

163. Die Synthese von all-*trans*-Retinylamin und anderen Polyenaminen

von Frank Kienzle

Chemische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

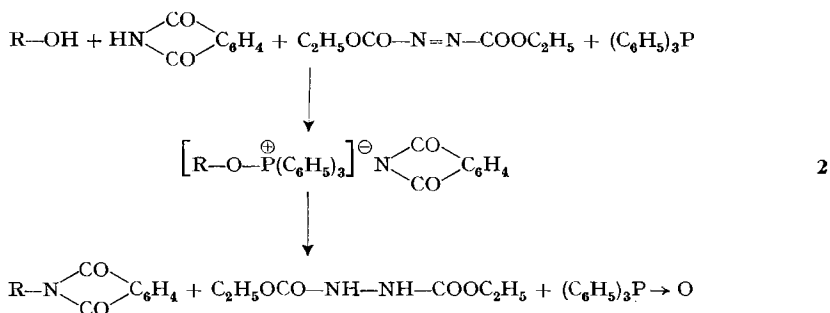
(11. IV. 73)

Summary. The preparation of various polyene phthalimides using the azocarboxylate method is described. The imides are converted into the corresponding amines by reaction with hydrazine. In this way all-*trans*-retinylamine and β -ionylamine have been obtained.

All-*trans*-Retinylamin (**1**), das bis jetzt noch nicht in der Natur aufgefunden wurde, wird verschiedentlich in der Patentliteratur erwähnt [1] [7]. Die nur ungenau beschriebene Verbindung wurde auf Synthesewegen erhalten, die Zweifel an der Identität, insbesondere in stereochemischer Hinsicht, zulassen. Im folgenden soll die Synthese und Charakterisierung von **1** und von anderen Polyenaminen beschrieben werden.

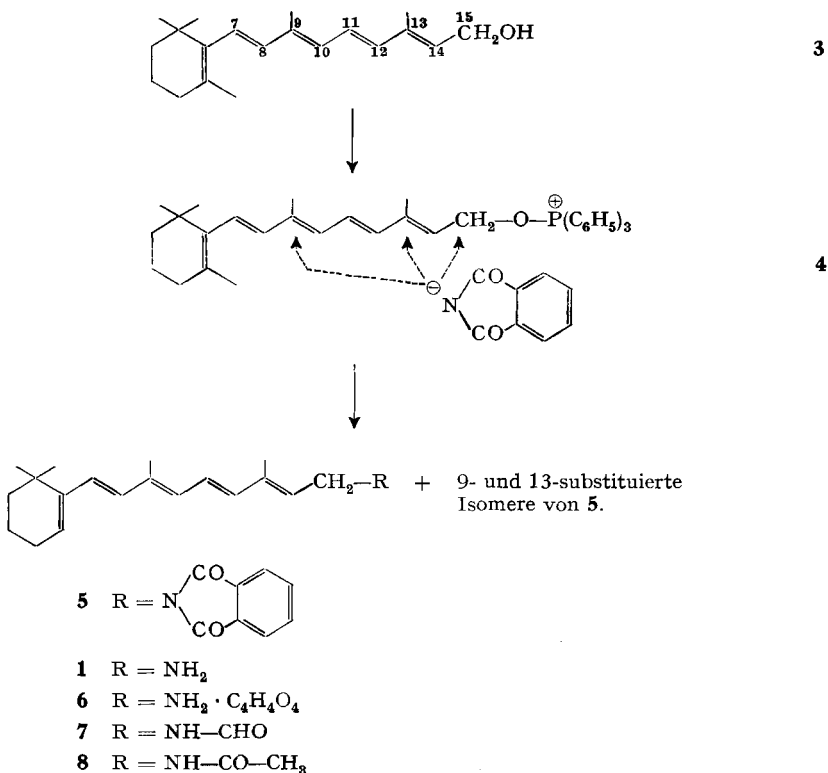
Die gebräuchlichsten Methoden zur Herstellung von unsubstituierten, aliphatischen Aminen, nämlich die Reduktion der entsprechenden Stickstoffverbindung mit höherer Oxydationsstufe, oder die Ammonolyse der entsprechenden Halogenverbindung, sind für die Synthese von Polyenaminen nur beschränkt anwendbar. Einerseits tritt sehr leicht eine Überreduktion zur gesättigten Verbindung auf, andererseits sind Polyenhalogenide sehr unbeständig [2] und geben in Anwesenheit einer Base unter Eliminierung von Halogenwasserstoff höher ungesättigte Polyene.

Kürzlich berichteten nun *Mitsunobu et al.* [3] über ein Verfahren mit dem es gelingt, Alkohole durch Behandeln mit Phthalimid, Diäthylazocarboxylat und Triphenylphosphin in die entsprechende Phthalimidverbindung überzuführen.



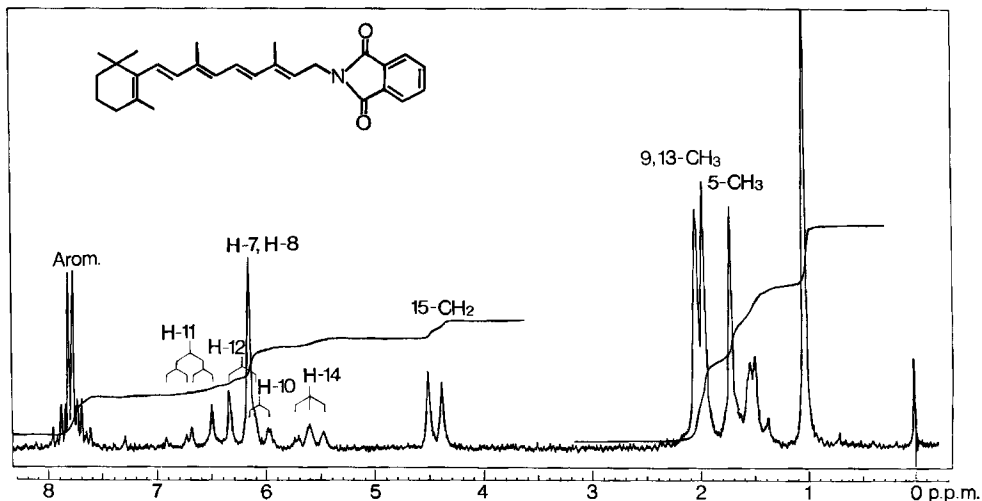
Mit Hilfe dieser milden Reaktion, die wahrscheinlich über ein Phosphoniumsalz **2** verläuft, gelingt es auch, Polyenalkohole in Phthalimidderivate zu verwandeln. So ergibt Vitamin A (**3**) ein Gemisch isomerer Phthalimide, aus dem säulenchromatographisch reines all-*trans*-Retinylphthalimid (**5**) in 23proz. Ausbeute erhalten werden kann. Das Auftreten mehrerer Isomeren findet seine Erklärung in den verschiedenen

Angriffspunkten des Phthalimid-Anions in der Zwischenverbindung **4**. Interessanterweise treten nur die an den C-Atomen 9, 13 und 15 substituierten Verbindungen auf. Die Struktur von **5** ergibt sich aus der Elementaranalyse und den spektralen Daten. So erkennt man im IR.-Spektrum die für ein 5-Ring-Imid charakteristischen [4] starken Banden bei 1776 und 1716 cm^{-1} neben Banden bei 1616 (konjugiertes Polyen), 972 (*trans*-Olefin) und 722 cm^{-1} (*ortho*-disubstituiertes Benzol). Das NMR.-Spektrum (Fig. 1) zeigt für die olefinischen Protonen das für eine all-*trans*-Konfiguration für Vitamin-A-Derivate übliche [5] Resonanzspektrum.

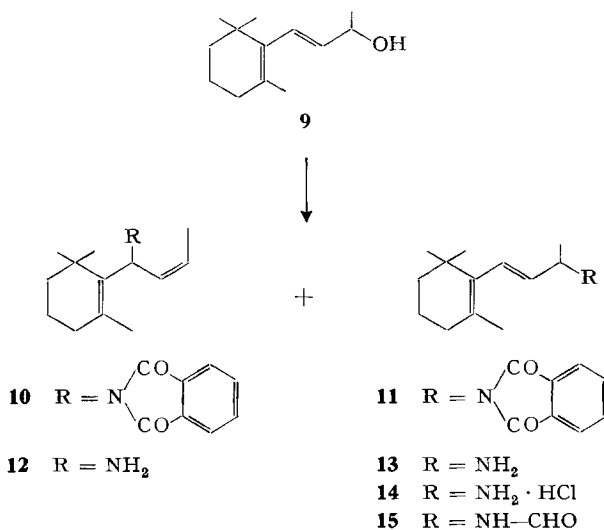


Die Überführung des Phthalimids **5** in all-*trans*-Retinylamin **1** gelingt durch Kochen mit methanolischem Hydrazin in nahezu quantitativer Ausbeute. Das Amin **1** ist ein luft- und säureempfindliches Öl, das durch sein festes Fumarat **6** und durch Umwandlung in das Formamid **7** und das Acetamid **8** weiter charakterisiert wurde.

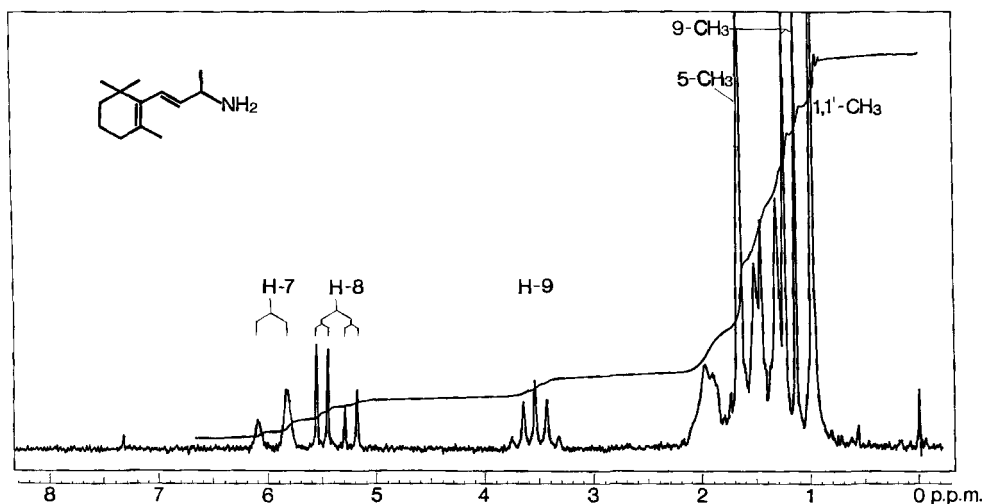
Auch andere Polyenamine können mit dieser Methode hergestellt werden. So wird aus β -Jonol **9** ein Gemisch der beiden Phthalimide **10** und **11** erhalten. Das kristalline Phthalimid **10** kann leicht vom öligen Imid **11** abgetrennt werden und gibt mit Hydrazin das Amin **12**. Auf dieselbe Weise erhält man aus **11** das Amin **13**. Letzteres bildet ein festes Hydrochlorid **14** und kann daher von wenig vorhandenem **12** abgetrennt werden, dessen Hydrochlorid nicht kristallisiert. Die Strukturen der Verbindungen **10**, **12** und **13** wurden durch analytische und spektrale Daten (vgl. den exp.

Fig. 1. 60-MHz-NMR.-Spektrum von **5** in CDCl_3

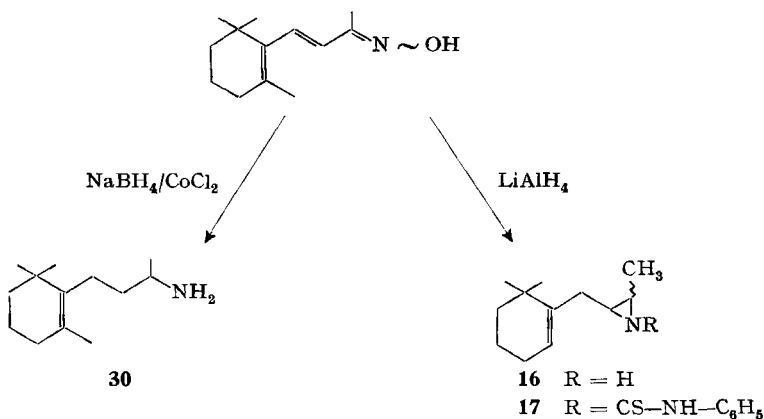
Teil) bewiesen. Kochen von **13** mit Äthylformiat gibt in fast quantitativer Ausbeute das Formamid **15**.



β -Jonylamin **13** wird in der Patentliteratur erwähnt [6], und zwar wurde es durch Reduktion des β -Jonon-oxims mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten. Der Strukturbeweis stützte sich dabei einzig auf eine Equivalentgewichtbestimmung (Theorie: 193; gefunden: 209!). Wir haben diesen Versuch nach den angegebenen Vorschriften und auch mit Variationen der Reaktionsbedingungen wiederholt und folgende Resultate erhalten: Die Reduktion von β -Jonon-oxim mit Lithiumaluminiumhydrid bei 60° , Raumtemperatur oder 0° gibt höchstens Spuren des ungesättigten Amins **13**. Als Hauptprodukt entsteht das feste Aziridin **16**. Dasselbe Ergebnis wird mit Alu-


 Fig. 2. 60-MHz-NMR.-Spektrum von **13** in CDCl_3

miniumhydrid erzielt. Mit Natriumborhydrid reagiert das Oxim nicht; gibt man zu dem Reaktionsgemisch jedoch etwas Kobaltchlorid, so wird das Oxim zum gesättigten Amin **30** reduziert.

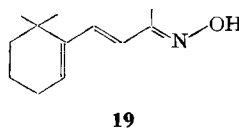
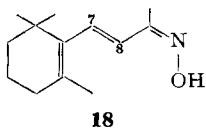


Die Struktur von **16** wurde durch Elementaranalyse, Massenspektrometrie (m/e 193) und durch NMR.-Spektroskopie bewiesen. Ein Molekulargewicht von 193 würde auch auf das isomere ungesättigte Amin **13** zutreffen, jedoch zeigte das NMR.-Spektrum keine olefinischen Protonen. Dünnschichtchromatographisch und in ihrem Verhalten gegenüber Ninhydrin traten auch deutliche Unterschiede zwischen den beiden Verbindungen auf¹⁾. Die Stereochemie der Methylgruppe am Aziridinring, die als Dublett im NMR.-Spektrum sichtbar ist, konnte nicht sichergestellt werden. Das Aziridin **16** ist jedoch eine einheitliche Verbindung und kein Gemisch der möglichen *cis*- und *trans*-Isomeren. Die Struktur von **16** wurde weiter erhärtet durch Umwand-

¹⁾ Mit Ninhydrin gibt **16** langsam eine gelbe, **13** schnell eine violette Färbung.

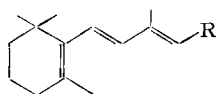
lung in den Thioharnstoff **17**, der die erwarteten analytischen und spektralen Daten aufwies.

In diesem Zusammenhang wurde auch das nur ungenau beschriebene [6] β -Jononoxim näher untersucht. Die Verbindung bildet sich in quantitativer Ausbeute aus β -Jonon und Hydroxylamin und besteht aus einem Gemisch der beiden *syn*- und *anti*-Isomeren **18** und **19**. Durch Chromatographie können beide Verbindungen rein erhalten werden, wobei **18** kristallin, **19** als farbloses Öl isoliert wird.



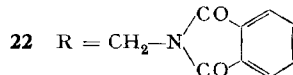
Die Zuordnung der Strukturen erfolgte aufgrund der NMR.-Spektren: Das *syn*-Oxim **18** zeigte ein Dublett bei 6,98 ppm (Zentrum), das dem olefinischen Proton an C(8) zugesprochen werden kann, während die *anti*-Verbindung **19** ein Dublett bei 6,12 ppm aufweist. Dies ist im Einklang mit der Tatsache, dass die Signale für Protonen in α -Stellung zur Oximfunktion für *syn*-Isomere bei tieferem Feld liegen als diejenigen der entsprechenden *anti*-Verbindung [8].

Das Amin **23** erhielten wir auf zwei Wegen. Einerseits wurde ausgehend von dem Nitril **20** in bekannter Weise [2] der Alkohol **21** synthetisiert²⁾, der dann mittels der Azocarboxylatmethode zum Phthalimid **22** umgewandelt wurde. Durch Behandeln mit Hydrazinhydrat wurde daraus das Amin **23** erhalten. Andererseits wurde das Amin auch direkt durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion des Nitrils **20**, allerdings nur in niedriger Ausbeute, synthetisiert. Bei der Hydrid-Reduktion des Nitrils entsteht das Amin **23** aber nur dann, wenn man bei tieferer Temperatur (0°) arbeitet. Führt man die Reduktion wie in [7] [9] angegeben bei höherer Temperatur aus, so erhält man lediglich weiter reduzierte Produkte. Da das Amin nicht näher charakterisiert worden war [7], bestehen berechtigte Zweifel an der Identität des beschriebenen Produktes, vor allem was die Stereochemie anbetrifft²⁾. Die Strukturen von **22** und **23** ergeben sich aus den analytischen und spektralen Daten. Das Amin **23** wurde durch Überführung in das Formamid **29** weiter charakterisiert.



20 R = CN

21 R = CH₂OH



23 R = CH₂NH₂

29 R = CH₂NH-CHO

Zur Synthese des Amins **24** wurde der bekannte [2] Aldehyd **25** zum Alkohol **26** reduziert. Mittels der Azocarboxylat-Methode erhielten wir daraus das Phthalimid

²⁾ Das Nitril wird gewöhnlich als ein 5:1-Gemisch der 9-*trans*- und 9-*cis*-Verbindung erhalten, die nicht getrennt werden können. Demzufolge ist auch der Alkohol **22** ein Gemisch; das 9-*trans*-Phthalimid **23** hingegen wird durch Kristallisation leicht von vorhandenem 9-*cis*-Isomeren abgetrennt.

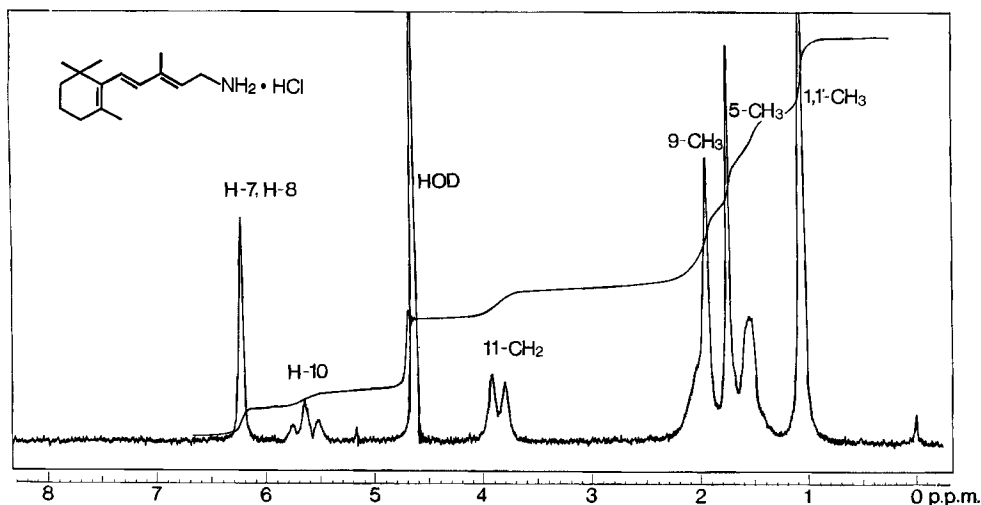
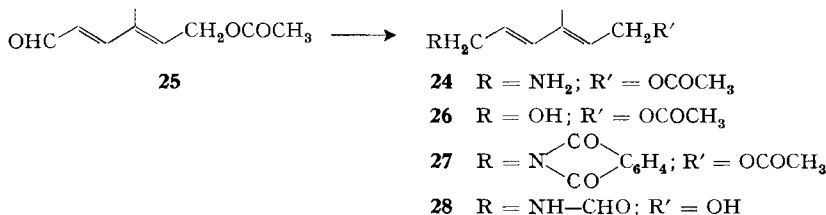


Fig. 3. 60-MHz-NMR.-Spektrum von **23** (als Hydrochlorid) in D_2O

27, aus dem wie üblich das Amin **24** freigesetzt wurde. Ein Fumarat, und die Umwandlung in das Formamid **28** dienen zur weiteren Charakterisierung dieses Amins.



Für die Aufnahme und Diskussion der Spektren sowie für die Ausführung der Mikroanalysen danke ich unseren physikalischen Abteilungen. Herrn *R. Minder* danke ich für seine wertvolle experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Schmelzpunkte wurden in einem Schmelzpunktapparat nach *Tottoli* bestimmt und sind unkorrigiert. Für die Dünnschichtchromatographie dienten DC.-Fertigplatten Kieselgel F_{254} (*Merck*); für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (*Merck*) verwendet. Eindampfungen wurden im Rotationsverdampfer bei 40–45° im Vakuum vorgenommen; Trocknung der Extraktionslösungen erfolgte mit Na_2SO_4 (*Merck*).

N-all-trans-Retinyolphthalimid (5). Zu einer Lösung von 70,5 g *all-trans*-Retinylalkohol, 65,5 g Triphenylphosphin und 37,5 g Phthalimid in 1400 ml CCl_4 wurden im Laufe von 30 Min. 45,0 g Diäthylazodicarboxylat unter Rühren und Kühlen (Eisbad) getropft. Anschliessend wurde 1 Std. bei Raumtemp. gerührt und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in 500 ml Benzol aufgenommen und das dabei auskristallisierende Diäthylhydrazocarboxylat abfiltriert. Das wieder eingedampfte Filtrat wurde mit Äther behandelt und das ungelöste Triphenylphosphin-oxid abgetrennt. Das Filtrat wurde eingedampft und die benzolische Lösung des Rückstandes an einer 900 g Kieselgel enthaltenden Säule chromatographiert. Dabei wurden 23,5 g von reinem, schwach gelbem Phthalimid **5**, Smp. 106–108° (aus Hexan) erhalten. Die etwas schneller laufenden isomeren Phthalimide (vgl. den theor. Teil) konnten nicht getrennt werden, ihre Anwesenheit

wurde lediglich durch NMR.-Spektroskopie festgestellt. IR. (KBr): 1716, 1380, 722 cm^{-1} (starke Absorptionen), 1776, 1610, 1320, 972 cm^{-1} (mittlere bis schwache Absorptionen).

$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ (415,58) Ber. C 80,93 H 8,00 N 3,37% Gef. C 80,97 H 8,08 N 3,32%

all-trans-Retinyllamin (**1**). Das Phthalimid **5** (21,6 g) wurde in 300 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 8 ml $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 2 Std. lang unter Rückfluss gekocht (Stickstoffatmosphäre). Nach Abkühlen auf 0° wurden 100 ml 2N Salzsäure zugetropft und das ausgefallene Phthalhydrazid abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 2 l Wasser verdünnt und 2mal mit Äther gewaschen. Die wässrige Phase wurde dann mit 100 ml konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und 2mal mit Äther extrahiert. Die mit Wasser gewaschene Ätherphase wurde getrocknet und eingedampft, wobei das säure- und luftempfindliche Amin **1** als gelbes Öl zurückblieb (13,4 g, 90,5%).

Zur Herstellung des Fumarates **6** wurden 4,27 g desamins **1** in 20 ml Äthanol gelöst und unter Rühren zu einer Lösung von 1,74 g Fumarsäure in 100 ml Äthanol gegossen. Nach Abkühlen auf 0° wurden 4,57 g des Fumarates **6** abfiltriert, das als Hemihydrat, Smp. 154–157°, kristallisierte. Unter Argon ist **6** lange haltbar; an der Luft zersetzt es sich rasch. IR. (KBr): 3450–2680 cm^{-1} (breite, mittelstarke Absorption), 1685, 1635 und 1600 cm^{-1} (alle mittelstark), 1574, 1376, 1363 cm^{-1} (alle stark), 966, 675, 645 cm^{-1} (mittel bis schwach).

$\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_4 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ (410,55) Ber. C 70,21 H 8,84 N 3,41% Gef. C 70,70 H 8,84 N 3,41%

N-all-trans-Retinyllacetamid (**8**). Das Amin **1** (4 g) wurde in 20 ml Pyridin gelöst, 4 ml Essigsäureanhydrid zugegeben und die Lösung 2 Std. in einem verschlossenen Gefäß bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wurde auf Eis gegossen und 2mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Hexan. Das hellgelbe Acetamid **8** (3,8 g, 78,5%) schmilzt bei 127–129°. IR. (KBr): Starke Banden bei 3305, 1650, 1558, 972 cm^{-1} ; mittlere Absorptionen bei 1365, 1288, 1218, 740 cm^{-1} .

$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}$ (327,51) Ber. C 80,86 H 10,16 N 4,28% Gef. C 80,13 H 10,14 N 4,18%

N-all-trans-Retinyllformamid (**7**). Die Lösung von 4,5 g **1** in 45 ml Äthylformiat wurde über Nacht unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen der Lösung wurde der Rückstand in Äther aufgenommen und einmal mit Wasser, dann mit kalter 1N HCl, dann mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, und schliesslich mit Wasser gewaschen. Die Ätherlösung wurde getrocknet und eingedampft. Durch Zerreiben des Rückstandes (5,2 g) mit Äther/Hexan wurden 3,69 g (73%) Formamid **7** als Hemihydrat, Smp. 79–81°, erhalten.

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ON} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ (322,49) Ber. 78,21 H 10,00 N 4,34% Gef. C 78,61 H 9,82 N 4,22%

N-[7-(2,6,6-Trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2-trans-butenyl]phthalimid (**11**). In derselben Weise, wie für die Synthese von **5** beschrieben, wurden aus 47,5 g β -Jonol 9,4 g des Phthalimids **11**, Smp. 115°, erhalten. Zur Analyse wurde aus Äther/Hexan umkristallisiert. Das farblose Phthalimid schmilzt bei 116–117°. IR. (KBr): Banden bei 1774, 1719, 1075, 1060, 970, 900, 734, 722 cm^{-1} .

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (323,44) Ber. C 77,99 H 7,79 N 4,33% Gef. C 78,05 H 7,76 N 4,23%

β -Jonyllamin Hydrochlorid (**14**). Die Mutterlauge von **11** gab nach dem Eindampfen ein Öl (46 g). Dieses wurde in 450 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 15 g $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen und Filtration wurde die eingedampfte Lösung mit 400 ml Wasser versetzt. Unter Eiskühlung wurden langsam 70 ml konz. Salzsäure zugegeben und mit Äther extrahiert. Die salzsaure Phase wurde vorsichtig mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Abdampfen des getrockneten Äthers ergab 19,1 g rohes Amin **13**, das in 1500 ml Äther gelöst und mit 35 ml 10proz. methanolischer Salzsäure versetzt wurde. Nach 2stdg. Rühren bei 0° wurden 12,3 g reines Hydrochlorid **14**, Smp. 201–202° (Zers.), abfiltriert. IR. (KBr): Breite Bande bei 2940–2606 cm^{-1} , weitere Banden bei 1658, 1600, 1200, 1105, 981 cm^{-1} . Figur 2 zeigt das NMR.-Spektrum von **8**.

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N} \cdot \text{HCl}$ Ber. C 67,95 H 10,53 N 6,10 Cl 15,43%
(229,79) Gef. „ 67,64 „ 10,36 „ 5,96 „ 15,53%

2,6,6-Trimethyl- α -(trans-propenyl)-1-cyclohexen-1-methylamin (**12**). Das Phthalimid **11** wurde wie für die Herstellung von **1** behandelt. Es gelang nicht aus dem Amin **12**, Sdp. 57–58°/0,15 Torr,

mit methanolischer Salzsäure ein festes Hydrochlorid herzustellen. IR. (flüssig): Banden bei 3392, 3308, 1654, 970 cm^{-1} .

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}$ (193,33) Ber. C 80,77 H 11,99 N 7,24% Gef. C 80,59 H 11,93 N 7,41%

N-(β -Jonyl)-formamid (15). 6 g vom Hydrochlorid **14** wurden 10 Min. lang mit 200 ml 5proz. NaHCO_3 -Lösung und 200 ml Äther geschüttelt. Nach Eindampfen der organischen Phase blieben 4,9 g Amin **13** zurück, das unter Argonatmosphäre mit 50 ml Äthylformiat 20 Std. lang gekocht wurde. Nach Abdampfen wurde der Rückstand in Äther gelöst und mit 1N Salzsäure und mit Wasser gewaschen. Die getrocknete Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand in einem Kugelrohr im Hochvakuum destilliert (Heizbadtemp. 180°; Druck 0,008 mm). Ausbeute: 5,3 g farbloses Formamid **15**. IR. (flüssig): Starke Absorptionen bei 3300, 1670, 1540, 1385, 970 cm^{-1} ; schwächere Banden bei 1455, 1360, 1240, 1155 cm^{-1} .

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}$ (221,34) Ber. C 75,97 H 10,47 N 6,33% Gef. C 75,89 H 10,51 N 6,15%

4-(2,6,6-Trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-3-buten-2-on (*E*)-Oxim (**19**) und (*Z*)-Oxim (**18**). Ein Gemisch von 19,2 g β -Jonon, 100 ml Äthanol, 10 ml Pyridin und 8 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ wurde 30 Min. lang unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde auf Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Eindampfen der Ätherlösung gab 21 g eines 1:1-Gemisches der beiden Oxime **18** und **19** (DC., Laufmittel Benzol/Äthylacetat 9:1). Die beiden Oxime besitzen niedrigere Rf-Werte als β -Jonon, wobei das *syn*-Oxim **18** polarer als das *anti*-Isomere **19** ist. Durch Säulenchromatographie konnten beide Oxime rein erhalten werden. Das Oxim **19** ist ein farbloses Öl, das nicht kristallisierte. Das Oxim **18** ist kristallin (aus Hexan) und schmilzt bei 86–88°. Erhitzt man reines **18** oder **19** wenige Min. auf 100°, so erhält man ein 1:1-Gemisch beider Isomeren. IR. (KBr) von **18**: Banden bei 3238, 3108, 1602, 1300 (stark), 1020, 973, 945 (sehr stark), 875, 750, 698 cm^{-1} . IR. (flüssig) von **19**: Banden bei 3260, 3200, 1624, 1310 (mittel), 1028, 974 (sehr stark), 832 cm^{-1} .

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}$	Ber.	C 75,32	H 10,21	N 6,76%
(207,32)	Gef. 19	„ 75,29	„ 10,20	„ 6,57%
	Gef. 18	„ 75,38	„ 10,33	„ 6,58%

2-Methyl-3-[(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-methyl]aziridin (**16**). – a) LiAlH_4 -Reduktion. Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Suspension von 34,5 g LiAlH_4 in 900 ml absolutem Äther bei –30° im Laufe von 45 Min. eine Lösung von 90 g β -Jononoxim (Gemisch von **18** und **19**) in 900 ml abs. Dioxan getropft. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Raumtemp. gebracht und der Äther abdestilliert, bis eine Kolbentemp. von 60° erreicht worden war. Es wurde 4 Std. bei 60° gerührt, abgekühlt und das überschüssige Hydrid durch vorsichtiges Zutropfen von 150 ml Äthylacetat zersetzt. Nach Zugabe von 200 ml gesättigter NaCl -Lösung wurde das Gemisch filtriert, das Filtrat mit 1000 ml Äther verdünnt und mit 2N Salzsäure extrahiert. Die mit Äther gewaschene salzsaure Phase wurde mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und ausgeäthert. Nach Eindampfen des Ätherextraktes und Destillation des Rückstandes im Hochvakuum wurden 32 g (39%) rohes **16**, Sdp. 82–90°/0,3 Torr, erhalten, das beim Erkalten kristallisierte. Umkristallisation aus Hexan gab reines **16**, Smp. 62–63°. IR. (KBr): Banden bei 3190, 1360, 1295, 1075, 1000, 840, 825, 750 cm^{-1} .

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}$ (193,33) Ber. C 80,77 H 11,99 N 7,24% Gef. C 80,95 H 11,84 N 7,15%

b) AlH_3 -Reduktion. Zu 3,8 g LiAlH_4 in 150 ml absolutem THF wurden unter Kühlen im Laufe von 10 Min. 2,67 ml 100proz. H_2SO_4 zutropft, und nach 1 Std. 10,35 g β -Jononoxim in 30 ml THF. Nach 30 Min. Kochen unter Rückfluss wurden unter Kühlen vorsichtig 50 ml THF/Wasser 1:1 zugegeben, dann mit 500 ml Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde ihrerseits mit 2N Salzsäure extrahiert, das salzsaure Extrakt mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Die getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen 7,7 g teilweise kristallisiertes **16**, das durch Umkristallisation aus Hexan 3,31 g (34,5%) reines **16**, Smp. 61–62°, gab. In der Mutterlauge konnte kein ungesättigtes Amin **13** nachgewiesen werden (NMR.).

2-Methyl-3-[(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-methyl]aziridin-1-carbothioanilid (**17**). Das Aziridin **16** (4 g) wurde in 2,8 g Phenylisothiocyanat gelöst (exotherm). Nach 5 Min. wurden 50 ml Hexan zugegeben, wobei das Thioanilid **17** auskristallisierte. Es wurde abfiltriert und mit Hexan gewaschen. Die rohe Verbindung (5,5 g, Smp. 106–108°) wurde aus Äthanol/Hexan umkristalli-

siert: 3,4 g reines **17**, Smp. 112–113°. IR. (KBr): Banden bei 3166, 1595, 1589, 1494, 1522, 764, 717, 698 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{S}$ (327,51) Ber. C 73,35 H 8,31 N 8,55% Gef. C 73,01 H 8,57 N 8,34%

Dihydro- β -Jonylamin (30). Zu einer Lösung von 10,35 g β -Jonon-oxim und 23,8 g $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in 300 ml CH_3OH wurden im Laufe von 45 Min. 19 g NaBH_4 in kleinen Portionen zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemp. wurden 200 ml 2N Salzsäure zugegeben, und die klare Lösung zur Hälfte eingedampft. Dann wurden 200 ml Wasser zugegeben, die Lösung 2mal mit Äther gewaschen, und die saure Phase mit wässrigem Ammoniak alkalisch gestellt, mit Äther extrahiert und die getrocknete Ätherlösung eingedampft. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert und gab 4,3 g reines **30**, Sdp. $0,15$ 58–60°/0,15 Torr, *m/e* 195. Hydrochlorid Smp. 215–216° (Lit. [6], 219–219,5°).

N-[all-trans-3-Methyl-5-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4-pentadienyl]-phthalimid (22). Das Phthalimid **22** wurde nach dem gleichen Verfahren wie das Phthalimid **5** hergestellt. Ausgehend von 30 g Alkohol **21** wurden 20,3 g festes **22**, Smp. 112–114°, erhalten. IR. (KBr): Banden bei 1768, 1714 (stark), 1616, 1600, 1105, 1085, 970, 952, 718 cm^{-1} .

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (349,48) Ber. C 79,05 H 7,79 N 4,01% Gef. C 79,02 H 7,81 N 3,93%

all-trans-3-Methyl-5-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4-pentadienylamin (23). – a) *Aus dem Phthalimid 22*. Eine Lösung von 20 g des Phthalimids **22** wurde mit 7 ml $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ behandelt, wie für die Herstellung von **1**. Dabei wurden 12 g des Amins **23** als ein leicht gefärbtes Öl erhalten, das durch sein festes Fumarat (Herstellung wie bei **1**), Smp. 190–192°, charakterisiert wurde. IR. (KBr): Breite Bande bei 3000 mit Schulter bei 2640, weitere Banden bei 1709, 1641, 1624, 1532, 1393, 968 cm^{-1} . Das NMR.-Spektrum von **23** ist in Fig. 3 abgebildet.

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ (335,44) Ber. C 68,03 H 8,71 N 4,18% Gef. C 67,83 H 8,69 N 3,99%

b) *Durch Reduktion des Nitrils 20*. Zu einer Lösung von 7,5 g des Nitrils **20** in 75 ml absolutem Äther wurde unter Argonatmosphäre bei 0° im Laufe von 30 Min. eine Lösung von 1,14 g LiAlH_4 in 25 ml Äther getropft. Nach weiteren 30 Min. bei 0° wurden vorsichtig 20 ml Äthylacetat und 50 ml ges. NH_4Cl -Lösung zugegeben. Nach Filtration und Zugabe von mehr Wasser wurde die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Eine gekoppelte GC-MS-Analyse des rohen Amins (7,9 g) zeigte, dass es sich um ein Gemisch von 5% Ausgangsmaterial, 50% des am C(9) *trans*-substituierten und 15% des am C(9) *cis*-substituierten Amins **23**, und 30% anderer (u. a. höher gesättigter) Produkte handelte. Durch Behandeln mit äthanolischer Fumarsäurelösung konnte daraus ein Fumarat isoliert werden, das in allen physikalischen Daten mit dem unter a) isolierten übereinstimmte.

N-[all-trans-3-Methyl-5-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4-pentadienyl]formamid (29). Eine Lösung von 12 g Amin **23** in 120 ml Äthylformiat wurde 16 Std. lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Eindampfen und chromatographischen Reinigen an Kieselgel wurden 11 g Formamid **29** als ein dickes Öl erhalten. IR. (flüssig): Starke Absorptionen bei 3278, 1660, 1541, 1016, 978 cm^{-1} . Schwächere Banden bei 1385, 1305, 1244, 1078 cm^{-1} .

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}$ (247,38) Ber. C 77,68 H 10,19 N 5,66% Gef. C 76,46 H 9,98 N 5,18%

3-Methyl-6-phthalimido-2,4-hexadienyl-acetat (27). Zu einer Lösung von 84 g des Aldehyds **25** in 400 ml Äthanol wurden unter Rühren bei 0° 5 g NaBH_4 portionsweise zugegeben. Nach 90 Min. wurde auf Wasser gegossen und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es blieben 70 g rohes **26** zurück, das wie für die Herstellung von **5** beschrieben wurde, in das Phthalimid **27** übergeführt wurde. Ausbeute an reinem **27**: 63%, Smp. 96–97° (aus CH_3OH). IR. (KBr): Banden bei 1774, 1741, 1711, 1636, 1603, 1236, 1224, 1105, 981, 954, 856, 727 cm^{-1} .

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (299,33) Ber. C 68,22 H 5,72 N 4,68% Gef. C 68,13 H 5,79 N 4,55%

all-trans-6-Amino-3-methyl-2,4-hexadienyl-acetat (24). Eine Lösung von 50 g Phthalimid **27** in 700 ml Methanol und 33 ml $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ wurde 2 Std. lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der in 500 ml Wasser gelöste Rückstand wurde 2 Tage lang mit Äther kontinuierlich extrahiert. Nach Eindampfen des Extraktes wurden 21 g des Amins **24** erhalten, das aus Äthylacetat umkristallisiert wurde, Smp. 72–74°. IR. (KBr): Banden bei 3336, 3078, 1620, 1565, 1025, 968 cm^{-1} .

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$ (127,19) Ber. C 66,11 H 10,30 N 11,01% Gef. C 65,33 H 9,97 N 10,69%

Das Fumarat wurde wie üblich hergestellt, Smp. 140–142°.

$C_7H_{13}NO \cdot C_4H_4O_4$ Ber. C 54,31 H 7,04 N 5,76% Gef. C 53,95 H 7,03 N 5,69%

N-all-trans-4-Methyl-6-hydroxy-2,4-hexadienylformamid (28). Eine Lösung von 17 g Amin 24 in 170 ml Äthylformiat wurde 4 Std. lang unter Rückfluss gekocht und dann eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Laufmittel Äthylacetat). Das reine Formamid (11,2 g) kristallisierte nicht. IR. (flüssig): Starke Banden bei 3294, 1666, 1533, 968 cm^{-1} .

$C_8H_{13}NO_2$ (155,19) Ber. C 61,92 H 8,44 N 9,03% Gef. C 61,65 H 8,13 N 9,00%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. C. Klein, US Patent Nr. 2819309 (Chem. Abstr. 52, 10191 (1958)).
- [2] H. Mayer & O. Isler, in «Carotenoids», O. Isler, Editor, Birkhäuser Verlag Basel, 1971.
- [3] O. Mitsunobu, M. Wada & T. Sano, J. Amer. chem. Soc. 94, 679 (1972).
- [4] L. J. Bellamy, «Advances in Infrared Group Frequencies», Methuen & Co. Ltd., 1968.
- [5] W. Vetter, G. Englert, N. Rigassi & U. Schwieler, in «Carotenoids», O. Isler, Editor, Birkhäuser Verlag Basel, 1971.
- [6] T. Kralt & J. van Dijk, US Patent Nr. 3046280 (Chem. Abstr. 58, 4606 (1963)).
- [7] L. Weisler, US Patent Nr. 2583194 (Chem. Abstr. 46, 9604 (1952)).
- [8] W. D. Philips, Ann. N.Y. Acad. Sci. 70, 817 (1958); E. Lustig, J. phys. Chemistry 65, 491 (1961); B. Unterhalt, Arch. Pharmaz. 301, 573 (1968).
- [9] H. O. Huisman, A. Smit, S. Vromen & L. G. M. Fisscher, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 71, 899 (1952).

164. Untersuchungen über eine Carbonyl-Olefinierung mit α -metallierten Isocyaniden. Die Synthese von β -Carotin und anderen Polyenen

von Frank Kienzle

Chemische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

(11. IV. 73)

Summary. The synthesis of various polyene isocyanides, e.g. β -ionyl isocyanide and all-trans-retinyl isocyanide is reported. Their use in carbonyl-olefination was investigated and compared with the Wittig reaction. β -Carotene was obtained from all-trans-retinal and all-trans-retinyl isocyanide in good yield.

Trotz der Einführung der Wittig- und Horner-Reaktionen, die seit ihrer Entdeckung in unzähligen Olefinsynthesen mit Erfolg eingesetzt wurden [1], besteht nach wie vor ein Bedarf an neuen Methoden, die eine stellungsspezifische Umwandlung von Carbonylverbindungen in Olefine ermöglichen. Kürzlich berichteten Schöllkopf & Gerhart [2] über die Bildung von Olefinen beim Umsatz von α -metallierten Isocyaniden (1) mit Aldehyden und Ketonen. Die dabei intermediär auftretenden metallierten Oxazoline (2) zerfallen thermisch zu Olefinen und Metallcyanaten, können aber auch mit Protonen abgefangen werden, wobei sich Oxazoline (3) bilden [3].

Da diese neue Olefinierungsmethode nur mit wenigen Beispielen belegt worden war, schien es von Interesse, ihre Anwendbarkeit und ihren sterischen Verlauf in der Polyensynthese näher zu untersuchen.