

- [11] E. MCC. ARNETT, J. G. MILLER & A. R. DAY, J. Amer. chem. Soc. 72, 5635 (1950).
 [12] Y. YUKAWA & S. KIMURA, J. chem. Soc. Japan 78, 454 (1957).
 [13] H. BESTIAN in HOUBEN-WEYL XI/2, 227 (G. Thieme-Verlag 1958); Y. MINOURA, M. TAKEBAYASHI & C. C. PRICE, J. Amer. chem. Soc. 81, 4689 (1959).
 [14] F. S. MORTIMER, J. Mol. Spectr. 5, 199 (1960).
 [15] S. L. MANATT, D. D. ELLEMAN & S. J. BROIS, J. Amer. chem. Soc. 87, 2220 (1965).
 [16] D. D. ELLEMAN, S. L. MANATT & C. D. PEARCE, J. chem. Physics 42, 650 (1965).
 [17] K. D. GUNDERMANN, G. HOLTSMANN, H. J. ROSE & H. SCHULZE, Chem. Ber. 93, 1632 (1960).
 [18] G. DOMAGK, S. PETERSEN & W. GAUSS, Z. Krebsforsch. 59, 617 (1954); A. MARXER, Helv. 38, 1473 (1955).
 [19] N. H. CROMWELL & R. A. WANKEL, J. Amer. chem. Soc. 70, 1320 (1948).
 [20] M. PROSTENIK, N. P. SALZMAN & H. E. CARTER, J. Amer. chem. Soc. 77, 1856 (1955).

42. Synthesen in der Carotinoid-Reihe

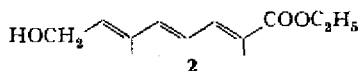
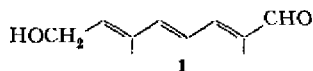
20. Mitteilung¹⁾

Neue Synthesen von Apocarotinoiden

von U. Schwieter, H. Gutmann, H. Lindlar, R. Marbet, N. Rigassi, R. Rüegg,
S. F. Schaeren und O. Isler

(8. X. 65)

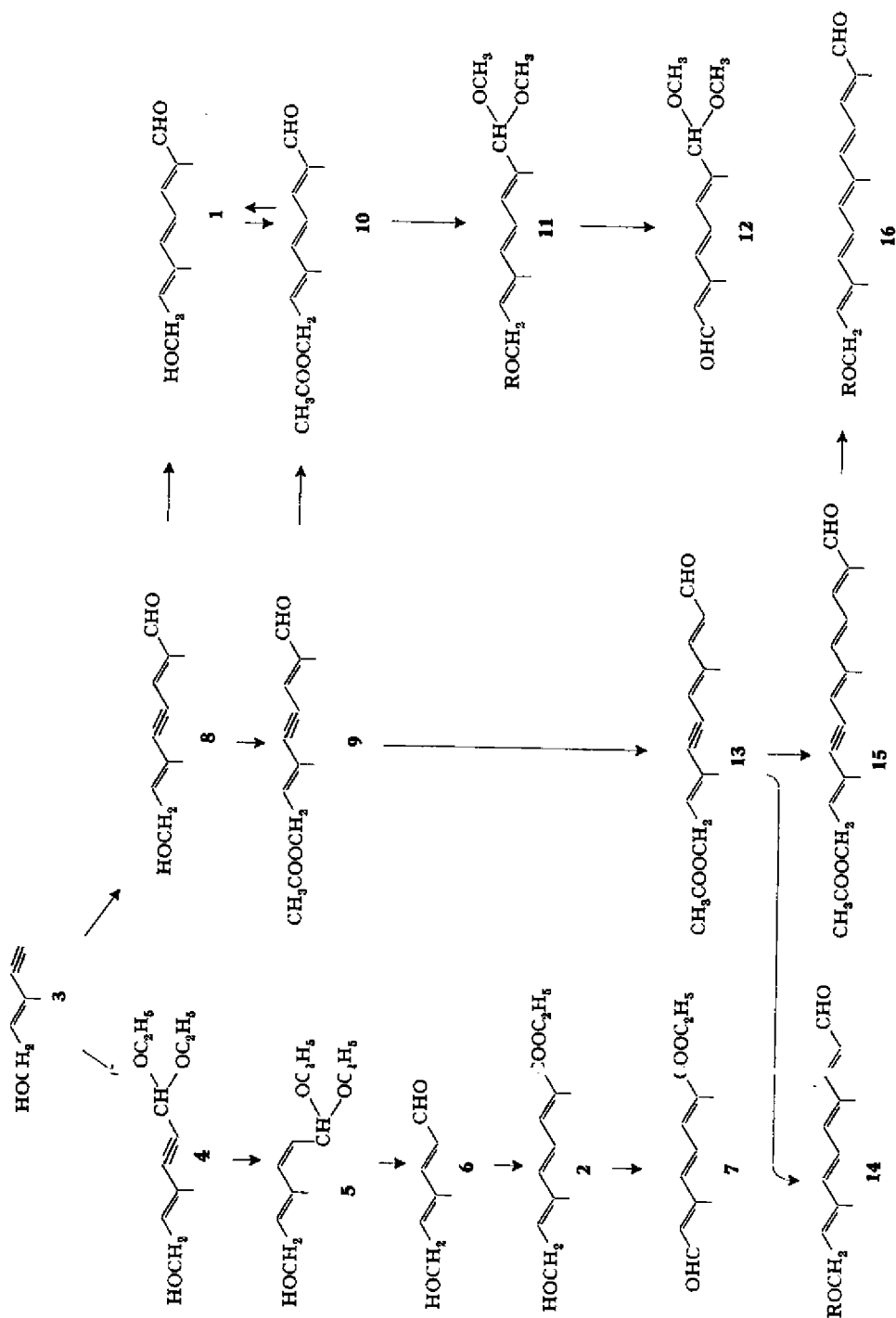
Vor kurzem konnten wir über die Synthese von δ -Carotin aus γ -Vitamin A berichten [2]. Als Zwischenprodukt verwendeten wir 8-Hydroxy-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-al (**1**). Nach einigen Verbesserungen der Synthese von **1** stand uns



dieser Baustein in grösserer Menge zur Verfügung. Wir haben darauf Arbeiten fortgesetzt, die wir vor einiger Zeit mit dem 8-Hydroxy-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (**2**) begonnen hatten [3] mit dem Ziel, neue Farbstoffe zu gewinnen und die Herstellung von Polyenen zu vereinfachen. Dank den zwei funktionellen Gruppen erwiesen sich die C_{10} -Verbindungen **1** und **2** sowie deren Vinyloge mit 7, 12 und 15 Kohlenstoffatomen für diesen Zweck als ausserordentlich geeignet. In dieser Mitteilung soll zunächst über einfache Synthesen der β -Apo-carotinal- und -carotinsäure-äthylester berichtet werden sowie von Polyen-dialdehyden und -dicarbonsäureestern, die äusserst intensiv rot bis violett färbende Farbstoffe darstellen.

A. Die Herstellung der vinylogen C_7 -, C_{10} -, C_{12} - und C_{15} -Verbindungen. – Wie bei der Darstellung von 8-Hydroxy-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-al (**1**) [2] gingen wir bei der Synthese des Esters **2** von 3-Methyl-pent-2-en-4-in-1-ol (**3**) aus, einem Zwischenprodukt unserer Vitamin-A-Synthese [4]. Wir haben dabei meist die *trans*-isomere Verbindung **3** verwendet und sie in einer GRIGNARD-Reaktion mit Orthoameisensäure-triäthylester zum Acetal **4** umgesetzt. Nach der sauren Hydrolyse des durch Partialhydrierung mit LINDLAR-Katalysator [5] erhaltenen Acetals **5**

¹⁾ 19. Mitteilung: [1].



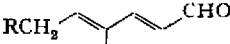
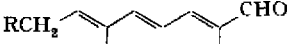
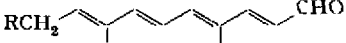
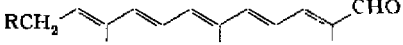
konnte das kristalline all-*trans*-6-Hydroxy-4-methyl-hexa-2,4-dien-1-al (**6**) isoliert werden. Die anschliessende Kondensation mit 2-[Tris(dimethylamino)-phosphoranyliden]-propionsäure-äthylester lieferte den kristallinen 8-Hydroxy-2,6-dimethylocta-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (**2**). Da auch die Kondensation mit 2-Diäthoxyphosphinyl-propionsäure-äthylester ein identisches Präparat gab, kann man der Verbindung **2** in Übereinstimmung mit dem Kernresonanzspektrum die all-*trans*-Konfiguration zuordnen [6].

Die Hydroxy-Verbindungen **2** und **10** konnten durch Braunsteinoxydation in guter Ausbeute in die entsprechenden Aldehyde **7** und **11** übergeführt werden. Das Hydroxyacetal **10** wurde aus dem Acetoxyaldehyd **9** [2] durch Acetalisierung und alkalische Verseifung gewonnen.

Mit Hilfe der von uns schon mehrfach verwendeten Enoläther-Kondensation [7] haben wir aus der Verbindung **8** [2] die um 2 und 5 Kohlenstoffatome verlängerten Vinylogen hergestellt. Dazu wurde **8** zum 8-Acetoxy-2,6-dimethylocta-2,6-dien-4-in-1-al (**9**) acetyliert, dieses acetalisiert und mit Äthyl-vinyl-äther in Gegenwart von Zinkchlorid kondensiert. Die saure Hydrolyse lieferte das kristalline 10-Acetoxy-4,8-dimethyl-deca-2,4,8-trien-6-in-1-al (**13**). Die erneute Acetalisierung gefolgt von der Kondensation mit Äthyl-propenyl-äther und Hydrolyse gaben die kristalline vinyloge Verbindung **15** mit einer Kettenlänge von 15 Kohlenstoffatomen. Die Acetoxy-Verbindungen **13** und **15** wurden durch Partialhydrierung und Hydrolyse in die Hydroxyaldehyde **14** und **16** (R = H) übergeführt.

Die vinylogen Hydroxyaldehyde mit 7 (**6**), 10 (**11**), 12 (**14**) und 15 (**16**) Kohlenstoffatomen wurden mit Phosphortribromid in die Bromide umgewandelt. Mit Triphenylphosphin entstanden die kristallinen Phosphoniumbromide **17–20**, deren Eigenschaften in der Tabelle 1 zusammengefasst sind.

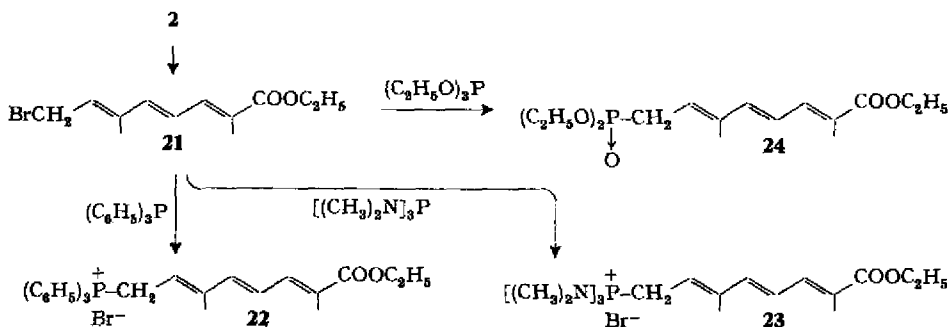
Tabelle 1. Schmelzpunkte und Absorptionsmaxima (in Äthanol) der Aldehydphosphoniumsalze
[R = (C₆H₅)₃P⁺Br⁻]

	Smp. (Zers.)	Absorptionsmaxima	
		nm	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$
 (17)	200–202°	268(S), 274	610, 630
 (18)	203–205°	315	970
 (19)	202–204°	354	1060
 (20)	162–164°	378, 392	1125, 1105

Auch aus dem 8-Hydroxy-2,6-dimethylocta-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (**2**) wurde über das Bromid **21** das Triphenylphosphoniumsalz **22** hergestellt.

Wir haben aus dem Bromid **21** noch andere Olefinierungsreagentien hergestellt, die sich in einer WITTIG-Reaktion [8] oder als PO-aktivierte Verbindungen in einer HORNER-Reaktion [9] umsetzen lassen: Die ARBUSOW-Reaktion mit Triäthylphosphit gibt den 8-Diäthoxyphosphinyl-2,6-dimethylocta-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (**24**); ferner reagieren auch die Tris(dialkylamino)-phosphine unter Salzbildung (**23**). Es zeigte sich, dass alle diese Verbindungen gleich gut mit Carbonyl-

verbindungen zur Kondensation gebracht werden können. Einen zusätzlichen Vorteil bietet nur die PO-aktivierte Kondensation, indem ein sterisch einheitliches Reaktionsprodukt erhalten wird [6].



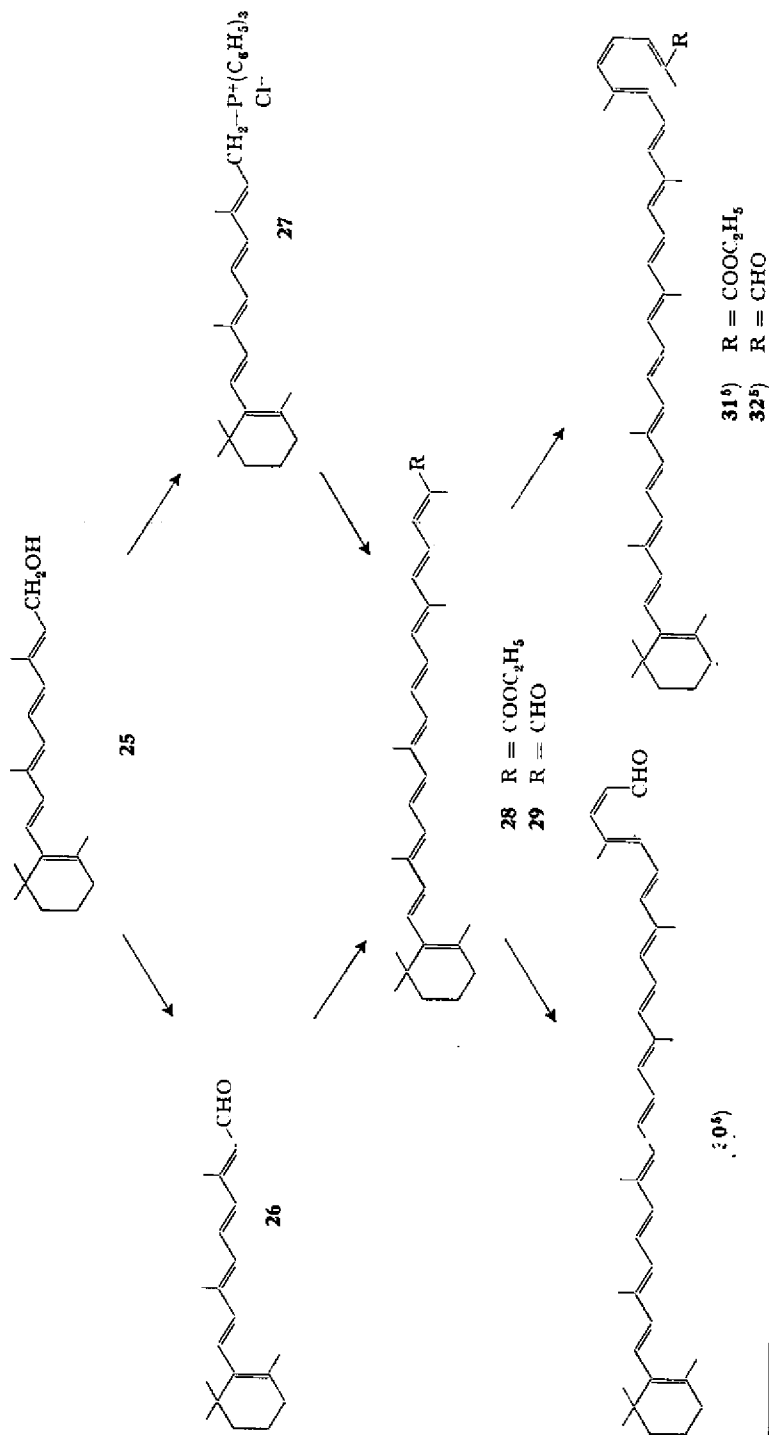
B. Die Synthese von β -Apo-carotinalen und β -Apo-carotinsäure-äthylestern. – Bei unserer Synthese der vinylogenen β -Apo-carotinale [7c] und der β -Apo-carotinsäure-äthylester [10] hatten wir die Verbindungen ausgehend von β -Apo-12'-carotinal(C_{25}) [11] durch wiederholte Verlängerung um 2 oder 3 Kohlenstoffatome gewonnen²⁾. Dies bedingte für die höheren Glieder dieser Reihe, wie z. B. den Torularhodin-äthylester (31) oder den Torularhodin-aldehyd (32)³⁾, eine Synthese mit einer Vielzahl von Stufen. Die im Abschnitt A beschriebenen neuen Seitenketten machen diese Verbindungen nunmehr ausgehend von Vitamin A (25) oder β -Apo-12'-carotinal(C_{25}) leicht zugänglich.

Aus Vitamin A (25) kann man mit Triphenylphosphoniumchlorid in Äthanol das kristalline Retinyl-triphenyl-phosphoniumchlorid (27) herstellen⁴⁾. Wird es mit Natriumalkoholat in sein Phosphoran übergeführt, so erhält man in Gegenwart des 2,6-Dimethyl-8-oxo-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylesters (7) in über 70-proz. Ausbeute den β -Apo-8'-carotinsäure(C_{30})-äthylester (28). Wird dagegen das Acetal 12 verwendet, so entsteht nach der Hydrolyse des Reaktionsproduktes das β -Apo-8'-carotinal(C_{30}) (29). Die gleichen Verbindungen kann man auch ausgehend von Vitamin-A-Aldehyd (26) erhalten. Dieser reagiert mit den Phosphoniumsalzen 22 und 23 oder dem Phosphonat 24 in guter Ausbeute zum β -Apo-8'-carotinsäure(C_{30})-äthylester (28). Zum β -Apo-8'-carotinal(C_{30}) (29) gelangt man bei Verwendung des Phosphoniumsalzes 18. Wir haben es jedoch meistens vorgezogen, vor der WITTIG-Reaktion die Aldehydphosphoniumsalze (Tab. 1) zu acetalisieren und dann die Reaktionslösung direkt für die Kondensation zu verwenden.

²⁾ Über die von uns verwendete Nomenklatur dieser Apocarotinoide siehe [11], Anm. 2. Die dort angegebene Numerierung des Carotingerüsts ist insofern zu berichtigen, als die Zahlen 16 und 18 bzw. 16' und 18' zu vertauschen sind.

³⁾ Wir nennen das 3',4'-Didehydro- γ -carotin-16'-al Torularhodin-aldehyd. In [7c] sind diese und analoge Verbindungen irrtümlicherweise als 18'-substituierte Verbindungen bezeichnet worden; vgl. ²⁾.

⁴⁾ Ein öliges Präparat ist aus der Patentliteratur [12] bekannt. BESTMANN & KRATZER [13] beschreiben ein Retinyl-triphenyl-phosphoniumjodid vom Smp. 80–84°. SARNECKI *et al.* [14] gelang die Darstellung des Retinyl-triphenyl-phosphonium-hydrogensulfats (Smp. 194–196°) sowie des öligen -*p*-toluolsulfonats oder -fluoborats aus Vitamin-A-acetat.



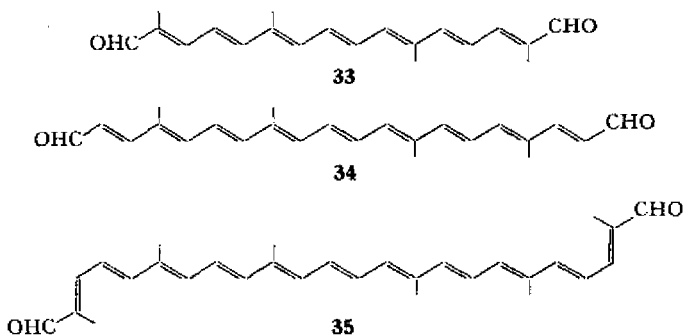
5) In Anlehnung an die übliche Formeldarstellung der ringgeschlossenen Carotinoide bevorzugen wir aus Gründen der Übersichtlichkeit auch bei den offenkettigen Verbindungen mit 35, 37 und 40 Kohlenstoffatomen die gefaltete Anordnung der Kettenglieder (Kohlenstoffatome 1-6 und 1'-6'). Obwohl es sich um die *all-trans*-Verbindungen handelt, erscheinen bei dieser Art der Darstellung die 3- und 3'-Doppelbindungen in der *cis*-Konfiguration.

Aus β -Apo-8'-carotinal(C_{30}) (29) entsteht bei einer erneuten WITTIG-Reaktion mit dem Phosphoniumsalz 18 der Torularhodin-aldehyd (32)³⁾ und bei Umsetzung mit 22, 23 oder 24 der Torularhodin-äthylester (31). β -Apo-2'-carotinal(C_{37}) (30) haben wir in analoger Weise durch die WITTIG-Reaktion mit dem (3-Methyl-6-oxo-hexa-2,4-dienyl)-triphenyl-phosphoniumbromid (17) hergestellt.

Mit den gleichen Reaktionen lassen sich aus β -Apo-12'-carotinal(C_{26}) durch Verlängerung um 10 Kohlenstoffatome das β -Apo-4'-carotinal(C_{36}) oder der entsprechende Carotinsäure-äthylester herstellen sowie das β -Apo-6'-carotinal(C_{22}) bei Verwendung des Phosphoniumbromides 17.

Obwohl wir auch die C_{12} - und C_{15} -Phosphoniumbromide (19, 20) umgesetzt haben, brachte deren Verwendung keine Verbesserung gegenüber den hier geschilderten Verfahren. Wir konnten sie jedoch bei der Synthese der Dialdehyde 38 und 39 (siehe Abschnitt C) mit Vorteil verwenden.

C. Die Synthese von vinylogenen Verbindungen vom Apo-carotindial- und Apo-carotindisäure(Crocetin)-Typus. – Während Ester von Crocetin und Norbixin – zwei Vertreter der Apo-carotindisäuren – in der Natur vorkommen, hat man die entsprechenden Dialdehyde (33 bzw. 34) bislang nur beim oxydativen Abbau von Carotinoiden gefunden. So entsteht Apo-8,8'-carotindial(C_{20}) (Crocetindialdehyd, 33) bei der Chromsäureoxydation von Renieratin und Isorenieratin [15]. Das nächst-



höhere Homologe, Apo-6,6'-carotindial(C_{24}) (Bixindialdehyd, 34), konnte bei der Oxydation von Lycopin mit Chromsäure [16] oder Kaliumpermanganat [17] isoliert werden. Bei der Oxydation von Spirilloxanthin (Rhodoviolascin) mit Kaliumpermanganat erhielten KARRER und Mitarbeiter [18] den Dialdehyd 34 sowie eine Verbindung, der sie die Struktur des Apo-4,4'-carotindial(C_{30}) (35) zuschrieben.

Synthetisch zugänglich waren bislang nur die niederen Glieder der Reihe bis zum Apo-8,8'-carotindial(C_{20}) (33) [7b] sowie Ester der Crocetins [Apo-8,8'-carotindisäure(C_{20})] [19] und Norbixins [Apo-6,6'-carotindisäure(C_{24})] [20]. Die im Abschnitt A beschriebenen Verbindungen eröffneten einerseits neue Wege zur Synthese des C_{20} -Dialdehyds 33 und des C_{20} -Diesters 36. Andererseits erlaubten sie auch die einfache Darstellung der höheren Vinylogene, die uns als mögliche Farbstoffe interessierten.

Werden 2,6-Dimethyl-8-oxo-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (7) und das Phosphonat 24 in Gegenwart von Natriumäthylat miteinander kondensiert, so entsteht der all-*trans*-Apo-8,8'-carotindisäure(C_{20})-diäthylester (36). Für die Synthese des Apo-8,8'-carotindial(C_{20}) (33) wird das Phosphoniumbromid 18 zunächst acetal-

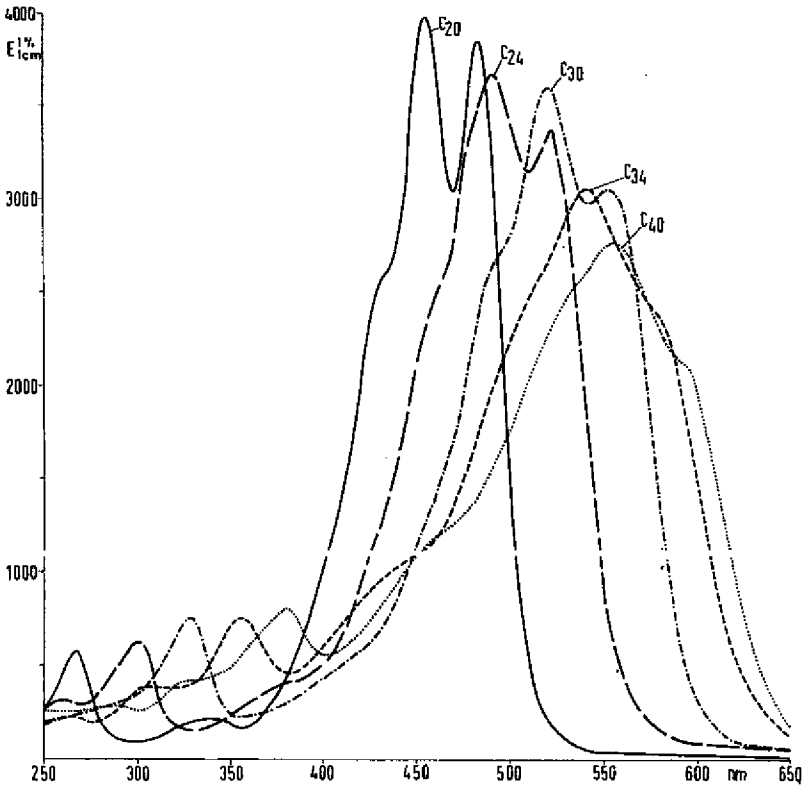
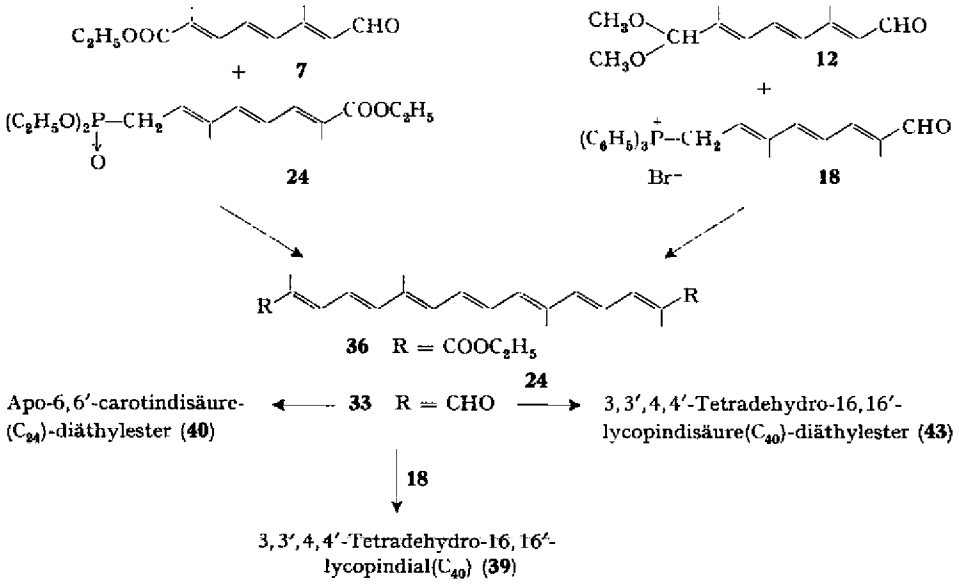
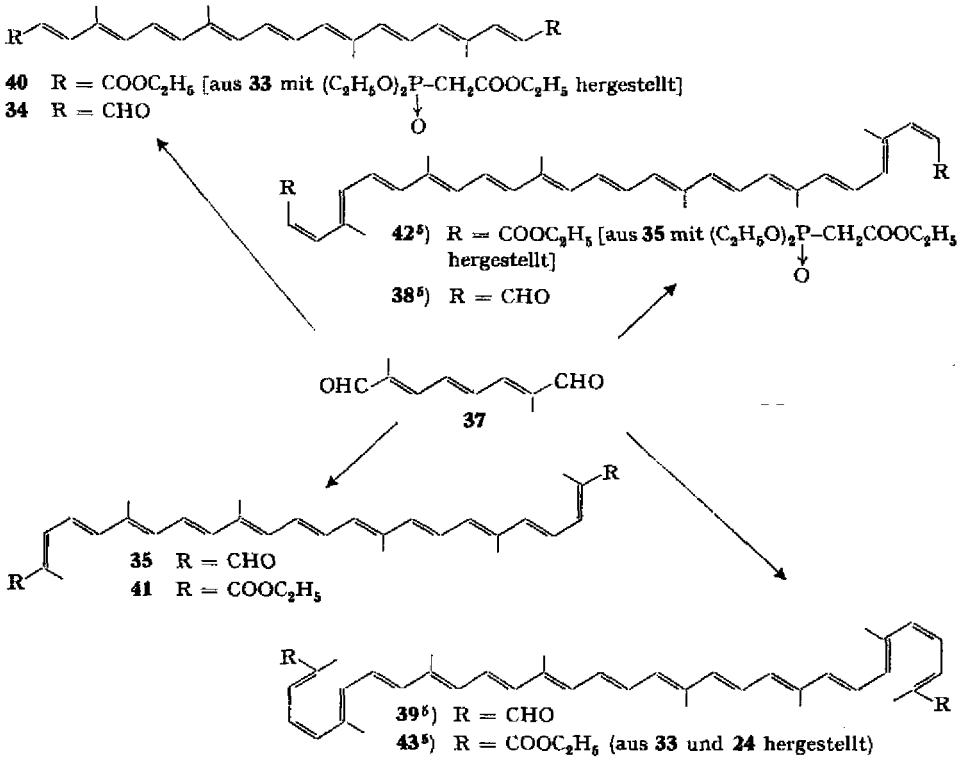


Fig. 1. Absorptionsspektren (in Chloroform) der Apo-carotindiale

siert und dann mit 8,8-Dimethoxy-3,7-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-al (**12**) in einer WITTIG-Reaktion umgesetzt. Aus dem nach der Hydrolyse anfallenden *cis-trans*-Isomerengemisch kann durch Isomerisierung mit Jod unter Belichten die *all-trans*-Verbindung **33** in 74-proz. Ausbeute isoliert werden.



Aus Apo-8,8'-carotindial(C₂₀) (**33**) kann durch erneute Kondensation mit dem acetalisierten Phosphoniumbromid **18** nach der Hydrolyse und Isomerisierung das mit 40 Kohlenstoffatomen längste Homologe der Apo-carotindial-Reihe, das 3,3',4,4'-Tetrahydro-16,16'-lycopindial(C₄₀) (**39**) gewonnen werden. Auch zwei Verbindungen der Apo-carotindisäure-Reihe lassen sich aus dem C₂₀-Dialdehyd **33** herstellen: In einer HORNER-Reaktion mit Diäthoxyphosphinyl-essigsäure-äthylester entsteht der Apo-6,6'-carotindisäure(C₂₄)-diäthylester (**40**) und mit 8-Diäthoxyphosphinyl-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (**24**) der 3,3',4,4'-Tetrahydro-16,16'-lycopindisäure(C₄₀)-diäthylester (**43**).

Weitere Dialdehyde sind aus dem Apo-12,12'-carotindial(C₁₀) (**37**) [21] und den in der Tabelle 1 aufgeführten Phosphoniumbromiden zugänglich. In analoger Reaktionsfolge (Acetalisierung des Phosphoniumbromides, WITTIG-Reaktion in Gegenwart von Natriummethylat, Hydrolyse, Jod-Isomerisierung) entsteht mit dem C₇-Phosphoniumbromid **17** das Apo-6,6'-carotindial(C₂₄) (**34**), mit der Verbindung **18** (C₁₀-Phosphoniumsalz) das in Lösung tiefrote Apo-4,4'-carotindial(C₃₀) (**35**) und mit dem Phosphoniumbromid **19** mit einer Kettenlänge von 12 Kohlenstoffatomen das

Apo-2,2'-carotindial(C_{34}) (**38**). Schliesslich kann man das in Lösung tiefviolette 3,3',4,4'-Tetrahydro-16,16'-lycopindial(C_{40}) (**39**) ebenfalls aus dem Apo-12,12'-carotindial(C_{10}) (**37**) mit dem C_{15} -Phosphoniumbromid **20** herstellen.

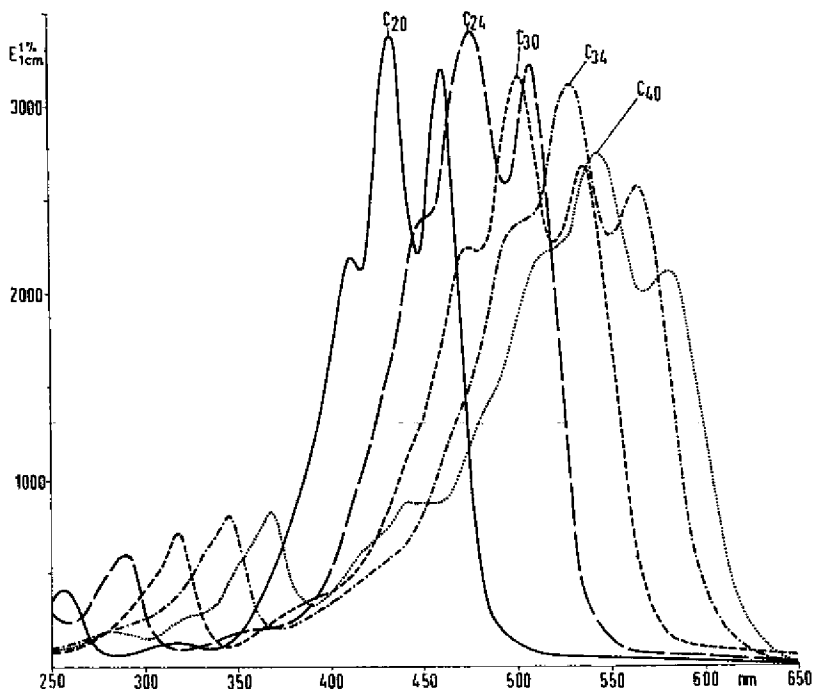


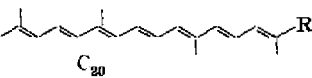
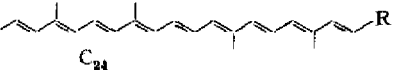
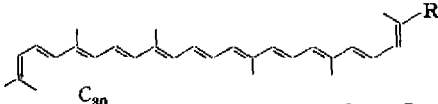
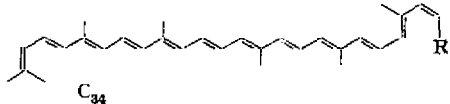
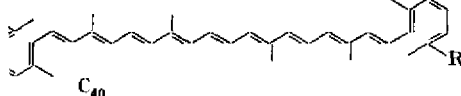
Fig. 2. Absorptionsspektren (in Chloroform) der Apo-carotindisäure-diäthylester

Für die Synthese der Apo-carotindisäure-diäthylester **40**, **41**, **42** und **43** haben wir die Dialdehyde **33**, **35** oder **37** als Ausgangsmaterial verwendet: so entstehen, wie schon ausgeführt, die Apo-carotindisäure-diäthylester mit einem Gerüst von 24 (**40**) oder 40 (**43**) Kohlenstoffatomen aus dem Apo-8,8'-carotindial(C_{20}) (**33**). Den Apo-2,2'-carotindisäure(C_{34})-diäthylester (**42**) gewannen wir durch eine HORNER-Reaktion des Dialdehyds **35** mit Diäthoxyphosphinyl-essigsäure-äthylester. Apo-4,4'-carotindisäure(C_{30})-diäthylester (**41**) ist aus dem Apo-12,12'-carotindial(C_{10}) (**37**) und dem Phosphonat **24** zugänglich.

Die Figuren 1 und 2 geben die Absorptionsspektren der vinylogenen Apo-carotindiale und Apo-carotindisäure-diäthylester wieder. Auffallend ist der Abbau der Feinstruktur bei der Verlängerung der Kette. 3,3',4,4'-Tetrahydro-16,16'-lycopindial(C_{40}) (**39**) hat die grösstmögliche Konjugation im C_{40} -Kohlenstoffgerüst natürlicher Carotinoide. Es sollte deshalb das langwelligste erreichbare Absorptionsmaximum zeigen.

In der Tabelle 2 sind die physikalischen Eigenschaften der Apo-carotindiale und Apo-carotindisäure-diäthylester zusammengefasst. Die für Apo-6,6'-carotindial(C_{24}) (**34**) und Apo-4,4'-carotindial(C_{30}) (**35**) gefundenen Werte sind in guter Übereinstim-

Tabelle 2. *Physikalische Eigenschaften der Apo-carotindiale*

	R	Nr.	Smp.	Absorptionsmaxima nm
 C ₂₀	CHO	33	190–191°	267, 455, 483
	COOC ₂ H ₅	36	218–219°	257, 412, 434, 462
 C ₂₄	CHO	34	226–227°	300, 492, 523
	COOC ₂ H ₅	40	192–193°	290, 450(S), 477, 509
 C ₃₀	CHO	35	233–235°	329, 520, 552
	COOC ₂ H ₅	41	195–197°	318, 475, 502, 537
 C ₃₄	CHO	38	239–240°	356, 541
	COOC ₂ H ₅	42	212–213°	345, 502(S), 530, 566
 C ₄₀	CHO	39	261–263°	380, 556
	COOC ₂ H ₅	43	215–216°	367, 517(S), 545, 582




S = Schulter.

d = Dublett; dd = 4 Linien; J = Kopplungskonstante in Hz.

mung mit den von KARRER [17] [18] und von KUHN [16] für die Oxydationsprodukte des Lycopin und Spirilloxanthin angegebenen. Die höheren Glieder dieser Reihe sind sehr unlöslich. 3,3',4,4'-Tetrahydro-16,16'-lycopindial(C₄₀) (**39**) ist in siedendem Chloroform nur noch zu etwa 1⁰/₁₀₀ löslich; seine tiefviolette, fast undurchsichtige gesättigte Lösung in DCCl₃ ist zu wenig konzentriert, um im VARIAN-HA-100-Spektrometer bei 100 MHz ein Signal zu zeigen.

Die *Massenspektren der Verbindungen*, für deren Aufnahme und Interpretation wir Herrn Dr. W. VETER von unserer physikalischen Abteilung danken, zeigen die von uns schon früher beschriebene Fragmentierung von Carotinoiden unter Bildung von Toluol und Xylol aus der Kette [1]. Interessant ist dabei, dass dieses Phänomen erst bei einer Kettenlänge von 24 Kohlenstoffatomen zu beobachten ist. Wenn die Carbonester-Gruppe Teil einer disubstituierten Doppelbindung ist (in **40** und **42**), kann man jedoch nur den (M-106)-Pik beobachten; Toluol wird bei der Fragmentierung in diesen Fällen offenbar nicht gebildet.

und Apo-carotindisäure-diäthylester

(in CHCl ₃ *)	Kernresonanzsignale (ppm)**			Massenpiks***
$E_{1\text{cm}}^{1\%}$				
580, 3970, 3840	1,94; 2,05	—	9,47	M
415, 2190, 3365, 3200	1,99	—	—	M, M-45
660, 3750, 3460	1,99; 2,01	6,17(dd) $J = 8, f = 16$ 7,16(d) $J = 16$	9,58(d) $J = 8$	M, M-92, M-106
600, 2400, 3500, 3240	1,93; 1,98	5,85(d) } $J = 15,5$ 7,36(d) }	—	M, M-45, M-106
745, 3590, 3050	1,94; 2,05	—	9,46	M, M-92, M-106
715, 2240, 3150, 2670	2,00	—	—	M, M-45, M-92, M-106
760, 3060	1,99; 2,01	6,16(dd) $J = 8, f = 16$ 7,17(d) $J = 16$	9,58(d) $J = 8$	M, M-106
790, 2370, 3125, 2570	1,94; 1,99	5,85(d) } $J = 16$ 7,37(d) }	—	M, M-45, M-106
810, 2770	gesättigte Lösung zu wenig konzentriert		—	M, M-92, M-106
810, 2220, 2750, 2120	2,00	—	—	M, M-45, M-92, M-106

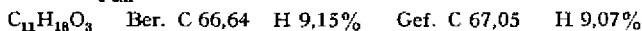
***) M = Molekel-Ion-Pik; M-45 = Verlust von C₂H₆O; M-92 = Verlust von Toluol; M-106 = Verlust von Xylol. Die Intensität der aufgeführten Fragment-Piks beträgt mindestens 3% derjenigen des Molekel-Ion-Piks.

Experimenteller Teil⁶⁾

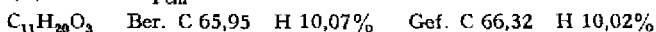
6,6-Diäthoxy-3-methyl-hex-2-en-4-in-1-ol (4). Zu 61 g Magnesium und 100 ml abs. Tetrahydrofuran wird ca. $\frac{1}{10}$ der benötigten 328 g Äthylbromid gegeben und so die GRIGNARD-Reaktion gestartet. Dann fügt man weitere 300 ml abs. Tetrahydrofuran zu und dosiert die Zugabe des restlichen Äthylbromids so, dass die Temperatur der Mischung 20–30° nicht überschreitet. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die GRIGNARD-Lösung wird mit 100 ml abs. Benzol verdünnt, bei 0° innerhalb von 20 Min. mit einer Lösung

⁶⁾ Alle Versuche wurden unter Stickstoff oder Argon ausgeführt. Die Schmelzpunkte wurden im evakuierten Röhrchen bestimmt; sie sind unkorrigiert. Als Lösungsmittel für die Absorptionsspektren wurden Äthanol (A), Chloroform (C) und Petroläther 80–105° (P) verwendet; S bedeutet Schulter. Die Kernresonanzspektren wurden mit einem VARIAN-A-60- oder -HA-100-Spektrometer bei 60 bzw. 100 MHz in CDCl₃-Lösung aufgenommen, die Massenspektren mit einem MS-9-Massenspektrometer der Firma AEI, Manchester. Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt. Der für die Oxydation von Allylalkoholen verwendete Braunstein wurde von der GENERAL METALLIC OXIDES Co. bezogen.

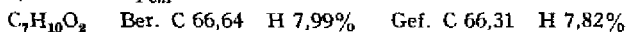
von 112,5 g *trans*-3-Methyl-pent-2-en-4-in-1-ol (3) [4] in 400 ml abs. Benzol versetzt und anschliessend 1 Std. unter leichtem Rückfluss gekocht. Dann tropft man zu der heissen Lösung unter Rühren 180 g Orthoameisensäure-triäthylester innerhalb 1 Std. zu und kocht noch 10 Std. unter Rückfluss. Das Gemisch wird auf 2 kg Eis und Wasser gegossen und mit Essigsäure auf pH 6 angesäuert. Die Phasen werden getrennt und die Benzolschicht 4mal mit Wasser gewaschen. Das Benzol wird im Wasserstrahlvakuum bei 50° eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert; Sdp. 115°/0,1 Torr. Es wurden 172 g Produkt (74,5%) erhalten; $n_D^{20} = 1,4820$; UV.-Maximum (A) 225 nm, $E_1^{1\%} = 780$.



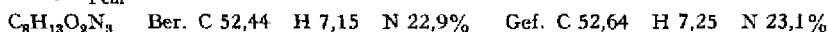
6,6-Diäthoxy-3-methyl-hexa-2,4-dien-1-ol (5). 39,6 g 6,6-Diäthoxy-3-methyl-hex-2-en-4-in-1-ol (4) werden in 290 ml Petroläther (80–105°) und 64 ml Äthanol mit 6,4 ml 3-Pyridin-methanol und 5,2 g LINDLAR-Katalysator [5] in einer Wasserstoffatmosphäre bei 23° geschüttelt. Über die Dauer von 2 Std. werden 4,5 l Wasserstoff aufgenommen, entsprechend 90% d. Th. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und dem Abdampfen der Lösungsmittel wird der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Man erhält 36 g Produkt (90%); Sdp. 93–94°/0,02 Torr; $n_D^{20} = 1,4777$; UV.-Maximum (A) 232 nm, $E_1^{1\%} = 617$.



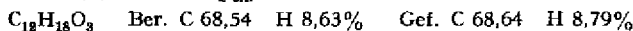
all-trans-6-Hydroxy-4-methyl-hexa-2,4-dien-1-ol (6). 96 g 6,6-Diäthoxy-3-methyl-hexa-2,4-dien-1-ol (5) werden in 200 ml Äther gelöst und mit 10 ml 3N Salzsäure versetzt. Die homogene Mischung wird 20 Min. bei Zimmertemperatur gerührt und dann mit 20 g Kaliumcarbonat versetzt. Nach Filtration wird das Filtrat auf 100 ml konzentriert und über Nacht bei –15° aufbewahrt. Am andern Morgen wird der kristalline Aldehyd abfiltriert, mit kaltem Äther gewaschen und bei 35° im Wasserstrahlvakuum getrocknet. Man erhält 43 g gelbe Kristalle; Smp. 50–60°. Das erhaltene Rohprodukt kann aus Isopropyläther umkristallisiert werden: Smp. 65,5–66,5°; UV.-Maximum (P) 262 nm, $E_1^{1\%} = 2400$.



Semicarbazon von 6. Umkristallisiert aus Isopropylalkohol, Smp. 189–189,5°; UV.-Maximum (A) 293 nm, $E_1^{1\%} = 2810$.



all-trans-8-Hydroxy-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (2). Mit 20,7 g Natrium und 250 ml abs. Äthanol wird eine Natriumäthylat-Lösung bereitet. Das überschüssige Äthanol wird abgedampft und das trockene Natriumäthylat in 600 ml abs. Benzol suspendiert. Nun werden gleichzeitig 90,7 g 6-Hydroxy-4-methyl-hexa-2,4-dien-1-ol (6) und 309,6 g $[\alpha$ -(Äthoxycarbonyl)-äthyl]-tris(dimethylamino)-phosphoniumbromid zugegeben, und die Mischung wird bei 5° 5 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 600 ml Eiswasser gegossen und die Bildung einer Emulsion durch Zugabe von 400 ml Äther verhindert. Die Phasen werden getrennt und die organische Schicht 5mal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat werden die Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abgedampft; es werden 139,6 g Rohprodukt erhalten, das für die Umsetzung zu 7 und 21 rein genug ist. Es kann durch Umkristallisation aus Isopropyläther oder durch Hochvakuumdestillation gereinigt werden; Smp. ca. 20°; Sdp. 133°/0,03 Torr; $n_D^{20} = 1,5826$; UV.-Maximum (P) 295 nm, $E_1^{1\%} = 1755$.



tris(dimethylamino)-phosphin. Unter Rühren werden 350 g Dimethylamin bei –20° in 1 l Petroläther (40–45°) eingeleitet, und anschliessend wird bei –20° innerhalb 1 Std. eine Lösung von 137 g Phosphortrichlorid in 1 l Petroläther (40–45°) eingetropt. Unter Eiskühlung wird die Mischung noch 2 Std. gerührt, vom Salzniederschlag abfiltriert und gut mit Petroläther (40–45°) gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand destilliert. Es werden 146,8 g (90%) Produkt erhalten; Sdp. 80°/50 Torr; $n_D^{20} = 1,4644$.

$[\alpha$ -Äthoxycarbonyl-äthyl]-tris(dimethylamino)-phosphoniumbromid. 72,4 g 2-Brompropionsäure-äthylester werden innerhalb 45 Min. unter Rühren bei Raumtemperatur mit 16,32 g Tris(dimethylamino)-phosphin versetzt. Nach Eintropfen des ersten Drittels des Phosphins steigt die Temperatur auf 30°, und nun wird mit Wasser gekühlt. Nach beendeter Zugabe wird weiter ge-

kühlt, bis die Temperatur zu sinken beginnt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur weiter-rühren und verdünnt dann die zähe Reaktionsmasse mit 70 ml Essigsäure-äthylester, wobei Kristallisation eintritt. Das Produkt wird abfiltriert und mit Essigester gewaschen: 29,5 g; Smp. 124–125°. Zur Analyse wird eine Probe aus Aceton umkristallisiert: Smp. 129–131°.

$C_{11}H_{27}O_2N_3BrP$ Ber. C 38,38 H 7,91 N 12,21 Br 23,21%
Gef. „ 37,95 „ 7,98 „ 12,56 „ 23,41%

all-trans-2,6-Dimethyl-8-oxo-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (7). In eine Aufschlammung von 430 g Braunstein in 600 ml abs. Äther wird unter Rühren bei 5° eine Lösung von 280 g rohem 8-Hydroxy-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (2) (ca. 1 Mol) in 500 ml abs. Äther im Laufe von 20 Min. zugetropft. Anschliessend wird total 40 Std. bei 20° gerührt, wobei nach 16, 22 und 28 Std. noch je 140 g Braunstein zugesetzt werden. Man filtriert den Braunstein ab und wäscht ihn mit mehreren Portionen Äther. Das Filtrat wird eingedampft und der kristalline Rückstand aus Isopropyläther umkristallisiert. Man erhält 135 g hellgelbe Kristalle (ca. 65%); Smp. 76–77°; UV.-Maxima (P) 316, 330 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2280, 1980$.

$C_{12}H_{18}O_3$ Ber. C 69,21 H 7,74% Gef. C 69,31 H 7,75%

8-Acetoxy-2,6-dimethyl-octa-2,6-dien-4-in-1-al (9). 110 g 8-Hydroxy-2,6-dimethyl-octa-2,6-dien-4-in-1-al (8) [2] werden in 300 ml Methylenchlorid und 70 ml Pyridin gelöst und bei 0° innerhalb $\frac{1}{2}$ Std. mit einer Mischung von 60 ml Acetylchlorid und 100 ml Methylenchlorid versetzt. Man rührt noch 1 Std. bei 0°, giesst auf eiskalte 1N Schwefelsäure und extrahiert mit Äther. Der Ätherextrakt wird mit 1N Schwefelsäure, gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (129 g) wird bei 95°/0,06 Torr destilliert. Das Destillat (58 g) kristallisiert und schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Äther/Petroläther (40–45°) bei 36–37°. UV.-Maxima (P) 283(S), 295, 313 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 920, 1208, 1140$.

$C_{12}H_{14}O_3$ Ber. C 69,88 H 6,84% Gef. C 70,06 H 6,81%

Aus dem reinen Acetoxyaldehyd erhält man durch Behandlung mit methanolischer Natron-lauge bei 0° (siehe Darstellung von 1 aus 10) reines 8-Hydroxy-2,6-dimethyl-octa-2,6-dien-4-in-1-al (8), das aus Dibutyläther kristallisiert; Smp. 35–36°; UV.-Maxima (P) 286(S), 298, 315 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 995, 1280, 1235$.

$C_{10}H_{12}O_2$ Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. C 73,03 H 7,18%

8-Hydroxy-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-al (1) aus 10. 50 g 8-Acetoxy-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-al (10) vom Smp. 73–74° [2] werden bei ca. 40° in 240 ml Methanol gelöst. Nach Abkühlen auf 0°, wobei ein Teil wieder auskristallisiert, wird bei 0–2° innerhalb 15 Min. eine Lösung von 10,1 g Natriumhydroxid in 10 ml Wasser und 100 ml Methanol zugetropft, wobei eine klare rote Lösung entsteht. Man rührt noch 15 Min. bei 0° weiter, stellt dann bei gleicher Temperatur mit alkoholischer Salzsäure auf pH 7 und dampft im Vakuum bei ca. 30° ein. Der Rückstand wird in Äther und Wasser aufgenommen und die Ätherschicht mit gesättigter Kaliumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit 1,2 l Dibutyläther auf 60–70° erwärmt und die Dibutyläther-Lösung von etwas Harz dekantiert. Beim Abkühlen auf –20° kristallisieren 32,5 g orangegelbe Kristalle, Smp. 58–60°. Eine Probe wird nochmals aus Diäthyläther umkristallisiert und bei 50°/0,01 Torr sublimiert: farblose Kristalle, Smp. 63–64°; UV.-Maxima (P) 289, 301, 314 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1920, 3000, 2790$.

$C_{10}H_{14}O_2$ Ber. C 72,26 H 8,49% Gef. C 71,89 H 8,28%

all-trans-8,8-Dimethoxy-3,7-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-al (12). 71 g 8-Acetoxy-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-al (10) [2] werden in 15 ml Methanol und 41 ml Orthoameisensäure-trimethyl-ester suspendiert. Nach Zugabe von 3,5 ml einer 1-proz. Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol wird 4 Std. bei 20–25° gerührt, wobei eine klare Lösung entsteht. Es hat sich das *Acetoxyacetal* 11 (R = CH₃CO) gebildet [UV.-Maximum (P) 276 nm], das jedoch nicht isoliert, sondern direkt alkalisch verseift wird. Hierzu lässt man bei 0–5° innert 20 Min. unter Rühren eine Lösung von 33,7 g Natriumhydroxid in 34 ml Wasser und 180 ml Methanol zutropfen. Dann rührt man noch 15 Min. bei 5–10°, giesst sofort auf 2,5 l eiskalte 5-proz. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung, extrahiert 2mal mit Äther (500 und 250 ml), wäscht den Äther noch 2mal mit frischer Kalium-

hydrogencarbonat-Lösung und trocknet ihn mit Kaliumcarbonat. Die Äther-Lösung (ca. 1 l) enthält das *Hydroxyacetal* **11** ($R = H$) [UV.-Maximum (P) 276 nm]. Sie wird mit 300 g Braunstein versetzt und 60 Std. bei 10° gerührt oder geschüttelt. Nach dem Abfiltrieren wird eingedampft und der Rückstand (68 g rotes Öl) mit 10 ml Petroläther (40–45°) vermischt. Man kühlt 6 Std. im Eiswasserbad, wobei Kristallisation eintritt, die durch Stehen über Nacht bei –20° vervollständigt wird. Die Kristalle werden abfiltriert und mit eiskaltem Petroläther gewaschen. Man erhält 52,4 g orangegelbes Rohprodukt, Smp. 50–55°, das für die weitere Umsetzung rein genug ist. Eine aus Petroläther umkristallisierte und dann bei 40°/0,01 Torr sublimierte Probe schmilzt bei 57–58°; UV.-Maxima (P) 300(S), 313, 327 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1380, 2000, 1780$.

$C_{18}H_{18}O_3$ Ber. C 68,54 H 8,63% Gef. C 68,73 H 8,61%

10-Acetoxy-4,8-dimethyl-deca-2,4,8-trien-6-in-1-al (**13**). Zu einer Mischung von 206 g 8-Acetoxy-2,6-dimethyl-octa-2,6-dien-4-in-1-al (**9**) und 155 g Orthoameisensäure-triäthylester wird unter Rühren eine Lösung von 1 ml 85-proz. Phosphorsäure und 1 g *p*-Toluolsulfonsäure in 75 ml abs. Äthanol getropft, wobei die Temperatur durch gelegentliches Kühlen mit einem Eisbad unter 30° gehalten wird. Nach 3 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wird auf 0° abgekühlt, mit 15 g Natriumhydrogencarbonat versetzt und 10 Min. gerührt; dann werden weitere 30 g Natriumhydrogencarbonat und 200 ml Eiswasser zugegeben. Man extrahiert sofort mit Äther, wäscht den Ätherextrakt 2mal mit Wasser, trocknet über Kaliumcarbonat und dampft im Vakuum ein. Der bei 50°/0,04 Torr getrocknete Rückstand (280 g Öl) besteht aus dem *8-Acetoxy-1,1-diäthoxy-2,6-dimethyl-octa-2,6-dien-4-in*; UV.-Maxima (P) 269, 283 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 810, 610$. Er wird in 300 ml Benzol gelöst. Dazu tropft man bei 30–35° gleichzeitig 85 g Äthyl-vinyl-äther und 50 ml einer 10-proz. Lösung von wasserfreiem Zinkchlorid in Essigsäure-äthylester. Nach 18 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wird eine Lösung von 75 g wasserfreiem Natriumacetat in 750 ml 87-proz. Essigsäure zugesetzt und mit absteigendem Kühler erwärmt, bis die Innentemperatur 95° erreicht hat. Man hält 4 Std. auf 95°, giesst dann auf 5 l Eiswasser und extrahiert mit Äther. Der Ätherextrakt wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 135 ml Äther gelöst und bei –20° kristallisieren gelassen. Man erhält 115 g *10-Acetoxy-4,8-dimethyl-deca-2,4,8-trien-6-in-1-al* (**13**); Smp. 31–32°; UV.-Maxima (P) 310(S), 325, 342 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1350, 1590, 1355$.

$C_{14}H_{18}O_3$ Ber. C 72,39 H 6,94% Gef. C 72,17 H 6,96%

10-Acetoxy-4,8-dimethyl-deca-2,4,6,8-tetraen-1-al (**14**, $R = CH_3CO$). 57 g *10-Acetoxy-4,8-dimethyl-deca-2,4,8-trien-6-in-1-al* (**13**) werden in 300 ml Toluol gelöst und nach Zugabe von 4 g LINDLAR-Katalysator und 0,5 ml Chinolin bis zur Aufnahme von 1,05 Äq. Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, und das Filtrat wird nacheinander mit 0,5 N Schwefelsäure, Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und mit einer Lösung von 0,2 g Jod in 50 ml Toluol versetzt. Nach 18 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wird die Toluol-Lösung nacheinander mit 5-proz. Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 30 ml Isopropylalkohol bei –20° kristallisieren gelassen. Die erhaltenen Kristalle (22,8 g) schmelzen bei 54–66°. Eine Probe wird bei 55°/0,01 Torr sublimiert: Smp. 65–66°; UV.-Maxima (P) 318, 333, 350 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1790, 2860, 2700$.

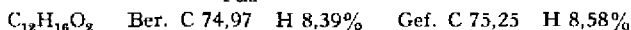
$C_{14}H_{18}O_3$ Ber. C 71,77 H 7,74% Gef. C 71,89 H 7,86%

Acetoxvaldehyde **10** und **16**. Auf analoge Weise erhält man aus den Acetoxyaldehyden **9** und **15** die entsprechenden partiell hydrierten Aldehyde **10** und **16** ($R = CH_3CO$). Das so gewonnene **10** ist mit dem nach [2] synthetisierten identisch. Das *12-Acetoxy-2,6,10-trimethyl-dodeca-2,4,6,8,10-pentaen-1-al* (**16**, $R = CH_3CO$) schmilzt bei 80–83°; UV.-Maxima (P) 264, 346, 364, 384 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 420, 2000, 3100, 2930$.

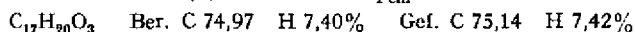
$C_{17}H_{22}O_3$ Ber. C 74,42 H 8,08% Gef. C 74,14 H 8,05%

10-Hydroxy-4,8-dimethyl-deca-2,4,6,8-tetraen-1-al (**14**, $R = H$). 22,3 g fein pulverisiertes *10-Acetoxy-4,8-dimethyl-deca-2,4,6,8-tetraen-1-al* (**14**, $R = CH_3CO$) werden in 150 ml Methanol suspendiert und unter starkem Rühren bei 0–2° innerhalb 15 Min. mit einer Lösung von 4,0 g Natriumhydroxid in 4 ml Wasser und 40 ml Methanol versetzt. Man rührt noch 10 Min. bei 0° weiter,

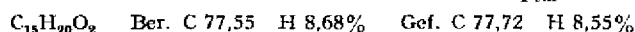
stellt dann bei gleicher Temperatur mit alkoholischer Salzsäure auf pH 7 und dampft im Vakuum bei ca. 30° ein. Der Rückstand wird zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt, und die Methylenchloridschicht wird mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 1,5 l kochendem Äther gelöst und eingeeugt, bis Kristallisation eintritt. Durch Abkühlen auf -20° erhält man 13,2 g orangefarbene Kristalle, Smp. 103-105°. Eine Probe wird bei 55°/0,01 Torr sublimiert; Smp. 104-105°; UV.-Maxima (P) 319, 334, 351 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2160, 3360, 3170$.



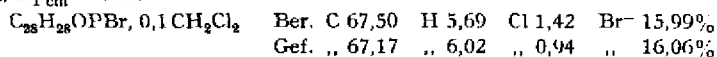
12-Acetoxy-2,6,10-trimethyl-dodeca-2,4,6,10-tetraen-8-in-1-al (15). 115 g 10-Acetoxy-4,8-dimethyl-deca-2,4,8-trien-6-in-1-al (13) werden analog wie oben für 9 beschrieben acetalisiert. Das erhaltene 10-Acetoxy-1,1-dialhoxy-4,8-dimethyl-deca-2,4,8-trien-6-in [UV.-Maxima (P) 297, 314 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1150, 950$] (147 g) wird in 300 ml abs. Äther gelöst. Dazu tropft man gleichzeitig 55 g Äthyl-propenyl-äther und 35 ml einer 10-proz. Lösung von wasserfreiem Zinkchlorid in Essigsäure-äthylester und rührt noch 5 Std. bei Zimmertemperatur weiter. Dann wird eine Lösung von 70 g wasserfreiem Natriumacetat in 650 ml 85-proz. Essigsäure zugesetzt und mit absteigendem Kühler erwärmt, bis die Innentemperatur 95° erreicht hat. Man hält 6 Std. auf 95°, giesst dann auf 3 l Eiswasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Der Methylenchloridextrakt wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol kristallisieren gelassen. Man erhält 48,5 g 12-Acetoxy-2,6,10-trimethyl-dodeca-2,4,6,10-tetraen-8-in-1-al (15); orangefarbene Kristalle, Smp. 86-87°; UV.-Maxima (P) 352, 371 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2300, 1780$.



12-Hydroxy-2,6,10-trimethyl-dodeca-2,4,6,8,10-pentaen-1-al (16, R = H). 15,3 g fein pulverisiertes 12-Acetoxy-2,6,10-trimethyl-dodeca-2,4,6,8,10-pentaen-1-al (16, R = CH₃CO) werden in 100 ml Methanol suspendiert und unter starkem Rühren bei 0-2° innerhalb 15 Min. mit einer Lösung von 2,35 g Natriumhydroxid in 3 ml Wasser und 30 ml Methanol versetzt. Man rührt noch 10 Min. bei 0° weiter, giesst auf 1,5 l eiskalte 2-proz. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und extrahiert mit Methylenchlorid. Das Methylenchlorid wird mit Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 1,8 l kochendem Äther gelöst und eingeeugt, bis Kristallisation eintritt. Durch Abkühlen auf -20° erhält man 10,9 g orangefarbene Kristalle, Smp. 127-129°. Eine aus Benzol umkristallisierte Probe schmilzt bei 130-132°; UV.-Maxima (P) 266, 347, 365, 386 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 410, 2330, 3680, 3470$.



(3,7-Dimethyl-8-oxo-octa-2,4,6-trienyl)-triphenyl-phosphoniumbromid (18). Eine Mischung von 10,5 ml Dimethylformamid und 45 ml Methylenchlorid wird bei -20° unter Rühren mit 6,5 ml Phosphortribromid und hierauf innerhalb 20 Min. mit einer Lösung von 16,6 g 8-Hydroxy-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-al (1) in 25 ml Methylenchlorid versetzt. Man rührt noch 1 Std. bei -10°, giesst auf Eiswasser und extrahiert mit 300 ml Äther. Der Ätherextrakt wird 2mal mit Eiswasser, 3mal mit eiskalter 10-proz. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und 2mal mit Eiswasser gewaschen, kurz mit Natriumsulfat getrocknet und sofort bei 20° im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand kristallisiert beim Verreiben mit wenig Äther. Die Kristalle, Smp. 68-70°, bestehen aus dem 8-Brom-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-al; UV.-Maximum (P) 311 nm. Da diese Verbindung nicht stabil ist, wird sie am besten nicht gereinigt, sondern sofort als Rohprodukt weiterverarbeitet. Man lost deshalb den Eindampfrückstand in 50 ml Methylenchlorid und versetzt mit 26 g Triphenylphosphin. Die Lösung erwärmt sich bis zum beginnenden Kochen. Nach 1-1½ Std. gibt man langsam und unter Kratzen mit einem Glasstab 200 ml Essigsäure-äthylester zu. Nach Stehen über Nacht im Eiskasten wird abfiltriert. Man erhält 35 g (3,7-Dimethyl-8-oxo-octa-2,4,6-trienyl)-triphenyl-phosphoniumbromid (18), Smp. 203-205° (Zers.); UV.-Maximum (A) 315 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 970$.



(3-Methyl-6-oxo-hexa-2,4-dienyl)-triphenyl-phosphoniumbromid (17). 42,5 g 6-Hydroxy-4-methyl-hexa-2,4-dien-1-al (6) werden analog wie bei der Herstellung von 18 beschrieben mit

21,5 ml Phosphortribromid umgesetzt und aufgearbeitet. Der Ätherextrakt, der das instabile 6-Brom-4-methyl-hexa-2,4-dien-1-al enthält, wird jedoch nicht eingedampft, sondern sofort noch kalt mit einer Lösung von 88 g Triphenylphosphin in 100 ml Methylenchlorid versetzt. Man lässt 2 Std. bei Zimmertemperatur stehen, wobei sich ein Öl abscheidet, das beim Impfen und Anreiben mit einem Glasstab kristallisiert. Die Kristalle werden abfiltriert, in 350 ml Methylenchlorid gelöst und langsam mit 1,1 l Essigsäure-äthylester versetzt. Nach Abkühlen auf 0° werden die Kristalle (67,3 g) abfiltriert; Smp. 200–202° (Zers.). Aus den Filtraten scheiden sich beim Stehen bei 0° noch Kristalle ab, die aus Methylenchlorid/Essigester umkristallisiert weitere 7,0 g Produkt vom Smp. 198–200° (Zers.) ergeben. UV.-Maxima (A) 268(S), 274 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 610, 630$.

$C_{35}H_{24}OPBr$ Ber. C 66,52 H 5,36 Br⁻ 17,70% Gef. C 66,39 H 5,79 Br⁻ 17,69%

(3,7-Dimethyl-10-oxo-deca-2,4,6,8-tetraenyl)-triphenyl-phosphoniumbromid (19). Aus dem Hydroxyaldehyd 14 (R = H) analog wie 17 hergestellt. Smp. 202–204° (Zers.); UV.-Maximum (A) 354 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1060$.

$C_{30}H_{30}OPBr$ Ber. C 69,63 H 5,84% Gef. C 69,20 H 5,88%

(3,7,11-Trimethyl-12-oxo-dodeca-2,4,6,8,10-pentaenyl)-triphenyl-phosphoniumbromid (20). Aus dem Hydroxyaldehyd 16 (R = H) analog wie 17 hergestellt. Smp. 162–164° (Zers.); UV.-Maxima (A) 378, 392 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1125, 1105$.

$C_{33}H_{34}OPBr, CH_2Cl_2$ Ber. C 63,56 H 5,65 Cl 11,04 Br⁻ 12,44%
Gef. „ 62,89 „ 5,66 „ 11,5 „ 12,75%

8-Brom-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (21). Eine Mischung von 350 g rohem 3-Hydroxy-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (2) (ca. 1,3 Mol), 0,6 l Petroläther (40–45°), 1 l abs. Äther und 2,4 ml abs. Pyridin wird bei –5° unter Rühren im Verlaufe von 40 Min. mit einer Lösung von 61 ml Phosphortribromid in 240 ml Petroläther versetzt. Man rührt die hellgelbe Lösung noch 20 Min. bei –5°, giesst auf Eiswasser und extrahiert mit Äther. Die Äther-Lösung wird 3mal mit Wasser, 1mal mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 1mal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 300 g rohes Bromid (ca. 84%) in Form eines gelben Öls, das bald durchkristallisiert. Das Bromid kann nur mit erheblichen Verlusten durch Umkristallisation aus Petroläther gereinigt werden; Smp. 53–55°; UV.-Maximum (P) 305 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1610$.

(8-Äthoxycarbonyl-3-methyl-octa-2,4,6-trienyl)-triphenyl-phosphoniumbromid (22). Zu einer Lösung von 300 g rohem 8-Brom-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (21) (ca. 1 Mol) n 400 ml Essigsäure-äthylester gibt man auf einmal eine Lösung von 306 g Triphenylphosphin in 1 l Essigsäure-äthylester. Die Mischung wird unter Rühren auf 20° gekühlt. Nach beginnender Kristallisation wird der Rührer abgestellt und die Mischung 5 Std. bei 20° stehengelassen. Das Produkt wird abfiltriert, mit Essigester und Äther gewaschen und im Vakuum bei 50° getrocknet. Man erhält 500 g Phosphoniumbromid 22 (93%); Smp. 190–193°. Zur Analyse wird aus Essigester-Methylenchlorid umkristallisiert; Smp. 197–198°; UV.-Maximum (A) 303 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 912$.

$C_{30}H_{32}O_2PBr$ Ber. Br⁻ 14,93% Gef. Br⁻ 14,80%

(8-Äthoxycarbonyl-3-methyl-octa-2,4,6-trienyl)-tris(dimethylamino)-phosphoniumbromid (23). Zu einer Lösung von 23,6 g 8-Brom-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (21) in 40 ml Aceton wird unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 16,82 g Tris(dimethylamino)-phosphin n 20 ml Aceton getropft und noch 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Aceton wird abgeampft und der Rückstand mit 60 ml Essigester geschüttelt. Es entsteht ein kristalliner Niederschlag, den man abfiltriert; 28,5 g (71%); Smp. 174–176°.

(8-Äthoxycarbonyl-3-methyl-octa-2,4,6-trienyl)-bis(diäthylamino)-phenyl-phosphoniumbromid. Zu einer Lösung von 27,3 g 8-Brom-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (21) in 100 ml Essigsäure-äthylester werden unter Rühren bei –20° innerhalb 10 Min. 25,2 g Bis(diäthylamino)-phenyl-phosphin [22] getropft. Der dicke Brei wird über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt, mit 50 ml Essigester verdünnt, abfiltriert, mit 50 ml Essigester gewaschen und im Vakuum bei 0° getrocknet; 46,4 g; Smp. 155–156°.

8-Diäthoxyphosphinyl-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (24). In einem 2-l-Vieralskolben, versehen mit VIGREUX-Aufsatz und absteigendem Kühler, werden 615 g Triäthyl-

phosphit auf 120–130° erwärmt. Nun werden unter Rühren 900 g roher 8-Brom-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (**21**) (ca. 2,8 Mol.) so eingetropft, dass die Dampftemperatur oben in der VIGREUX-Kolonne 60–70° nicht übersteigt. Nach beendetem Zutropfen wird der Kolbeninhalt auf 150° erwärmt, bis das Destillat nur noch spärlich tropft. Es destillieren ca. 350 g Äthylbromid über, verunreinigt mit etwas Triäthylphosphit. Der Kolbenrückstand wird einer Kurzwegdestillation unterworfen und ergibt 650 g Ester **24** (70%); Sdp. 140°/0,005 Torr; $n_D^{20} = 1,5405$; UV.-Maximum (A) 302 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1185$.

$C_{16}H_{27}O_5P$ Ber. C 58,17 H 8,24% Gef. C 58,37 H 8,20%

Retinyl-triphenyl-phosphoniumchlorid (**27**). Eine Lösung von 85 g Vitamin A (**25**) in 150 ml Äthanol wird mit 79 g Triphenylphosphin versetzt. Dann werden unter Rühren bei Zimmertemperatur innerhalb 7 Std. 68 ml 16-proz. (g/v) äthanolische Salzsäure zugetropft. Nach anschließendem Stehen über Nacht spült man mit 50 ml Äthanol in einen Scheidetrichter, gibt 50 ml Wasser zu und extrahiert mit Petroläther. Der Petrolätherextrakt wird noch 3mal mit je 100 ml 85-proz. Methanol gewaschen und dann verworfen. Die Äthanol- und Methanolschichten werden vereinigt, auf 3,5 l Wasser gegossen, mit 250 g Natriumchlorid versetzt und mit Methylchlorid extrahiert. Der Methylchloridextrakt wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und bis fast zur Trockne eingengt. Den Rückstand löst man in 1 l Aceton, engt auf ca. 250 ml ein, wobei Kristallisation eintritt. Man versetzt mit 150 ml Äther, stellt über Nacht in den Eisschrank und saugt die Kristalle ab; 110 g; Smp. 194–195°; UV.-Maximum (A) 338 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 880$. Aus der Mutterlauge erhält man durch Einengen auf 120 ml, Stehenlassen im Eisschrank und Umkristallisieren aus Aceton weitere 8 g.

$C_{38}H_{44}P_2Cl_2H_2O$ Ber. C 78,00 H 7,92 Cl 6,06 H_2O 3,08%
Gef. „ 77,80 „ 7,80 „ 6,19 „ 2,97%

β -Apo-8'-carotinsäure(C_{30})-äthylester (**28**). – a) Aus *Retinyl-triphenyl-phosphoniumchlorid* (**27**). Zu einer Suspension von 31 g **27** und 10,5 g 2,6-Dimethyl-8-oxo-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (**7**) in 200 ml abs. Benzol tropft man unter Rühren eine Natriumäthylat-Lösung (bereitet durch Lösen von 1,4 g Natrium in 50 ml Äthanol). Danach wird 3 Std. auf 50° erwärmt. Man verdünnt die abgekühlte Reaktionslösung mit Petroläther (40–45°) und wäscht mit 85-proz. Methanol. Die methanolische Phase wird in zwei weiteren Scheidetrichtern mit Petroläther (40–45°) extrahiert. Nach mehrmaligem Waschen mit 85-proz. Methanol und Wasser wird der Petrolätherextrakt eingedampft. Den Rückstand (24,5 g) löst man in 200 ml Petroläther (80–105°) und erhitzt die Lösung nach Zugabe von 0,1 g Jod über einer 250-Watt-Philips-IR.-Lampe 4 Std. zum Sieden. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus Methylchlorid unter Zusatz von Äthanol kristallisiert. Man erhält 15,2 g β -Apo-8'-carotinsäure(C_{30})-äthylester (**28**); Smp. 137–138°; Absorptionsmaxima (P) 445, 470 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2500$, 2110. Nach Isomerisierung der Mutterlauge können weitere 1,7 g **28** erhalten werden (74%).

b) Aus *Vitamin-A-Aldehyd* (**26**) und dem *Phosphoniumsalz* **23**. Eine Suspension von 2,7 g Natriumäthylat in 40 ml abs. Toluol wird bei –15° unter Rühren mit einer Mischung von 21,8 g (8-Äthoxycarbonyl-3-methyl-octa-2,4,6-trienyl)-tris(dimethylamino)-phosphoniumbromid (**23**) und 11,3 g Vitamin-A-Aldehyd (**27**) versetzt. Man rührt noch 1 Std. bei +5°, dampft im Vakuum bei 50° ein und schüttelt den Rückstand mit 100 ml 85-proz. Methanol. Durch Abfiltrieren und Trocknen im Vakuum bei 50° erhält man 15,5 g Rohprodukt; Absorptionsmaximum (P) 445 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2315$. Durch Umkristallisation aus Isopropylalkohol und Isomerisierung der Mutterlauge erhält man das reine Produkt ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2500$) in 75% Ausbeute.

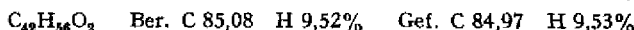
In analoger Weise erhält man bei Verwendung von 26,2 g (8-Äthoxycarbonyl-3-methyl-octa-2,4,6-trienyl)-bis(diäthylamino)-phenyl-phosphoniumbromid reinen β -Apo-8'-carotinsäure(C_{30})-äthylester ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2500$) in 78% Ausbeute.

β -Apo-8'-carotinal(C_{30}) (**29**). – a) Aus *Retinyl-triphenyl-phosphoniumchlorid* (**27**). Eine Lösung von 26,6 g Phosphoniumchlorid **27** in 120 ml abs. Methanol wird unter Rühren bei –15° innerhalb 10 Min. gleichzeitig mit einer Lösung von 1,08 g Natrium in 40 ml abs. Methanol und einer Lösung von 10,0 g 8,8-Dimethoxy-3,7-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-ol (**12**) in 40 ml abs. Methanol versetzt. Man rührt noch 1 Std. bei Zimmertemperatur weiter, versetzt innerhalb 10 Min. mit 35 ml 3N

Schwefelsäure und rührt noch 1 Std. Das Produkt wird abfiltriert, mit 85-proz. Methanol gewaschen und im Vakuum über Calciumchlorid getrocknet; 18 g; Absorptionsmaximum (P) 457 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2425$. Durch Umkristallisieren aus Petroläther (80–105°) erhält man 15 g Reinprodukt; $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2650$.

b) Aus Vitamin-A-Aldehyd (26). 25 g (3,7-Dimethyl-8-oxo-octa-2,4,6-trienyl)-triphenylphosphoniumbromid (18) werden mit 120 ml abs. Methanol, 8,4 ml Orthoameisensäure-trimethylester, 3,75 ml einer 1-proz. Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure in abs. Methanol und mit 0,05 ml 85-proz. Phosphorsäure versetzt. Nach kurzem Rühren hat sich eine klare Lösung gebildet, die über Nacht stehengelassen wird. Bei -20° gibt man so rasch wie möglich eine Lösung von 1,35 g Natrium in 40 ml abs. Methanol zu und dann sogleich innerhalb 10 Min. eine Lösung von 14,2 g Vitamin-A-Aldehyd (26) in 40 ml abs. Methanol. Man rührt noch 1 Std. bei Zimmertemperatur und hydrolysiert dann wie unter a) beschrieben mit 35 ml 3N Schwefelsäure. Das Produkt (17,9 g) hat bei 457 nm ein $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ von 2550.

Torularhodin-äthylester (31). Eine Mischung von 21,0 g β -Apo-8'-carotinal(C_{30}) (29), 26,75 g (8-Äthoxycarbonyl-3-methyl-octa-2,4,6-trienyl)-triphenyl-phosphoniumbromid (22), 7,0 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 150 ml abs. Methanol wird 5 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht und dann 30 Min. mit Eiswasser gekühlt. Das auskristallisierte Produkt wird abfiltriert, gründlich mit Wasser und mit Methanol gewaschen und im Vakuum bei 60° getrocknet. Man erhält 22,5 g (76%) praktisch reinen Torularhodin-äthylester; Absorptionsmaximum (P) 494 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 3070$. Zur Analyse wird aus Essigsäure-äthylester umkristallisiert: Smp. 155–156°.



β -Apo-4'-carotinsäure(C_{36})-äthylester. 17,5 g β -Apo-12'-carotinal(C_{36}) [11], 26,75 g Phosphoniumbromid 22, 7,0 g Kaliumcarbonat und 50 ml Methanol werden 5 Std. bei 50° gerührt und dann gleich aufgearbeitet wie vorstehend beschrieben. Man erhält 20,0 g (76%) praktisch reines Produkt; Smp. 140–141°; Absorptionsmaximum (P) 474 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2835$.

Torularhodin-aldehyd (32). 210 g (3,7-Dimethyl-8-oxo-octa-2,4,6-trienyl)-triphenyl-phosphoniumbromid (18) werden mit 650 ml abs. Äthanol, 105 ml Orthoameisensäure-triäthylester und 15 ml einer 1-proz. Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure in abs. Äthanol versetzt. Nach kurzem Rühren hat sich eine klare Lösung gebildet, die stehengelassen wird. Hierauf wird mit einem Eisbad auf $+8^\circ$ abgekühlt, auf einmal eine Lösung von 10,8 g Natrium in 320 ml abs. Äthanol zugegeben und sogleich mit einer Lösung von 150 g β -Apo-8'-carotinal(C_{30}) (29) in 600 ml Methylenchlorid versetzt. Die Temperatur der Mischung steigt dabei auf etwa 25° . Man rührt noch 1 Std. bei dieser Temperatur und weitere 4 Std. bei 40° . Das Reaktionsgemisch wird nun mit 3 l Petroläther ($40\text{--}45^\circ$), 500 ml Methanol und 265 ml Wasser versetzt und gut durchgemischt. Beim Stehen bilden sich zwei Schichten. Die untere Schicht wird abgetrennt und noch 2mal mit je 1 l Petroläther extrahiert. Die obere Schicht und die Petrolätherextrakte werden noch 4mal mit je 500 ml 85-proz. Methanol und 2mal mit Wasser gewaschen, vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand besteht aus dem rohen Diäthylacetal des Torularhodinaldehyds; er wird in 5 l Aceton gelöst, mit 250 ml 3N Schwefelsäure versetzt und 1 Std. stehengelassen. Hierauf kühlt man in einem Eisbad, filtriert die ausgeschiedenen Kristalle ab, wäscht sie mit kaltem Aceton und mit Petroläther und trocknet im Vakuum. Man erhält 135 g dunkelviolette Kristalle, Smp. 171–172°; Absorptionsmaxima (P) 508, 540 nm. $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2840 \quad 2070$

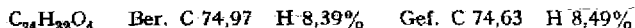
β -Apo-2'-carotinal(C_{37}) (30). Eine Mischung von 8,6 g (3-Methyl-6-oxo-hexa-2,4-dienyl)-triphenyl-phosphoniumbromid (17), 45 ml abs. Methanol, 3,2 ml Orthoameisensäure-trimethylester, 1,4 ml einer 1-proz. Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure in abs. Methanol und 0,02 ml 85-proz. Phosphorsäure wird gerührt, bis alles gelöst ist, und dann über Nacht stehengelassen. Unter Rühren werden innerhalb 10 Min. bei -20° gleichzeitig eine Lösung von 0,55 g Natrium in 15 ml abs. Methanol und eine Lösung von 7,75 g β -Apo-8'-carotinal(C_{30}) (29) in 15 ml Methylenchlorid zugegeben. Man rührt noch $1\frac{1}{2}$ Std. bei Zimmertemperatur, gibt 300 ml Petroläther ($40\text{--}45^\circ$) und 2 ml Wasser zu. Die untere Schicht wird verworfen und der Petroläther noch 4mal mit je 50 ml 35-proz. Methanol und 2mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml Aceton gelöst und mit 1 ml 3N Schwefelsäure versetzt. Man lässt 1 Std. bei Zimmer-

temperatur und 2 Std. im Eisbad stehen und filtriert die Kristalle ab; 3,1 g; Absorptionsmaximum (P) 494 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2300$.

β -Apo-4'-carotinal(C_{38}). In analoger Weise erhält man aus 60 g Phosphoniumbromid **18** und 30,5 g β -Apo-12'-carotinal(C_{26}) [11] 41 g Produkt, Smp. 148–149°; Absorptionsmaximum (P) 487 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2500$.

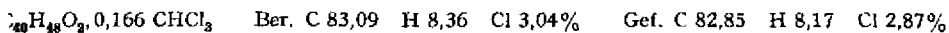
β -Apo-6'-carotinal(C_{32}). In analoger Weise erhält man aus 8,6 g Phosphoniumbromid **17** und 6,6 g β -Apo-12'-carotinal(C_{26}) 2,35 g Produkt; Absorptionsmaximum (P) 472 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2120$.

Apo-8,8'-carotindisäure(C_{20})-diäthylester (Crocetin-diäthylester, **36**). 8,8 g 2,6-Dimethyl-8-oxo-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (**7**) und 14 g 8-Diäthoxyphosphinyl-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (**24**) werden in 60 ml abs. Äthanol gelöst. Dazu werden 1,22 g Natrium in 60 ml abs. Äthanol langsam zugetropft, wobei sich die Reaktionslösung leicht erwärmt und sich das Produkt abzuscheiden beginnt. Anschliessend wird 3 Std. bei 35–45° gerührt. Die dunkle Suspension wird im Vakuum eingengt, mit Wasser verdünnt, neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der halbkristalline Rückstand wird aus Benzol umkristallisiert, wobei 8 g (50%) rote Kristalle vom Smp. 218–219° erhalten werden. Absorptionsmaxima (C) 257, 412, 434, 462 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 415, 2190, 3365, 3200$.



Apo-8,8'-carotindial(C_{20}) (Crocetindialdehyd, **33**). 60 g (3,7-Dimethyl-8-oxo-octa-2,4,6-trienyl)-triphenyl-phosphoniumbromid (**18**) in 160 ml abs. Methanol werden mit 20 ml Orthoameisensäure-trimethylester und einer Lösung von 0,1 g *p*-Toluolsulfonsäure und 0,1 ml 85-proz. Phosphorsäure in 20 ml abs. Methanol versetzt und 18 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Unter Rühren versetzt man mit 2 ml Pyridin und darauf gleichzeitig mit einer Lösung von 21 g 8,8-Dimethoxy-3,7-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-al (**12**) in 100 ml abs. Benzol und einer Natrium-methylat-Lösung (bereitet aus 4 g Natrium und 50 ml abs. Methanol). Nach 4stdg. Erwärmen auf 50° lässt man abkühlen, versetzt mit 70 g Eis und verteilt das Reaktionsgemisch zwischen Petroläther (40–45°) und 85-proz. Methanol. Die Petrolätherphase wird mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das rohe 1,1,16,16-Tetramethoxy-2,6,11,15-tetramethyl-hexadeca-2,4,6,8,10,12,14-heptaen (36,6 g) [Absorptionsmaxima (P) 377, 398, 423 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1410, 2030, 1780$] wird in 300 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 15 ml 1N Schwefelsäure 30 Min. zum Sieden erhitzt. Man filtriert vom Apo-8,8'-carotindial(C_{20}) (**33**) ab und extrahiert das Filtrat mit Methylenchlorid. Der Methylenchloridextrakt wird mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 150 ml Essigsäure-äthylester gelöst und nach Zusatz von 50 mg Jod über einer 250-Watt-PHILIPS-IR.-Lampe 6 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Einengen des Lösungsmittels wird weiterer Apo-8,8'-carotindial(C_{20}) (**33**) erhalten. Die vereinigten Kristallisate werden aus Methylenchlorid unter Zusatz von Essigsäure-äthylester umkristallisiert. Man erhält 22,1 g (74%) violette, metallisch glänzende Blättchen; Smp. 190–191°; Absorptionsmaxima (C) 267, 455, 483 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 580, 3970, 3840$.

3,3',4,4'-Tetrahydro-16,16'-lycopindial(C_{40}) (**39**). – a) Aus Apo-8',8'-carotindial(C_{20}) (**33**). 100 g Phosphoniumbromid **18** werden analog wie vorstehend beschrieben acetalisiert. Nach der Zugabe des Pyridins (3 ml) werden gleichzeitig eine Lösung von 8 g Natrium in 200 ml abs. Methanol und eine Lösung von 26,5 g Apo-8,8'-carotindial(C_{20}) (**33**) in 750 ml Methylenchlorid zugegeben. Man gibt noch 750 ml Methylenchlorid zu und erhitzt 4 Std. zum Sieden. Dann wird mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand löst man in 4 l Aceton und 1 l Tetrahydrofuran, versetzt mit 300 ml 1N Schwefelsäure und kocht 30 Min. Nach dem Abkühlen wird abfiltriert, und die erhaltenen feinen schwarzen Nadeln werden in 50 l Chloroform gelöst. Diese Lösung wird filtriert und auf 1 l eingengt. Man erhält 44,5 g (89%) Kristalle; Smp. 261–263°; Absorptionsmaxima (C) 380, 556 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 810, 2770$. Eine Probe, die in Chloroform in Gegenwart von Jod auf dem Lichtbad isomerisiert wurde, gab identische Werte. Die Substanz enthält auch nach scharfem Trocknen im Hochvakuum noch Chloroform.



b) Aus Apo-12,12'-carotindial(C₁₀) (37). 4,5 g (3,7,11-Trimethyl-12-oxo-dodeca-2,4,6,8,10-pentaenyl)-triphenyl-phosphoniumbromid (20) werden in 20 ml abs. Methanol mit 1,35 ml Orthoameisensäure-trimethylester, 0,01 ml 85-proz. Phosphorsäure und 0,6 ml einer 1-proz. Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure in abs. Methanol versetzt und gerührt, bis alles gelöst ist. Nach Stehen über Nacht werden bei -18° innerhalb 10 Min. gleichzeitig eine Lösung von 0,28 g Natrium in 10 ml abs. Methanol und eine Lösung von 0,66 g Apo-12,12'-carotindial(C₁₀) (37) [21] in 5 ml Methylenchlorid zugegeben. Man gibt 150 ml Methylenchlorid zu und rührt noch 3 Std. bei Zimmertemperatur. Nach Filtrieren wird eingedampft und der Rückstand wie unter a) beschrieben mit 1N Schwefelsäure in Aceton/Tetrahydrofuran hydrolysiert. Man erhält 1,9 g Produkt; Absorptionsmaxima (C) 380, 556 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 730, 2300$.

Apo-6,6'-carotindial(C₂₄) (34). 36 g (3-Methyl-6-oxo-hexa-2,4-dienyl)-triphenyl-phosphoniumbromid (17) in 100 ml abs. Methanol werden mit 10 ml Orthoameisensäure-trimethylester sowie einer Lösung von 0,1 g *p*-Toluolsulfonsäure und 0,1 ml 85-proz. Phosphorsäure in 20 ml abs. Methanol versetzt. Nach 18stdg. Stehen bei Zimmertemperatur wird unter Rühren mit 2 ml Pyridin versetzt, worauf 6,5 g Apo-12,12'-carotindial(C₁₀) (37) [21] zugegeben werden. Darauf tropft man eine Natriummethylat-Lösung zu (bereitet aus 1,8 g Natrium und 50 ml abs. Methanol), erwärmt 4 Std. auf 50°, giesst die abgekühlte Lösung auf Eiswasser und extrahiert mit Äther. Nach dem Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen des Ätherextraktes wird in 300 ml Aceton gelöst, mit 10 ml 1N Schwefelsäure versetzt und 30 Min. zum Sieden erhitzt. Man nimmt in Methylenchlorid auf, wäscht neutral, trocknet und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird nach Zusatz von 20 mg Jod in 100 ml Essigsäure-äthylester auf dem Lichtbad 4 Std. gekocht. Die abgekühlte Lösung wird filtriert, die Kristalle werden aus Chloroform unter Zusatz von Essigsäure-äthylester umkristallisiert. Man erhält 5,8 g (41%) violette Nadeln; Smp. 226-227°; Absorptionsmaxima (C) 300, 492, 523 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 660, 3750, 3460$.

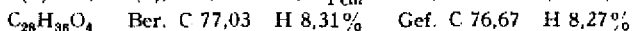
Apo-4,4'-carotindial(C₃₀) (35). 100 g Phosphoniumbromid 18 werden, wie bei der Herstellung des Apo-8,8'-carotindials (33) beschrieben, acetalisiert. Nach der Zugabe des Pyridins (5 ml) werden gleichzeitig eine Natriummethylat-Lösung (bereitet aus 8 g Natrium und 200 ml abs. Methanol) und eine Lösung von 16,4 g Apo-12,12'-carotindial(C₁₀) (37) [21] in 200 ml Methylenchlorid zugegeben. Man erwärmt 4 Std. auf 50°, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Den Methylenchloridextrakt wäscht man mit Wasser neutral, trocknet und dampft ein. Das erhaltene rohe Apo-4,4'-carotindial(C₃₀)-tetramethylacetal [Absorptionsmaxima (P) 293, 343, 357, 440, 465, 496 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 555, 390, 595, 1520, 2040, 1695$] löst man in 400 ml Aceton, versetzt mit 50 ml 1N Schwefelsäure und kocht 45 Min. Nach dem Abkühlen filtriert man vom ausgeschiedenen Apo-4,4'-carotindial(C₃₀) (35) ab (31,5 g). Aus der Mutterlauge können durch Extraktion mit Methylenchlorid, Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen des Extraktes, Isomerisation des Rückstandes in Essigsäure-äthylester in Gegenwart von Jod auf dem Lichtbad weitere 4,8 g 35 erhalten werden (85%). Aus Benzol umkristallisiert erhält man violette Nadeln, Smp. 233-235°, Absorptionsmaxima (C) 329, 520, 552 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 745, 3590, 3050$.

C₃₀H₃₆O₂ Ber. C 84,07 H 8,47% Gef. C 84,03 H 8,46%

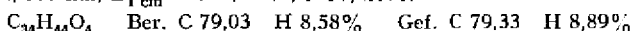
Apo-2,2'-carotindial(C₃₄) (38). Eine Mischung von 14 g (3,7-Dimethyl-10-oxo-deca-2,4,6,8-tetraenyl)-triphenyl-phosphoniumbromid (19), 68 ml abs. Methanol, 4,5 ml Orthoameisensäure-trimethylester, 0,02 g *p*-Toluolsulfonsäure und 0,03 ml 85-proz. Phosphorsäure wird 5 Std. stehen gelassen und dann unter Rühren bei 15 bis 20° innerhalb 15 Min. gleichzeitig mit einer Lösung von 0,94 g Natrium in 30 ml abs. Methanol und mit einer Lösung von 2,2 g Apo-12,12'-carotindial(C₁₀) (37) [21] in 15 ml Methylenchlorid versetzt. Man rührt noch 2 Std. bei Zimmertemperatur, giesst auf Eiswasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Der Methylenchloridextrakt wird eingedampft und der Rückstand in der Wärme in 150 ml Aceton gelöst und mit 7,5 ml 3N Schwefelsäure versetzt. Nach 1stdg. Stehen wird das auskristallisierte Produkt abfiltriert, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Man erhält 4,5 g Produkt mit $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2960$ bei 541 nm. Eine aus Methylenchlorid umkristallisierte Probe schmolz bei 239-240°; Absorptionsmaxima (C) 356, 541 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 760, 3060$. Die Substanz hält beim Trocknen hartnäckig Methylenchlorid zurück.

C₃₄H₄₀O₂, 0,18 CH₂Cl₂ Ber. C 82,77 H 8,20 Cl 2,57% Gef. C 83,04 H 8,30 Cl 2,85%

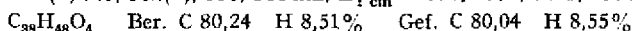
Apo-6,6'-carotindisäure(C_{24})-diäthylester (*Norbixin*-diäthylester, **40**). 17,8 g Apo-8,8'-carotindial(C_{20}) (**33**) und 30 g Diäthoxyphosphinyl-essigsäure-äthylester werden bei 40° in 300 ml Methylchlorid gelöst und bei derselben Temperatur langsam mit einer Lösung von 3,6 g Natrium in 100 ml abs. Äthanol versetzt. Die dunkelrote Lösung wird 4 Std. bei 40° gerührt. Anschliessend wird eingengt und vorsichtig Äthanol zugegeben, wobei das Produkt ausfällt. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol werden 19 g (73%) violette Kristalle vom Smp. 192–193° erhalten; Absorptionsmaxima (C) 290, 450(S), 477, 509 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 600, 2400, 3500, 3240$.



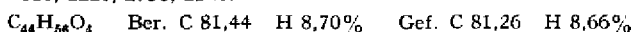
Apo-4,4'-carotindisäure(C_{30})-diäthylester (**41**). 9,82 g Apo-12,12'-carotindial(C_{30}) (**37**) [21] und 44 g 8-Diäthoxyphosphinyl-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (**24**) werden bei 55° in 200 ml abs. Äthanol gelöst und bei derselben Temperatur langsam mit einer Lösung von 3,6 g Natrium in 100 ml abs. Äthanol versetzt. Die Reaktionslösung wird 2 Std. bei 55° gerührt, worauf auf 0° abgekühlt und das Produkt abfiltriert wird. Nach dem Umkristallisieren aus Methylchlorid/Äthanol erhält man 10 g (32%) violette Kristalle vom Smp. 195–197°; Absorptionsmaxima (C) 318, 475, 502, 537 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 715, 2240, 3150, 2670$.



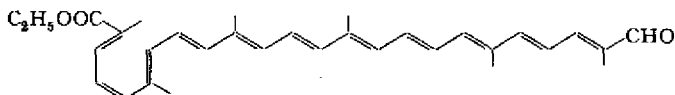
Apo-2,2'-carotindisäure(C_{34})-diäthylester (**42**). 17,6 g Apo-4,4'-carotindial(C_{30}) (**35**) und 20,6 g Diäthoxyphosphinyl-essigsäure-äthylester werden bei 40° in 1,2 l Methylchlorid gelöst und bei derselben Temperatur langsam mit einer Lösung von 2,7 g Natrium in 80 ml abs. Äthanol versetzt. Anschliessend wird 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird vorsichtig mit Benzol versetzt, auf Zimmertemperatur abgekühlt und das Produkt abfiltriert. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Essigester werden 16,5 g (70%) dunkelviolette Kristalle vom Smp. 212–213° erhalten; Absorptionsmaxima (C) 345, 502(S), 530, 566 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 790, 2370, 3125, 2570$.



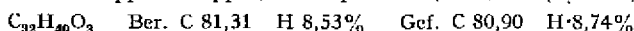
3,3',4,4'-Tetradehydro-16,16'-lycopindisäure(C_{40})-diäthylester (**43**). 14,8 g Apo-8,8'-carotindial(C_{20}) (**33**) und 37 g 8-Diäthoxyphosphinyl-2,6-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säure-äthylester (**24**) werden in 500 ml Methylchlorid gelöst und bei 40° mit einer Lösung von 3,0 g Natrium in 100 ml abs. Äthanol versetzt. Die Lösung wird 16 Std. bei 40° gerührt, worauf zur Trockne eingedampft und das halbkristalline Produkt an Alox III (neutral) gereinigt wird. Nach mehrmaligem Chromatographieren mit Benzol/Methylchlorid 1:1 als Elutionsmittel werden 4,8 g (12%) dunkelviolette Kristalle vom Smp. 215–216° erhalten; Absorptionsmaxima (C) 367, 517(S), 545, 582 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 810, 2220, 2750, 2120$.



Als Nebenprodukt können neben ca. 4 g Ausgangsmaterial **33** 2 g einer rotvioletten Substanz isoliert werden, der auf Grund der Spektren und Daten die Struktur eines *23-Formyl-2,6,10,14,19-pentamethyl-tetracosä-2,4,6,8,10,12,14,16,18,20,22-undecaen-1-säure-äthylesters* zugewiesen wird.



Smp. 198°; Absorptionsmaxima (C) 322, 483(S), 509, 540 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 560, 2200, 2900, 2480$; NMR.: 1,90 und 2,00 ppm, 6,13–7,0 ppm, 9,38 ppm; Massenpiks: 472 (= M), 380 (= M-92), 366 (= M-106).



SUMMARY

β -Apo-carotenals and β -apo-carotenoic acid esters have been prepared by simple procedures. The intermediates of these syntheses have also been used for the preparation of vinylogous series of apo-carotenedials and apo-carotenedioic acid esters. The latter compounds are potential yellow, red and violet food pigments.

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

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *Chimia* 19, 294 (1965).
 [2] P. S. MANCHAND, R. RÜEGG, U. SCHWIETER, P. T. SIDONS & B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.* 1965, 2019.
 [3] F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Schweiz. Pat. 365371 (1962), 376096 (1964), 377334 (1964).
 [4] O. ISLER, W. HUBER, A. RONCO & M. KOFLER, *Helv.* 30, 1911 (1947).
 [5] H. LINDLAR, *Helv.* 35, 446 (1952).
 [6] D. H. WADSWORTH, O. E. SCHUPP, E. J. SEUS & J. A. FORD, *J. org. Chemistry* 30, 680 (1965).
 [7] a) O. ISLER, H. LINDLAR, M. MONTAVON, R. RÜEGG & P. ZELLER, *Helv.* 39, 249 (1956); b) O. ISLER, H. GUTMANN, H. LINDLAR, M. MONTAVON, R. RÜEGG, G. RYSER & P. ZELLER, *Helv.* 39, 463 (1956); c) R. RÜEGG, M. MONTAVON, G. RYSER, G. SAUCY, U. SCHWIETER & O. ISLER, *Helv.* 42, 854 (1959).
 [8] G. WITTIG & U. SCHÖLLKOPF, *Chem. Ber.* 87, 1318 (1954).
 [9] L. HORNER, H. HOFFMANN, W. KLING, H. ERTEL & V. G. TOSCANO, *Chem. Ber.* 95, 581 (1962).
 [10] O. ISLER, W. GÜEX, R. RÜEGG, G. RYSER, G. SAUCY, U. SCHWIETER, M. WALTER & A. WINTERSTEIN, *Helv.* 42, 864 (1959).
 [11] R. RÜEGG, H. LINDLAR, M. MONTAVON, G. SAUCY, S. F. SCHAEREN, U. SCHWIETER & O. ISLER, *Helv.* 42, 847 (1959).
 [12] H. POMMER & W. SARNECKI, *Deutsch. Pat.* 1068709 (1959).
 [13] H. J. BESTMANN & O. KRATZER, *Deutsch. Pat.-Auslegeschrift* 1148542 (1963).
 [14] W. SARNECKI, A. NÜRRENBACH & W. REIF, *Deutsch. Pat.* 1155126 (1963).
 [15] M. YAMAGUSHI, *Bull. chem. Soc. Japan* 30, 979 (1957); 37, 51 (1958).
 [16] R. KUHN & C. GRUNDMANN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 65, 1880 (1932).
 [17] P. KARRER & W. JAFFÉ, *Helv.* 22, 69 (1939).
 [18] P. KARRER & H. KÖNIG, *Helv.* 23, 460 (1940).
 [19] H. H. INHOFFEN, O. ISLER, G. VON DER BEY, G. RASPÉ, P. ZELLER & R. AHRENS, *Liebigs Ann. Chem.* 580, 7 (1953).
 [20] R. AHMAD & B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.* 1953, 3286.
 [21] P. MILDNER & B. C. L. WEEDON, *J. chem. Soc.* 1953, 3294; H. H. INHOFFEN & G. VON DER BEY, *Liebigs Ann. Chem.* 583, 100 (1963).
 [22] G. EWART, D. S. PAYNE, A. L. FORTE & A. P. LANDE, *J. chem. Soc.* 1962, 3984.

43. Synthesen von Bradykinin-Analogen mit D-Aminosäuren (all-D-Bradykinin und all-D-retro-Bradikinin¹⁾ ²⁾

von K. Vogler, P. Lanz, W. Lergler und W. Haefely

(8. X. 65)

Unsere Untersuchungen über all-D-Polypeptide [1] haben wir nun auch auf die Bradykinin-Reihe ausgedehnt und sowohl all-D-Bradykinin³⁾ wie auch all-D-retro-Bradykinin synthetisch gewinnen können. Im folgenden berichten wir über diese

¹⁾ Abgekürzt wird nach den allgemeinen Regeln der Peptid-Chemie, vgl. V. Europ. Peptid-symposium, Pergamon Press, Oxford 1963; Z = Benzyloxycarbonyl, ONB = *p*-Nitrobenzyl-ester usw.

²⁾ Die vorliegenden Resultate wurden auszugsweise am «International Symposium on Hypotensive Polypeptides», 25.–29. 10. 65, Florenz, vorgetragen.

³⁾ Mit ähnlichen biologischen Zielen haben STEWART & WOLLEY [2] die Synthese von all-D-Bradykinin nach MERRIFIELDS Technik [3] als Kurzmitteilung publiziert.