 (1952).

Schema 2



Die von uns hergestellten all-*trans*- β -Apo-carotinale und -carotinyllacetate sind in Tab. 2 zusammengefasst.

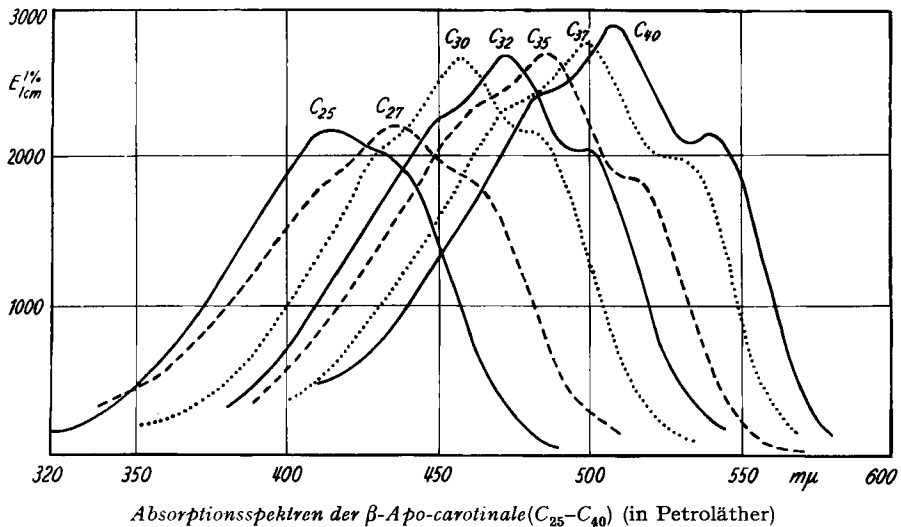
Tabelle 2. Synthetische all-*trans*- β -Apo-carotinale und -carotinyllacetate

C-Atome	Formel	R = -CHO (a) Smp.	R = -CH ₂ OCOCH ₃ (c) Smp.
C ₂₅ (XII)		88–89°	87–89°
C ₂₇ (XIII)		ölig	ölig
C ₃₀ (XIV)		138–139°	130–132°
C ₃₂ (XV)		133–134°	122–124°
C ₃₅ (XVI)		146–147°	136–137°
C ₃₇ (XVII)		160–161°	145–147°
C ₄₀ (XVIII)		166–168°	156–158°

Das kristalline β -Apo-12'-carotinal(C₂₅) (XIIa) (s. Farbtafel, Helv. **42**, 868 (1959)) wurde mit dem von KARRER *et al.*²⁾³⁾ erhaltenen öligen Oxydationsprodukt des β -Carotins verglichen. Das Syntheseprodukt zeigte ein identisches Spektrum und gab

ein Semicarbazon und ein Oxim, die abgesehen von etwas höheren Schmelzpunkten in ihren Absorptionsmaxima mit den angegebenen Werten übereinstimmten. Ein Vergleich des β -Apo-12'-carotins (C_{25}) (XIIb) war wegen fehlender Angaben über sein Absorptionsspektrum leider nicht möglich. β -Apo-8'-carotinal (C_{30}) (XIVa) ist ebenfalls identisch mit dem von den gleichen Autoren²⁾³⁾ beschriebenen β -Apo-2-carotinal, das gleiche trifft für das β -Apo-8'-carotinal (C_{30}) (XIVb)⁵⁾ zu.

Die Absorptionsspektren der all-*trans*- β -Apo-carotinale sind in der Figur abgebildet.



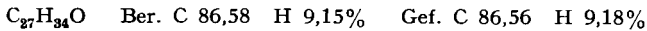
Die in Tab. 1 zusammengefassten 15,15'-Dehydro- β -apo-carotinale bilden die Ausgangsprodukte für die Ester und Säuren der Torularhodin-Reihe, über die in der folgenden Mitteilung berichtet wird.

Experimenteller Teil¹²⁾

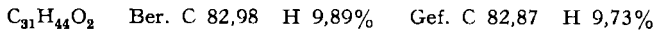
15,15'-Dehydro- β -apo-10'-carotinal (C_{27}) (IV). 18 g 15,15'-Dehydro- β -apo-12'-carotinal (C_{25}) (I) werden in 17 ml Orthoameisensäure-äthylester suspendiert, mit einer Lösung von 0,24 ml Phosphorsäure und einer Spur p-Toluolsulfosäure in 8 ml abs. Alkohol versetzt und einige Std. bei Raumtemperatur verrührt. Wenn alles gelöst ist, lässt man noch 15 Std. stehen, gibt unter Eiskühlung 1,5 ml Pyridin und hierauf 50 ml 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung zu und extrahiert mit Petroläther. Man wäscht den Extrakt mit Wasser, trocknet mit Kaliumcarbonat und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird im Hochvakuum bei 60° getrocknet, und man erhält 21,7 g 13-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-2,7,11-trimethyl-1,1-diäthoxy-tridecapentaen-(2,6,8,10,12)-in-(4) (II) als gelbes Öl; Absorptionsmaxima bei 366 und 380 m μ ($E_{1\%}^{1\text{cm}} = 1720, 1610$). Dieses wird mit 4 ml 10-proz. Zinkchloridlösung in Essigester und hierauf tropfenweise mit 4,27 g Vinyläthyläther unter Rühren bei 30–35° versetzt. Man lässt das Reaktionsgemisch 15 Std. stehen, gibt zum entstandenen rohen 15-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-4,9,13-

¹²⁾ Alle Smp. wurden im evakuierten Röhrchen bestimmt; sie sind unkorrigiert. Die Absorptionsspektren wurden mit einem BECKMAN-Spektrophotometer DK 1 aufgenommen; als Lösungsmittel wurde, wenn nicht anders vermerkt, Petroläther verwendet. Bei schwer löslichen Verbindungen wurde in wenig Methylchlorid gelöst und mit Petroläther verdünnt.

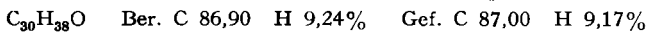
trimethyl-1,1,3-triäthoxy-pentadecapentaen-(4,8,10,12,14)-in-(6) (III) eine Lösung von 5 g Natriumacetat in 50 ml 95-proz. Essigsäure und erhitzt unter energischem Rühren in Stickstoffatmosphäre 4 Std. auf 95–100°, wobei Essigester langsam abdestilliert. Man lässt die Reaktionsmischung unter Rühren erkalten, wobei das Reaktionsprodukt auskristallisiert. Es wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Petroläther (80–105°) oder Äthanol umkristallisiert. Man erhält 13 g 15,15'-Dehydro- β -apo-10'-carotinal(C₂₇) (IV) als orangefarbene Blättchen; Smp. 121–123°; Absorptionsmaximum bei 417–418 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1890$).



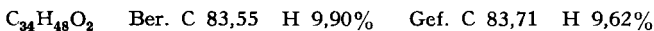
15,15'-Dehydro- β -apo-8'-carotinal(C₃₀) (VII). 18 g 15,15'-Dehydro- β -apo-10'-carotinal(C₂₇) (IV) werden, wie im vorherigen Beispiel angegeben, mit Orthoameisensäure-äthylester in Gegenwart von Phosphorsäure und p-Toluolsulfosäure in Äthanol acetalisiert. Man erhält 22 g rohes 15-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-4,9,13-trimethyl-1,1-diäthoxy-pentadecaheptaen-(2,4,8,10,12,14)-in-(6) (V) als gelbe Kristallmasse, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird. Durch Umkristallisieren aus Äthanol bildet das Produkt gelbe Blättchen, Smp. 87–88°. Absorptionsmaxima bei 387 und 404 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1780, 1570$).



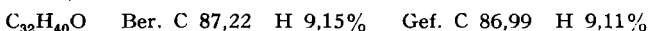
22 g rohes Acetal werden in 16 ml Benzol gelöst und mit 3 ml 10-proz. Zinkchlorid-Essigesterlösung versetzt. Hierauf gibt man unter Rühren 4,7 g Propenyläthyläther tropfenweise zu (Temperatur 30–35°) und lässt 15 Std. stehen. Zwecks Hydrolyse wird das entstandene rohe 17-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-2,6,11,15-tetramethyl-1,1,3-triäthoxy-heptadecaheptaen-(4,6,10,12,14,16)-in-(8) (VI) mit einer Lösung von 10 g Natriumacetat in 100 ml 95-proz. Essigsäure versetzt und unter energischem Rühren in Stickstoffatmosphäre 4 Std. auf 95–100° erhitzt, wobei das Benzol und Essigester langsam abdestillieren. Die Reaktionsmischung wird erkalten gelassen und das kristalline Reaktionsprodukt wie im vorherigen Beispiel isoliert und gereinigt. Man erhält 15 g 15,15'-Dehydro- β -apo-8'-carotinal(C₃₀) (VII) als rote, glänzende Blättchen; Smp. 130–132°, Absorptionsmaximum bei 432 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1980$).



15,15'-Dehydro- β -apo-6'-carotinal(C₃₂) (VIII). 174 g 15,15'-Dehydro- β -apo-8'-carotinal(C₃₀) (VII) werden in 76,6 ml Orthoameisensäure-äthylester suspendiert, mit einer Lösung von 1,4 ml Phosphorsäure und 0,1 g p-Toluolsulfosäure in 35 ml abs. Äthanol versetzt und bei 35° unter Stickstoff 5 Std. gerührt. Nach Zusatz von 100 ml abs. Benzol wird bei 35° 40 Std. weitergerührt. Unter Eiskühlung gibt man 10 ml Pyridin und hierauf 200 ml 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung zu und extrahiert mit Äther. Der Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Anschliessend trocknet man den Rückstand bei 40° im Hochvakuum und erhält 205 g 17-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-2,6,11,15-tetramethyl-1,1-diäthoxy-heptadecaheptaen-(2,4,6,10,12,14,16)-in-(8) als gelbe Blättchen. Das erhaltene Rohprodukt kann man aus Äthanol umkristallisieren; Absorptionsmaxima bei 409 und 433 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1845, 1685$), Smp. 85–86°.



Meist verwendet man das Produkt jedoch ohne weitere Reinigung. Es wird in 150 ml abs. Benzol gelöst. Dann tropft man gleichzeitig unter Rühren bei 30° 34 g Vinyläthyläther und 25 ml einer 10-proz. Zinkchloridlösung in Essigester zu. Man setzt das Rühren unter Stickstoff bei Raumtemperatur 16 Std. fort, gibt zum entstandenen 19-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-4,8,13,17-tetramethyl-1,1,3-triäthoxy-nonadecaheptaen-(4,6,8,12,14,16,18)-in-(10) eine Lösung von 50 g Natriumacetat in 500 ml 95-proz. Essigsäure und erhitzt unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre 4 Std. auf 95°. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit Methylchlorid verdünnt, der Methylchloridextrakt mit einer 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum abgedampft. Der Rückstand (183 g) wird aus Petroläther (80–105°) umkristallisiert. Man erhält 15,15'-Dehydro- β -apo-6'-carotinal(C₃₂) (VIII) als rote Blättchen; Smp. 146–147°, Absorptionsmaximum bei 447 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2070$).



15,15'-Dehydro- β -apo-4'-carotinal(C₃₅) (IX). 144 g 15,15'-Dehydro- β -apo-6'-carotinal(C₃₂) (VIII) werden in 65 ml Orthoameisensäure-äthylester suspendiert und nach Zugabe einer Lösung von 1,4 ml Phosphorsäure und 0,1 g p-Toluolsulfosäure in 25 ml abs. Äthanol unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre auf 40° erwärmt. Nach 4 Std. werden 80 ml abs. Benzol, nach 20 Std. weitere 100 ml abs. Benzol zugegeben. Man rührt bei gleicher Temperatur 24 Std. weiter, gibt unter Eiskühlung 10 ml Pyridin und dann 200 ml 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung zum Reaktionsgemisch und extrahiert mit Äther. Der Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet, im Vakuum abgedampft und anschließend bei 40° im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 165 g gelbe Blättchen, die ohne Reinigung weiterverwendet werden können. Man kann das erhaltene 19-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-4,8,13,17-tetramethyl-1,1-diäthoxy-nonadecaocetaen-(2,4,6,8,12,14,16,18)-in-(10) gegebenenfalls aus Äthanol oder Äther umkristallisieren. Man erhält gelbglänzende Blättchen; Smp, 147-148°, Absorptionsmaxima bei 424 und 452 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 1995, 1705).

C₃₆H₅₀O₂ Ber. C 83,99 H 9,79% Gef. C 84,15 H 9,50%

Man löst das erhaltene Rohprodukt in 300 ml Methylenchlorid, tropft unter Rühren bei 35° gleichzeitig 31 g Orthoäthyläther sowie 22 ml einer 10-proz. Lösung von Zinkchlorid in Essigester zu und setzt das Rühren in einer Stickstoffatmosphäre 16 Std. fort. Zum so erhaltenen rohen 21-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-2,6,10,15,19-pentamethyl-1,1,3-triäthoxy-heneicosocetaen-(4,6,8,10,14,16,18,20)-in-(12) gibt man eine Lösung von 75 g Natriumacetat in 750 ml Essigsäure und erhitzt unter Rühren im Stickstoffstrom 4 Std. auf 95°, wobei Benzol und Essigester abdestillieren. Nach dem Abkühlen nimmt man mit Methylenchlorid auf, wäscht den Methylenchloridextrakt mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man erhält 155 g rohes 15,15'-Dehydro- β -apo-4'-carotinal(C₃₅) (IX), das aus Petroläther (80-105°) oder aus Benzol in roten Blättchen kristallisiert; Smp. 177-178°, Absorptionsmaximum bei 459 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 2370).

C₃₅H₄₄O Ber. C 87,45 H 9,23% Gef. C 87,71 H 9,16%

15,15'-Dehydro- β -apo-2'-carotinal(C₃₇) (X). Zu 59 g 15,15'-Dehydro- β -apo-4'-carotinal(C₃₅) (IX) gibt man 24 ml Orthoameisensäure-äthylester sowie eine Lösung von 0,2 ml Phosphorsäure und 0,05 g p-Toluolsulfosäure in 12 ml abs. Äthanol und rührt bei 40° in einer Stickstoffatmosphäre. Nach 3 Std. gibt man 30 ml abs. Benzol, nach 10 Std. weitere 30 ml und nach 24 Std. erneut 40 ml Benzol zu und setzt das Rühren bei 40° weitere 24 Std. fort. Es erfolgt Zugabe von 2 ml Pyridin unter Eiskühlung sowie von 50 ml 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung. Nach dem Extrahieren des Reaktionsproduktes mittels Methylenchlorid wird der Methylenchloridextrakt mit Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet, im Vakuum eingedampft und bei 40° im Hochvakuum getrocknet. Das erhaltene 21-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-2,6,10,15,19-pentamethyl-1,1-diäthoxy-heneicosanonaen-(2,4,6,8,10,14,16,18,20)-in-(12) [65 g] wird ohne weitere Reinigung weiterverwendet. Es kann aus Petroläther (80-105°) oder aus Benzol/Äthanolgemisch umkristallisiert werden. Man erhält orange Blättchen; Smp. 128-129°, Absorptionsmaxima bei 442 und 470 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 2170, 1855).

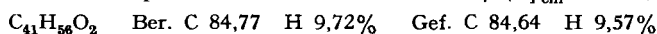
C₃₉H₅₄O Ber. C 84,42 H 9,81% Gef. C 84,54 H 9,96%

Man löst das erhaltene Rohprodukt in 90 ml Methylenchlorid und tropft bei 30° gleichzeitig unter Rühren 10,0 g Vinyläthyläther sowie 7,5 ml einer 10-proz. Lösung von Zinkchlorid in Essigester zu. Nach 15 Std. gibt man zum entstandenen 23-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-4,8,12,17,21-pentamethyl-1,1,3-triäthoxy-tricosanonaen-(4,6,8,10,12,16,18,20,22)-in-(14) eine Lösung von 35 g Natriumacetat in 350 ml Essigsäure und erhitzt im Stickstoffstrom unter Rühren auf 95°. Nach 4 Std. wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wird mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Man erhält 61 g rohes 15,15'-Dehydro- β -apo-2'-carotinal(C₃₇) (X), das aus Benzol in dunkelroten Blättchen kristallisiert; Smp. 172-173°, Absorptionsmaximum bei 469 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 2570).

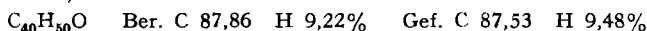
C₃₇H₄₀O Ber. C 87,69 H 9,15% Gef. C 87,72 H 9,02%

3',4';15,15'-Bisdehydro-18'-oxo- γ -carotin (XI). Zu 40 g 15,15'-Dehydro- β -apo-2'-carotinal(C₃₇) (X) gibt man 16 ml Orthoameisensäure-äthylester sowie eine Lösung von 0,2 ml Phosphor-

säure und 0,05 g p-Toluolsulfosäure in 8 ml abs. Äthanol. Man rührt bei 40° in einer Stickstoffatmosphäre 3 Std., gibt dann 30 ml abs. Benzol zu und nach 20 Std. weitere 50 ml Benzol. Nach 48 Std. setzt man unter Eiskühlung 3 ml Pyridin und danach 50 ml 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung zu. Man nimmt das Reaktionsprodukt mit Methylenchlorid auf, wäscht den Methylenchloridextrakt mit Wasser, trocknet mit Kaliumcarbonat, dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab und trocknet bei 40° im Hochvakuum. Man erhält 45 g eines kristallinen Rückstandes von 23-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-4,8,12,17,21-pentamethyl-1,1-diäthoxytricosadecaen-(2,4,6,8,10,12,16,18,20,22)-in-(14), das ohne weitere Reinigung weiterverwendet wird. Man kann das Produkt durch Umkristallisieren aus Benzol in Form roter Blättchen, Smp. 162–164°, rein erhalten. Absorptionsmaxima bei 454 und 483 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2435$, 1985).



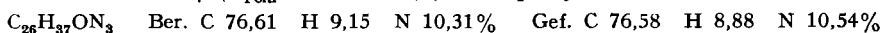
Zur Kondensation löst man in 60 ml Methylenchlorid, tropft bei 35° unter Rühren gleichzeitig 7,5 g Propenyäthyläther sowie 6 ml einer 10-proz. Zinkchloridlösung in Essigester zu und setzt das Rühren in einer Stickstoffatmosphäre 16 Std. fort. Das erhaltene rohe 25-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-2,6,10,14,19,23-hexamethyl-1,1,3-triäthoxy-pentacosadecaen-(4,6,8,10,12,14,18,20,22,24)-in-(16) wird nach Zusatz einer Lösung von 30 g Natriumacetat in 300 ml 95-proz. Essigsäure unter Stickstoff auf 95° erhitzt, wobei Methylenchlorid und Essigester abdestillieren. Nach 4 Std. kühlt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur ab, nimmt mit Methylenchlorid auf, wäscht den Methylenchloridextrakt mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man erhält 44 g rohes 3',4';15,15'-Bisdehydro-18'-oxo- γ -carotin (XI), das, aus Benzol umkristallisiert, dunkelrote Blättchen ergibt; Smp. 182–184°, Absorptionsmaximum bei 481 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2790$).



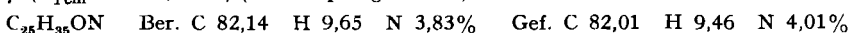
β -Apo-12'-carotinal(C_{26}) (XIIa). 20 g 15,15'-Dehydro- β -apo-12'-carotinal(C_{26}) (I) werden in 300 ml Petroläther (80–105°) gelöst und nach Zugabe von 3 g LINDLAR-Katalysator¹¹) und 0,2 ml Chinolin bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und wäscht das Filtrat zweimal mit je 100 ml 0,5-n. Schwefelsäure, mit 100 ml 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat dampft man die filtrierte Lösung im Vakuum bei max. 30° ein. Für die Isomerisierung wird das erhaltene rohe 15,15'-cis- β -Apo-12'-carotinal(C_{26}) (Absorptionsmaxima bei 291 und 408 m μ) in 300 ml Petroläther (80–105°) gelöst und in einer Stickstoffatmosphäre 6 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum kristallisiert das all-trans- β -Apo-12'-carotinal(C_{26}) (XIIa) aus Petroläther (40–45°) in honiggelben Blöcken. Smp. 88–89°, Absorptionsmaximum bei 414 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2160$) (siehe Farbtafel, Helv. **42**, 868 (1959)).

Durch wiederholtes Nachisomerisieren in hochsiedendem Petroläther kann aus der Mutterlauge weitere kristalline Substanz gewonnen werden.

Semicarbazon von XIIa: rot-orange feine Blättchen aus Äthanol, Smp. 228–229°. Absorptionsmaxima 415 und 438 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2600$, 2420) (in Feinsprit gemessen).



Oxim von XIIa: orange Nadeln aus Methanol, Smp. 170°. Absorptionsmaxima 399 und 418 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2620$, 2530) (in Feinsprit gemessen).



β -Apo-10'-carotinal(C_{27}) (XIIIa). 15 g 15,15'-Dehydro- β -apo-10'-carotinal(C_{27}) (IV) werden in 350 ml hochsiedendem Petroläther gelöst und nach Zusatz von 2 g LINDLAR-Katalysator¹¹) und 0,1 ml Chinolin, wie oben beschrieben, hydriert, aufgearbeitet und isomerisiert. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatographie an 450 g Aluminiumoxyd (GIULINI, Aktivität III) gereinigt. Mit Petroläther (40–45°)/Benzolgemisch (1:1) entfernt man eine schwach gelbe Zone aus der Säule; das all-trans- β -Apo-10'-carotinal(C_{27}) (XIIIa) wird darauf durch Petroläther (40–45°)/Äther (9:1) eluiert.

15,15'-cis- β -Apo-10'-carotinal(C_{27}): Absorptionsmaxima bei 310 und 429 m μ .

All-trans- β -Apo-10'-carotinal(C_{27}) (XIIIa): rotes Öl, Absorptionsmaximum 435 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2190$).

Semicarbazon von XIIIa: feine rote Nadeln aus Äthanol, Smp. 208–210°, Absorptionsmaxima 432 und 455 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2580, 2210$) (in Feinsprit gemessen).

$C_{28}H_{38}ON_3$ Ber. C 77,55 H 9,07 N 9,69% Gef. C 77,73 H 9,22 N 9,83%

Oxim von XIIIa: rote Nadeln aus Methanol, Smp. 173–175°, Absorptionsmaxima 421 und 443 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2700, 2500$) (in Feinsprit gemessen).

$C_{27}H_{37}ON$ Ber. C 82,81 H 9,52% Gef. C 82,78 H 9,52%

β -Apo-8'-carotinal(C_{30}) (XIVa). 50 g 15,15'-Dehydro- β -apo-8'-carotinal(C_{30}) (VII) werden in 1000 ml Toluol gelöst und nach Zusatz von 10 g LINDLAR-Katalysator¹¹) und 1 ml Chinolin, wie oben beschrieben, hydriert, aufgearbeitet und in Petroläther (80–105°) isomerisiert.

15,15'-cis- β -Apo-8'-carotinal(C_{30}): Absorptionsmaxima bei 329 und 453 $m\mu$.

All-trans- β -Apo-8'-carotinal(C_{30}) (XIVa): aus Methylenchlorid-Methanol violette, metallisch glänzende Blättchen, Smp. 137–138°, Absorptionsmaximum 457 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2640$) (siehe Farbtabelle Helv. **42**, 868 (1959)).

$C_{30}H_{40}O$ Ber. C 86,48 H 9,68% Gef. C 86,25 H 9,81%

Oxim von XIVa: rote Nadeln aus Methanol, Smp. 180–181°, Absorptionsmaxima 444 und 471 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 3030, 2780$) (in Feinsprit gemessen).

β -Apo-6'-carotinal(C_{32}) (XVa). 10 g 15,15'-Dehydro- β -apo-6'-carotinal(C_{32}) (VIII) werden in 350 ml Toluol gelöst und nach Zugabe von 3 g LINDLAR-Katalysator¹¹) und 0,3 ml Chinolin, wie oben beschrieben, hydriert, aufgearbeitet und in Petroläther (80–105°) isomerisiert.

All-trans- β -Apo-6'-carotinal(C_{32}) (XVa): violette Prismen mit Metallglanz aus Benzol-Äthanol, Smp. 133–134°, Absorptionsmaximum 473 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2660$).

$C_{32}H_{42}O$ Ber. C 86,82 H 9,56% Gef. C 86,68 H 9,78%

β -Apo-4'-carotinal(C_{35}) (XVIa). 9 g 15,15'-Dehydro- β -apo-4'-carotinal(C_{35}) (IX) werden in 300 ml Toluol gelöst und nach Zugabe von 4 g LINDLAR-Katalysator¹¹) und 0,4 ml Chinolin, wie beschrieben, hydriert, aufgearbeitet und isomerisiert.

All-trans- β -Apo-4'-carotinal(C_{35}) (XVIa): dunkelrote Blättchen aus Petroläther (80–105°), Smp. 146–147°, Absorptionsmaximum 485 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2660$).

$C_{35}H_{46}O$ Ber. C 87,08 H 9,61% Gef. C 86,83 H 9,52%

β -Apo-2'-carotinal(C_{37}) (XVIIa). 10 g 15,15'-Dehydro- β -apo-2'-carotinal(C_{37})-diäthylacetal werden in 200 ml Toluol gelöst und nach Zugabe von 2 g LINDLAR-Katalysator¹¹) und 0,2 ml Chinolin bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft das Lösungsmittel im Vakuum bei 30° ab und löst das erhaltene cis-23-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1'-yl)-4,8,12,17,21-pentamethyl-1,1-diäthoxy-tricosaundecaen-(2,4,6,8,10,12,14,16,18,20,22)] (Absorptionsmaxima bei 364, 446, 471 und 501 $m\mu$) in 200 ml Aceton unter Zusatz von 50 ml 1-n. Schwefelsäure. Man lässt die Lösung 1 Std. bei Raumtemperatur stehen, verdünnt mit Wasser, extrahiert mit Methylenchlorid und wäscht den Methylenchloridextrakt mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Man trocknet die Lösung mit Natriumsulfat, filtriert und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab. Das erhaltene rohe 15,15'-cis- β -Apo-2'-carotinal(C_{37}) (Absorptionsmaxima bei 383 und 494 $m\mu$) erhitzt man nach dem Lösen in 300 ml Petroläther (80–105°) in einer Stickstoffatmosphäre 4 Std. zum Sieden und dampft dann das Lösungsmittel im Vakuum ab. Darauf gibt man 200 ml Petroläther (40–45°) zum Rückstand, schüttelt 1 Std. bei Raumtemperatur und saugt von den abgeschiedenen Kristallen ab (8,5 g). Das erhaltene all-trans- β -Apo-2'-carotinal(C_{37}) (XVIIa) gibt nach dem Umkristallisieren aus Petroläther (80–105°) metallisch glänzende violette Kristalle; Smp. 160–161°, Absorptionsmaximum bei 498 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2730$).

$C_{37}H_{48}O$ Ber. C 87,35 H 9,51% Gef. C 87,12 H 9,32%

3',4'-Dehydro-18'-oxo- γ -carotin (XVIIIa). 4,4 g 3',4';15,15'-Bisdehydro-18'-oxo- γ -carotin-diäthylacetal (Absorptionsmaxima 465 und 492 $m\mu$) werden in 200 ml Toluol gelöst und nach Zugabe von 2 g LINDLAR-Katalysator¹¹) und 0,2 ml Chinolin, wie im vorangehenden Beispiel beschrieben, hydriert, mit Säure behandelt, aufgearbeitet und isomerisiert.

All-trans-3',4'-Dehydro-18'-oxo-γ-carotin (XVIII a): violette Prismen aus Essigester, Smp. 166–168°, Absorptionsmaxima 508 und 540 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2865, 2120$).

$C_{40}H_{52}O$ Ber. C 87,53 H 9,55% Gef. C 87,76 H 9,26%

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der β-Carotinole und β-Carotinyacetate

0,01 Mol. β-Carotinal werden in abs. Äther, evtl. unter Zusatz von abs. Benzol, gelöst (Gesamtvolumen ca. 100 ml) und die Lösung auf 0° gekühlt. In einer Stickstoffatmosphäre tropft man unter Rühren eine Lösung von 4 mMol. Lithiumaluminiumhydrid in abs. Äther zu und lässt 1 Std. reagieren. Nach Zugabe von Essigester, gefolgt von 100 ml 0,5-n. Schwefelsäure, nimmt man in Äther auf. Der Ätherextrakt wird mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft (XII b–XVIII b).

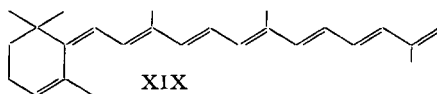
Zur Herstellung der β-Carotinyacetate (XII c–XVIII c) wird das rohe, häufig sehr instabile β-Carotinal in wenig abs. Äther oder abs. Benzol unter Zusatz von 10 ml Pyridin gelöst. Bei 0° tropft man unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 5 ml Acetylchlorid in 30 ml abs. Äther zu und lässt 2 Std. bei Raumtemperatur reagieren. Es wird in Äther aufgenommen, der Ätherextrakt nacheinander mit 1-n. Schwefelsäure, 5-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.

β-Apo-12'-carotinal(C_{25}) (XII b): Absorptionsmaxima 377 und 393 $m\mu$.

β-Apo-12'-carotinylnyl(C_{25})-*acetat* (XII c): gelborange Prismen aus Petroläther (40–45°), Smp. 87–89°, Absorptionsmaxima 378 und 396 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2120, 2095$).

$C_{27}H_{38}O_2$ Ber. C 82,18 H 9,71% Gef. C 82,00 H 9,84%

Bei Chromatographie des β-Apo-12'-carotinylnylacetats an Aluminiumoxyd (GRULINI, Aktivität III) erfolgt sofortige Abspaltung von Essigsäure unter Bildung des äusserst instabilen C_{25} -Kohlenwasserstoffs XIX, der mit einer Mischung von Petroläther (40–45°)/5% Äther aus der Säule eluiert wird.



Anhydro-β-12'-carotinal(C_{25}) (XIX): orange Blättchen aus Petroläther (40–45°)-Methanol, Smp. 108–110°, Absorptionsmaxima 388, 409, 436 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2405, 3610, 3270$).

$C_{25}H_{34}$ Ber. C 89,75 H 10,25% Gef. C 89,53 H 10,72%

β-Apo-10'-carotinal(C_{27}) (XIII b): Absorptionsmaxima 403 und 424 $m\mu$.

β-Apo-10'-carotinylnyl(C_{27})-*acetat* (XIII c): oranges Öl aus Chromatogramm an Silicagel (100–200 mesh), Absorptionsmaxima 405 und 425 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1835, 1905$).

β-Apo-8'-carotinal(C_{30}) (XIV b): orange Nadeln aus Petroläther (40–45°)-Benzol, Smp. 148–149°, Absorptionsmaxima 426 und 453 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2690, 2440$).

β-Apo-8'-carotinylnyl(C_{30})-*acetat* (XIV c): orange Blättchen aus Petroläther (60–90°), Smp. 130–132°, Absorptionsmaxima 426 und 452 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2665, 2400$).

$C_{32}H_{44}O_2$ Ber. C 83,43 H 9,63% Gef. C 83,54 H 9,70%

β-Apo-6'-carotinal(C_{32}) (XV b): rot-orange Prismen aus Petroläther (60–90°), Smp. 164–166°, Absorptionsmaxima 443 und 471 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2250, 1855$).

$C_{32}H_{44}O$ Ber. C 86,43 H 9,97% Gef. C 86,12 H 10,00%

β-Apo-6'-carotinylnyl(C_{32})-*acetat* (XV c): orange Nadeln aus Petroläther (60–90°), Smp. 122–124°, Absorptionsmaxima 444 und 473 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2620, 2390$).

$C_{34}H_{46}O_2$ Ber. C 83,90 H 9,53% Gef. C 83,84 H 9,52%

β-Apo-4'-carotinal(C_{35}) (XVI b): Absorptionsmaxima 436, 459 und 488 $m\mu$.

β-Apo-4'-carotinylnyl(C_{35})-*acetat* (XVI c): rote Nadeln aus Äther, Smp. 136–137°, Absorptionsmaxima 438, 461 und 490 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2000, 2600$ und 2030).

$C_{37}H_{50}O_2$ Ber. C 84,36 H 9,57% Gef. C 84,60 H 9,48%

β -Apo-2'-carotinal(C₃₇) (XVIIb): Absorptionsmaxima 447, 473 und 503 m μ .

β -Apo-2'-carotinyll(C₃₇)-acetat (XVIIc): rote Nadeln aus Äther oder Essigester, Smp. 145–147°, Absorptionsmaxima 448, 474 und 504 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2010, 2905 \text{ und } 2535$).

C₃₈H₅₂O₂ Ber. C 84,73 H 9,48% Gef. C 84,58 H 9,44%

3',4'-Dehydro-18'-hydroxy- γ -carotin (XVIIIb): Absorptionsmaxima 462, 488 und 519 m μ .

3',4'-Dehydro-18'-acetoxy- γ -carotin (XVIIIc): rote Prismen aus Essigester, Smp. 156–158°, Absorptionsmaxima 463, 488 und 519 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2170, 2460 \text{ und } 1685$).

C₄₂H₅₆O₂ Ber. C 85,08 H 9,52% Gef. C 84,78 H 9,63%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt. Die von Dr. H. WALDMANN photographierten Kristalle von β -Apo-12'-carotinal(C₂₅) (XIIa) und β -Apo-8'-carotinal(C₃₀) (XIVa) sind in der Farbtabelle der folgenden Arbeit abgebildet (Helv. **42**, 868 (1959)).

SUMMARY

To study the oxidative degradation of β -carotene to vitamin A in the animal body, a number of possible intermediates have been prepared. Starting with 15,15'-dehydro- β -apo-12'-carotinal(C₂₅) vinylogous series of polyene aldehydes and acetates with 25 to 40 carbon atoms have been synthesized by successive enol ether condensations. The synthetic β -apo-8'-carotinal(C₃₀) and β -apo-8'-carotenol(C₃₀) were identical with the permanganate oxidation product of β -carotene and its corresponding alcohol isolated by KARRER.

Chemische Forschungsabteilung
der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel

95. Synthesen in der Carotinoid-Reihe

16. Mitteilung¹⁾

Carotinoide vom Typus des Torularhodins^{1a)}

von O. ISLER, W. GUEx, R. RÜEGG, G. RYSER, G. SAUCY,
U. SCHWIETER, M. WALTER und A. WINTERSTEIN

Herrn Prof. Dr. P. KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(12. III. 59)

Im Jahre 1933 fanden LEDERER²⁾ und später FINK & ZENGER³⁾ bei der Untersuchung von *Torula rubra* neben Torulin zwei weitere unbekannte Carotinoide, von denen eines Säurenatur zeigte. KARRER & RUTSCHMANN⁴⁾ bearbeiteten in der Folge vor allem das saure Pigment der roten Hefe, für das sie den Namen Torularhodin und die Formulierung als β -Apo-2'-carotinsäure(C₃₇) (XIa) vorschlugen.

¹⁾ 15. Mitteilung dieser Reihe Helv. **42**, 854 (1959).

^{1a)} Vgl. R. RÜEGG, W. GUEx, M. MONTAVON, U. SCHWIETER, G. SAUCY & O. ISLER, *Chimia* **12**, 327 (1958).

²⁾ E. LEDERER, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **197**, 1694 (1933).

³⁾ H. FINK & E. ZENGER, *Wschr. Braucrci* **51**, 89 (1934).

⁴⁾ P. KARRER & J. RUTSCHMANN, Helv. **26**, 2109 (1943); **28**, 795 (1945); **29**, 355 (1946).