

REFERENCES

- [1] J. B. Stothers, 'Carbon-13 NMR Spectroscopy', Academic Press 1972.
[2] See e.g. G. E. Maciel in 'Topics in Carbon-13 NMR Spectroscopy' (Ed. G. C. Levy) 1, 53 (1974).
[3] G. S. Poindexter & P. J. Kropp, J. org. Chemistry 41, 1215 (1976); see also D. G. Morris & A. M. Murray, J. chem. Soc. Perkin II 1975, 539; 1976, 1579; F. C. Brown & D. G. Morris, J. chem. Soc. Perkin II 1977, 125.
[4] G. E. Maciel & H. C. Dorn, J. Amer. chem. Soc. 93, 1268 (1971); H. Duddeck & P. Wolff, Org. magn. Res. 9, 528 (1977); see also W. Adcock & Thong-Chak Khor, Tetrahedron Letters 1977, 3769; W. Küchling, W. Adcock, Thong-Chak Khor & D. Doddrell, J. org. Chemistry 41, 2055 (1976).
[5] T. Pehk, E. Lippmaa, V. V. Sevostjanova, M. M. Krayushkin & A. I. Tarasova, Org. magn. Res. 3, 783 (1971); G. E. Maciel, H. C. Dorn, R. L. Greene, W. A. Kleschick, M. R. Peterson jr. & G. H. Wahl jr., Org. magn. Res. 6, 178 (1974); see also H. Duddeck & P. Wolff, Org. magn. Res. 8, 593 (1976); H. Duddeck & H. Klein, Tetrahedron 33, 1971 (1977).
[6] J. R. Wiseman & H. O. Krabbenhoft, J. org. Chemistry 42, 2240 (1977).
[7] H. Beierbeck & J. K. Saunders, Can. J. Chemistry 55, 3161 (1977).
[8] D. G. Morris & A. M. Murray, J. chem. Soc. Perkin II 1975, 734.
[9] C. A. Grob & M. G. Schlageter, Helv. 59, 264 (1976).
[10] C. A. Grob, Angew. Chem. 88, 621 (1976); Int. Ed. 15, 569 (1976).
[11] C. A. Grob, K. Kostka & F. Kuhnen, Helv. 53, 608 (1970).
[12] G. L. Nelson & E. A. Williams in 'Progress in Physical Organic Chemistry' (Ed. R. W. Taft) 12, 229 (1976).
[13] E. L. Eliel & F. W. Vierhapper, J. org. Chemistry 41, 199 (1976).
[14] D. J. Hart & W. T. Ford, J. org. Chemistry 39, 363 (1974); F. J. Weigert & J. D. Roberts, Inorg. Chemistry 12, 313 (1973).
[15] S. Berger & J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. 96, 6757 (1974).
[16] L. A. Valckx, F. A. M. Borremans & M. J. O. Anteunis, Bull. Soc. chim. Belges 86, 799 (1977).
[17] R. B. Wetzel & G. L. Kenyon, Chem. Commun. 1973, 287.
[18] H. J. Schneider & V. Hoppen, Tetrahedron Letters 1974, 579.
[19] J. B. Lambert, D. A. Netzel, Hsiang-nin Sun & K. K. Lilianstrom, J. Amer. chem. Soc. 98, 3778 (1976).
[20] E. L. Eliel, W. F. Bailey, L. D. Kopp, R. L. Willer, D. M. Grant, R. Bertrand, K. A. Christensen, D. K. Dalling, M. W. Duch, E. Wenkert, F. M. Schell & D. W. Cochran, J. Amer. chem. Soc. 97, 322 (1975).
[21] W. Küchling, M. Marriott, W. Adcock & D. Doddrell, J. org. Chemistry 41, 1671 (1976).
[22] I. Morishima, K. Yoshikawa, K. Okada, T. Yonezawa & K. Goto, J. Amer. chem. Soc. 95, 165 (1973).
[23] W. Fischer & C. A. Grob, unpublished observation.
[24] W. Fischer & C. A. Grob, Helv. 61, 1588 (1978).
[25] C. A. Grob & M. G. Schlageter, Helv. 60, 1884 (1977).

247. Synthese von Nor- β -cyclocitral, Norsafranal und 2,2'-Dinor- β -carotin

von Frank Kienzle und Rudolf E. Minder

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

(10.VII.78)

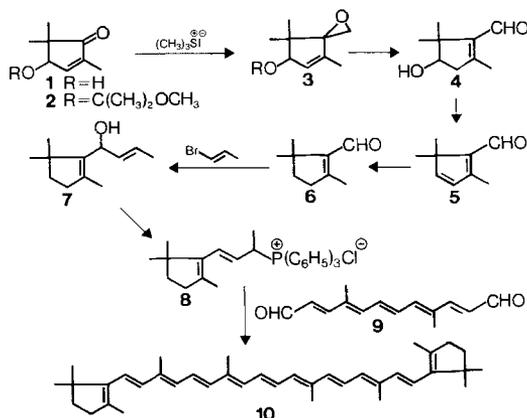
Synthesis of nor- β -cyclocitral, norsafranal, and 2,2'-dinor- β -carotene

Summary

The synthesis of 2,2'-dinor- β -carotene (**10**) via norsafranal (**5**) and nor- β -cyclocitral (**6**) is described.

Wir beschrieben kürzlich die Synthese verschiedener 2,2'-Dinorcarotinoide ausgehend von dem ungesättigten Fünfring-Keton **1** [1]. Inzwischen gelang es uns, vom selben Material die im Titel aufgeführten Verbindungen herzustellen (*Schema*).

Umsetzung von **1** mit Isopropenylmethyläther führte zum geschützten Keton **2**, das dann mit Trimethylsulfoniumjodid zum Epoxid **3** umgewandelt wurde. Öffnung des Epoxides zur Aldehydfunktion, basenkatalysierte Isomerisierung der Doppelbindung, gefolgt von einer Abspaltung der Schutzgruppe, ergab den Hydroxyaldehyd **4**. Wasserabspaltung über aktivem, neutralem Alox wandelte **4** in Norsafranal **5** um¹⁾.



Geruchlich ist **5** vom entsprechenden Sechsring-Analogen Safranal kaum zu unterscheiden.

Eine selektive Hydrierung von **5** zu Nor- β -cyclocitral **6** war über Pd/C möglich. Eine *Grignard*-Reaktion mit 1-Brom-propen und anschliessende Behandlung des entstehenden Allylalkohols **7** mit Triphenylphosphoniumchlorid führte zum Phosphoniumsalz **8**. *Wittig*-Olefinierung von 2 mol-Äquiv. **8** mit 1 mol-Äquiv. C_{14} -Dialdehyd **9** gab schliesslich 2,2'-Dinor- β -carotin **10**.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Vgl. [1].

4-Hydroxy-2,5,5-trimethyl-cyclopenten-1-carboxaldehyd (4). Eine Lösung von 21 g **1** und 5 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 30 ml CH_2Cl_2 wurde bei 0° unter Rühren langsam zu 50 ml Isopropenylmethyläther getropft. Hierauf wurden 5 Tropfen Triäthylamin zugegeben. Nach dem Eindampfen wurde der teilweise kristalline Rückstand, der aus ziemlich reinem **2** (32,6 g) besteht, ohne weitere Reinigung in kleinen Portionen zu einer Lösung von 5 g Na und 90 mg Eisen(III)nitrat in 120 ml flüssigem NH_3 gegeben. Das Gemisch wurde dann unter Rühren mit 37,7 g Trimethylsulfoniumjodid versetzt, 2 Std. bei -30° gerührt, nach Zusatz von Toluol vom NH_3 befreit, über Nacht weiter gerührt, dann auf ges. NH_4Cl -Lösung gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (36 g, **3**) wurde ohne Reinigung in 100 ml abs. Toluol gelöst und diese Lösung zu einer aus 610 mg Mg-Spänen und 3 g Äthylbromid in 20 ml Äther hergestellten *Grignard*-Lösung,

¹⁾ In ähnlicher Weise konnte aus den entsprechenden Sechsring-Verbindungen Safranal hergestellt werden [2].

die nach Fertigstellung noch mit 400 ml abs. Toluol und 1,9 ml Aceton versetzt wurde, langsam getropft, 6 Std. gerührt und dann auf Wasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet, auf ein Volumen von 150 ml eingedampft, mit 2 ml Triton B (40 Proz. in Methanol) versetzt, 1 Std. gerührt, mit Wasser gewaschen, nochmals getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Alox III N mit Hexan/Äther 6:1 chromatographiert. Das Produkt (19,5 g), das an der OH-Gruppe noch geschützt ist, wurde in 100 ml Aceton und 3 ml Wasser gelöst, und nach Zugabe von 5 mg *p*-Toluolsulfonsäure 1 Std. gerührt. Giessen auf Wasser und Extraktion mit Äther, Abdampfen des Äthers und Chromatographie des Rückstandes an Alox III N (Hexan/Äther 2:1) ergaben 6,8 g reines **4** als Öl. Zur Charakterisierung wurde das 2,4-Dinitrophenylhydrazon hergestellt, Smp. 202°.

$C_{15}H_{18}N_4O_5$ (334,33) Ber. C 53,89 H 5,43 N 16,76% Gef. C 54,08 H 5,43 N 16,58%

Norsafraanal (**5**). Eine Lösung von 4,5 g **4** in 400 ml Dioxan wurde nach Zugabe von 40 g Alox I (basisch) 90 Min. unter Rückfluss gekocht, abkühlen lassen, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde an Alox III N mit Äther/Hexan 1:15 chromatographiert; 3,2 g **5**, Sdp. 80°/14 Torr; Smp. 25-30°.

$C_9H_{12}O$ (136,19) Ber. C 79,37 H 8,88% Gef. C 79,22 H 8,37%

Nor-β-cyclocitral (**6**). Eine Lösung von 25 g **5** wurden in 400 ml Essigester in Gegenwart von 1 g 5proz. Pd/C unter Wasserstoff geschüttelt, bis 1,1 mol-Äquiv. aufgenommen worden waren, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde fraktioniert destilliert: 21 g **6**, Sdp. 60-62°/14 Torr.

$C_9H_{14}O$ (138,21) Ber. C 78,21 H 10,21% Gef. C 77,52 H 10,42%

Das entsprechende 2,4-Dinitrophenylhydrazon zeigte den Smp. 207-209°.

$C_{15}H_{18}N_4O_4$ (318,33) Ber. C 56,50 H 5,70 N 17,60% Gef. C 56,41 H 5,70 N 17,53%

1-(2,5,5-Trimethyl-cyclopenten-1-yl)-2-buten-1-ol (**7**). Zu einer aus 25 g 1-Brom-1-propen und 5 g Mg-Spänen in 160 ml THF bereiteten Grignard-Lösung wurde langsam eine Lösung von 15 g **6** in 150 ml THF getropft. Nach 30 Min. Rühren wurde das Gemisch auf ges. NH_4Cl -Lösung gegossen und mit Äther extrahiert. Die mit Wasser gewaschene, getrocknete und eingedampfte Lösung hinterliess 21,5 g rohes **7**, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

[4-(2,5,5-Trimethyl-cyclopenten-1-yl)-3-buten-2-yl]triphenylphosphoniumchlorid (**8**). Eine Lösung von 16 g **7** in 200 ml Acetonitril wurde nach Zugabe von 17,2 g Triphenylphosphin und 8 ml konz. Salzsäure 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde auf viel Äther gegossen, der Niederschlag abfiltriert, mit CH_2Cl_2 aufgenommen und wieder mit Äther ausgefällt; 21 g klebrig-festes **8**.

2,2'-Dinor-β-carotin (**10**). Eine Lösung von 21 g **8** und 1 g Dialdehyd **9** [3] in 400 ml THF wurde unter Rühren bei 0° langsam mit 20 ml 2N Natriummethylat in CH_3OH versetzt. Nach 2 Std. wurde auf Wasser gegossen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Lösung wurde dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol suspendiert und abfiltriert. Das Rohprodukt wurde schliesslich säulenchromatographisch gereinigt: 12 mg **10**. - MS. (*m/e*): 508. UV. (in $CHCl_3$): 458, 483 und 515 nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 1050, 1290 und 850).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] F. Kienzle & R. E. Minder, *Helv.* 61, 242 (1978).
- [2] H. Mayer, in Vorbereitung.
- [3] H. Mayer & O. Isler, 'Carotenoids', Kapitel VI, O. Isler, Editor, Birkhäuser Verlag, Basel 1971, S. 431.