

45. Eine Synthese von Vitamin A nach der Sulfonylmethode

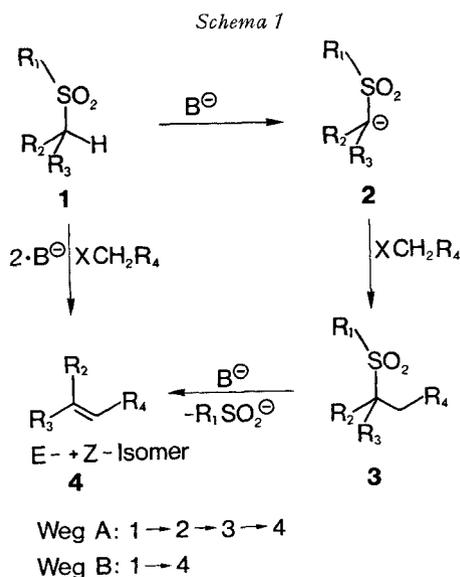
von Albert Fischli, Hans Mayer, Werner Simon und Hans-Jörg Stoller

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

(4. XII. 75)

A Synthesis of Vitamin A According to the Sulfone Method. – *Summary.* Starting from β -ionyl phenyl sulfone **7** and an appropriate allylic chloride **10** retinol **14** has been prepared by a direct procedure. Subsequent acetylation and isomerization led to crystalline all-*E*-vitamin A acetate **16**.

Es war unser Ziel, eine neue Totalsynthese von Vitamin A zu realisieren, welche die Herstellung der Zielmolekel aus zwei Synthongen in einem Schritt gestattet¹⁾. Dazu benutzten wir die publizierte Methode der Sulfonylylidalkylierung [3] einerseits und der Olefinsynthese aus Sulfonen unter Sulfinateliminierung [4] andererseits. Bei der Sulfonylylidalkylierung (vgl. *Schema 1*, Weg A) wird dabei zuerst aus einem entsprechenden Sulfon durch Deprotonierung die dazu konjugierte Base, das Sulfonylylid [5], hergestellt (vgl. *Schema 1*, **1** \rightarrow **2**), aus welchem dann durch Alkylierung mit

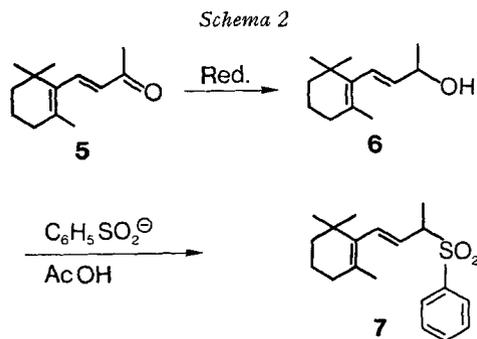


einem entsprechenden Baustein, meistens einem reaktiven Alkylhalogenid, das angestrebte, substituierte Sulfon aufgebaut werden kann (vgl. *Schema 1*, **2** \rightarrow **3**). Die anschliessende Sulfinateliminierung führt dann unter basischen Bedingungen zur Ausbildung eines Olefins (vgl. *Schema 1*, **3** \rightarrow **4**). Da aber sowohl zur Herstellung des

¹⁾ Formell etwa vergleichbar mit dem Aufbau von Vitamin A-acetat nach der *Wittig*-Methode, vgl. u.a. [1] [2].

Sulfonylylids **2** wie auch zur Eliminierung von Sulfinaten aus dem Sulfon **3** je ein Mol-Äquivalent Base gebraucht wird, lag es nahe, nach einer Prozedur zu suchen, bei welchem beide Reaktionsschritte unter den gleichen Bedingungen durchgeführt werden können (vgl. *Schema 1*, Weg B). Dabei zeigte es sich, dass die Sulfonylylidalkylierung und die Sulfinateliminierung im Falle einer Totalsynthese von Vitamin A nur unter denselben Reaktionsbedingungen ablaufen, falls das intermediäre alkylierte Sulfon (vgl. *Schema 1*, **3** oder *Schema 4*, **12** und **13**) durchsubstituiert ist, also keine deprotonierbaren Wasserstoffatome mehr besitzt²⁾. Unsere Untersuchungen zeigten, dass während der Alkylierung von β -Jonyl-phenyl-sulfon (vgl. *Schema 4*, **7**) mit einem geeigneten allylischen Chlorid (vgl. *Schema 3*, **10**) ebenfalls eine Eliminierung von Benzolsulfinat stattfand. Diese Beobachtung führte zu einer vertieften Bearbeitung einer Synthese von Vitamin A, ausgehend einerseits von β -Jonyl-phenyl-sulfon **7** und andererseits vom allylischen Chlorid **10**.

β -Jonon **5** konnte durch *Meerwein-Ponndorf*-Reduktion in sehr guter Ausbeute zu β -Jonol **6** reduziert werden (vgl. *Schema 2*). Natriumbenzolsulfinat in Eisessig führte dann, ausgehend von β -Jonol, in 81% Ausbeute zum kristallinen β -Jonyl-phenyl-sulfon **7**. Unter diesen Bedingungen entsteht also nur das Produkt des nukleophilen Angriffs durch das Elektronenpaar am Schwefel. Der ebenfalls bekannte nukleophile Angriff durch die Elektronen an einem Sulfinatsauerstoff, der dann zur Ausbildung entsprechender Sulfin säureester führen würde, konnte unter den angewandten Bedingungen nicht beobachtet werden³⁾.



Zur Herstellung des Synthons **10** (vgl. *Schema 3*) konnte vom Acetoxyaldehyd **8** ausgegangen werden⁴⁾. Durch katalytische Reduktion wurde der ungesättigte Aldehyd **8** zum allylischen Acetoxyalkohol **9** reduziert, der als Rohprodukt direkt weiter eingesetzt werden musste⁵⁾. N,N-Dimethylformamidchlorid [7], *in situ* hergestellt aus Dimethylformamid und Phosgen in Methylenchlorid, führte dann vom

²⁾ Entsprechende Synthesen über alkylierte Sulfone, bei welchen die Sulfo-Gruppe nicht in Stellung 9 (vgl. *Schema 5*) sondern in Stellung 11 stand, zeigten, dass die beiden Reaktionsschritte mit guten Ausbeuten nur unter verschiedenen Bedingungen und mit verschiedenen Basen durchgeführt werden können.

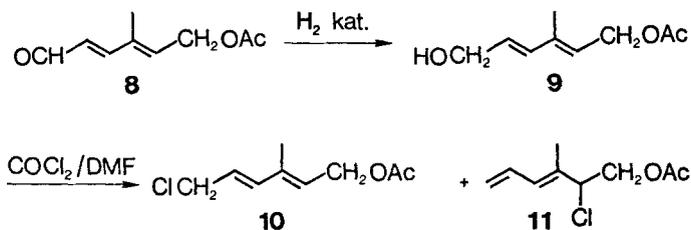
³⁾ Es ist denkbar, dass ähnlich wie in anderen Fällen, unter den angewandten Bedingungen ein intermediär gebildeter Sulfin säureester zum entsprechenden Sulfon umlagert wird.

⁴⁾ Zur Herstellung dieses Ausgangsmaterials vgl. [6].

⁵⁾ Praktisch quantitative Ausbeute, instabil.

rohen Alkohol **9** zum allylischen Acetoxychlorid **10**, dem angestrebten Synthone, das durch fraktionierte Destillation gereinigt wurde. Ausgehend vom Acetoxyaldehyd **8** wurde das benötigte allylische Chlorid **10** in 85% Ausbeute nach Destillation erhalten. Das $^1\text{H-NMR}$ - und das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum dieser Verbindung bewiesen das Vorliegen der *E*-Konfiguration für beide Doppelbindungen. Neben dem erwünschten Acetoxychlorid **10** wurden nach der fraktionierten Destillation auch kleine Mengen⁶⁾ des isomeren Acetoxychlorids **11** gefunden, dem wiederum gemäss $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum die *E*-Konfiguration zugeordnet werden konnte. In 1,0%–1,3% Ausbeute wurde das isomere Acetoxychlorid **11** beim Umsatz des Rohalkohols **9** mit Phosphoroxychlorid in Methylenchlorid erhalten⁷⁾.

Schema 3



Aus den beiden Synthonen **7** und **10** konnten wir wahlweise entweder direkt zu Retinol (**14**) bzw. Retinolacetat (**15**) unter Umgehung der Zwischenprodukte oder Schritt für Schritt unter Isolierung aller Zwischenprodukte (**12** und **13**) zum anvisierten Endprodukt gelangen (vgl. *Schema 4*). Mit festem Kalium-*t*-butylalkoholat in Tetrahydrofuran/Dimethylformamid wurde aus den Synthonen **7** und **10** das entsprechende kristalline all-*E*-Sulfonacetat **12** in 83proz. Ausbeute hergestellt. Eine anschliessende basische Hydrolyse mit Kaliumhydroxid in Methanol führte in 94% Ausbeute zum intermediären Hydroxysulfon **13**, aus welchem mittels Natriumhydroxid in Dimethylacetamid rohes Retinol hergestellt wurde. Nach Acetylierung wurde in 85% Ausbeute (bez. auf **13**) ein Gemisch von zwei an der Doppelbindung $\Delta^{9,10}$ isomeren Retinolacetaten ($\Delta^{9,10}$ -*E*: $\Delta^{9,10}$ -*Z* \sim 1:1,6; vgl. *Schemata 4* und *5*) isoliert⁸⁾. Der direkte Umsatz der beiden Synthone **7** und **10** in Dimethylacetamid mit überschüssigem Natriumhydroxid führte ebenfalls zu Retinol, das sich nach Acetylierung als Gemisch der beiden an $\Delta^{9,10}$ isomeren Retinolacetate erwies. Ausgehend von den Edukten **7** und **10** konnte das $\Delta^{9,10}$ -*E,Z*-Retinolacetatgemisch in 95% Ausbeute⁹⁾ isoliert werden. Interessanterweise eliminierte das Hydroxysulfon (vgl. *Schemata 4* und *5*) Benzolsulfinsäure beinahe ausschliesslich zum gewünschten durchkonjugierten Polyenalkohol, obwohl *a priori* auch andere Olefine nach der Sulfinateeliminierung mit Natriumhydroxid in Dimethylacetamid hätten entstehen

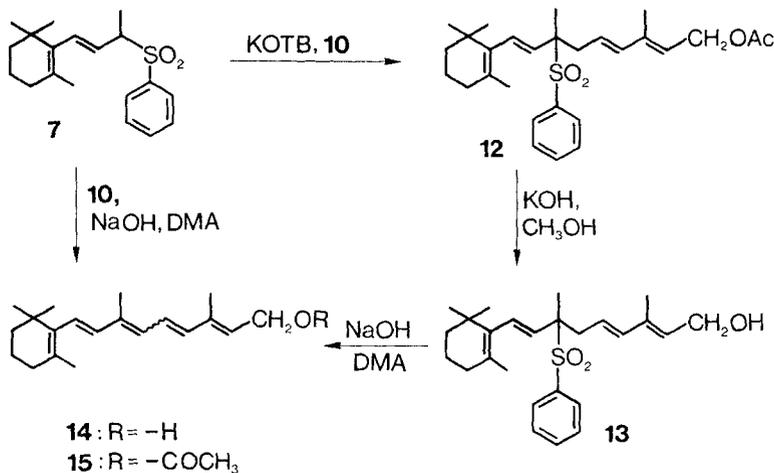
6) Weniger als 0,5% Ausbeute, bezogen auf das Edukt **8**.

7) Aus entsprechenden Grossansätzen konnte das isomere Acetoxychlorid **11** isoliert und charakterisiert werden.

8) Die Isomerenverhältnisse wurden mit Hochdruckflüssigkeitschromatographie ermittelt.

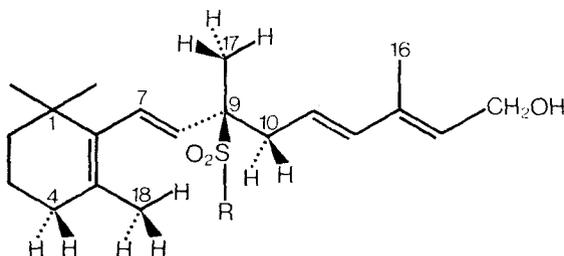
9) Gewogene Ausbeute. Die Hochdruckflüssigkeitschromatographie zeigte einen Gehalt von 88% und das Isomerenverhältnis $\Delta^{9,10}$ -*E*: $\Delta^{9,10}$ -*Z* \sim 1:1,6.

Schema 4



können. Denkbar wären etwa, ausgehend vom Hydroxysulfon **13** (vgl. *Schema 5*), ein Olefinalkohol mit neuer Doppelbindung in Stellung $\Delta^{9,17}$ oder die beiden Retroeliminierungsprodukte mit den neuen Doppelbindungen in $\Delta^{4,5}$, $\Delta^{6,7}$ und $\Delta^{8,9}$ bzw. in $\Delta^{4,18}$, $\Delta^{6,7}$ und $\Delta^{8,9}$. Alle drei hier diskutierten Alternativeliminierungsprodukte weisen aber eine Konjugationsbarriere bei C(10) auf. Nur das angestrebte Retinol verfügt über ein durchkonjugiertes π -System, was mit ein Grund für den beinahe ausnahmslosen Reaktionsverlauf in dieser Richtung sein könnte. Nach dem direkten Umsatz der beiden Synthone **7** und **10** und nach anschließender Acetylierung konnte in 84% Ausbeute ein Retinolacetat isoliert werden, dessen Hochdruckflüssigkeitschromatogramm in Fig. 1¹⁰) wiedergegeben ist. Ganz deutlich zeigt sich, dass neben 34% all-*E*-Vitamin-A-acetat auch 54% 9-*Z*-Vitamin-A-acetat gebildet wurden. Das während dieser Alkylierungs-Eliminierungsreaktion gebildete Benzolsulfonat konnte aus der wässrigen Phase in 80%¹¹) regeneriert werden. Dieses Material

Schema 5



¹⁰) Daten zum Hochdruckflüssigkeitschromatogramm: Kolonne: Merckosorb (5 Mikron, *in situ* belegt mit Oxydipropionitril (ODN)), 50 cm Länge, Innendurchmesser 2,3 mm. Eluens: *n*-Hexan/ODN (an ODN gesättigtes *n*-Hexan) 2:1. Eluensfluss: 0,6 ml/Min. Druck: 58 atü. Säulentemperatur: 21°. Interner Standard: Benzoesäure-2-naphthylester.

¹¹) Nicht optimierter Wert; analysenreines Material.

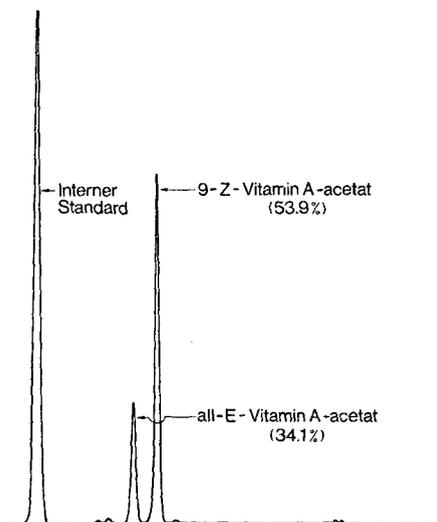
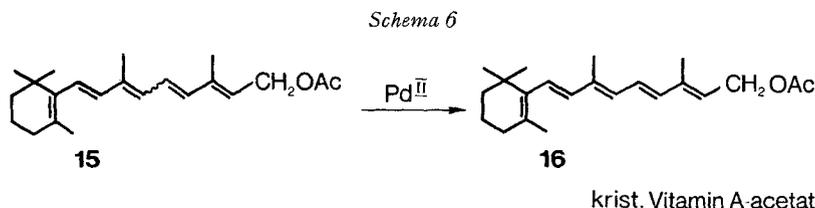


Fig. 1. Hochdruckflüssigkeitschromatogramm von Rohretinolacetat

konnte direkt wiederum zur Synthese des Ausgangssulfons **7** verwendet werden. Nach der Sulfinateliminierung fiel also die gleiche schwefelhaltige Verbindung wieder an, die ursprünglich gebraucht wurde, um den Schwefel in den Molekelverband einzuführen¹²⁾.

In der Folge musste dann das $\Delta^{9,10}$ -*E,Z*-Retinolacetatgemisch (**15**) zum gewünschten kristallinen all-*E*-Vitamin-A-acetat (**16**) isomerisiert werden. Die Isomerisierung dieser trisubstituierten Doppelbindung gelang in homogener Katalyse mit $\text{PdCl}_2 (\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2$ in Acetonitril.

Nach Erwärmung auf 50° während vier Stunden wurde ein Isomerenverhältnis von all-*E*-Vitamin-A-acetat/ $\Delta^{9,10}$ -*Z*-Vitamin-A-acetat $\approx 3:1$ erhalten. Aus diesem Gemisch konnte durch fraktionierte Kristallisation in 71% Ausbeute¹³⁾ kristallines all-*E*-Vitamin-A-acetat (**16**)¹⁴⁾ gewonnen werden.



¹²⁾ Im Gegensatz zur Wittig-Reaktion. Dort wird der Phosphor meist *via* Triphenylphosphin ins Kohlenstoffskelett eingebaut, und nach der Olefinierungsreaktion erhält man die phosphorhaltige Verbindung auf einer höheren Oxydationsstufe zurück. Für eine vollständige Regenerierung benötigt man also noch eine zusätzliche Reduktion.

¹³⁾ Ausbeute bezogen auf **15**. Die Mutterlauge enthält noch 17% Retinolacetatgemisch und zeigt ein Isomerenverhältnis von: all-*E*-Vitamin A-acetat/ $\Delta^{9,10}$ -*Z*-Vitamin-A-acetat $\approx 1:1,2$.

¹⁴⁾ 95% all-*E*- und 2% $\Delta^{9,10}$ -*Z*-Vitamin-A-acetat.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Die Schmelzpunkte wurden auf einem Apparat nach Dr. *Tottoli* bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Elementaranalysen ergaben von allen Substanzen übereinstimmende Daten mit Werten innerhalb der Fehlergrenzen. Die Dünnschichtchromatogramme (DC.) wurden mittels DC.-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ (*Merck*) durchgeführt und mit Jod oder Molybdätdi-phosphorsäure-Sprühreagens 3,5% (*Merck*) angefärbt. Die UV.-Spektren wurden mit einem Gerät des Typs *Beckman Acta III* aufgenommen. Die Wellenlängen der Absorptionsmaxima sind in nm und die entsprechenden Extinktionswerte in Klammern als $\log \epsilon$ angegeben. Die Banden der IR.-Spektren, die mit einem Apparat *Beckman IR 9* ermittelt wurden, sind in cm^{-1} angeführt. Die ¹H-NMR.-Spektren wurden auf folgenden Apparaten registriert: *Varian A 60*, *Varian A 60 D*, *Varian HA 100*, wobei die δ -Werte in ppm und die Kopplungskonstanten in Hz angeführt sind. Die ¹³C-NMR.-Spektren wurden auf einem Apparat *Bruker HX-90/15* mit *Nicolet-1083*-Computer erstellt. Die δ -Werte für die breitbandentkoppelten Spektren sind in ppm angegeben. Das Kopplungsbild der einzelnen Banden im ¹H-SFOR entkoppelten Spektrum wird mit den entsprechenden Buchstaben angegeben. Für das ¹H- und das ¹³C-NMR. werden folgende Abkürzungen gemeinsam gebraucht: TMS = Tetramethylsilan (interner Standard, TMS = 0), *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *qui* = Quintett, *m* = Multiplett. Die Massenspektren (MS.) wurden auf einem MS9, AE1 (*Manchester*) aufgenommen (in Klammern nach den Massen-Werten die evtl. Interpretation und die relativen Intensitäten in %). Weitere Abkürzungen: i.V. = im Vakuum, RV. = Rotationsverdampfer, RT. = Raumtemperatur.

Wir danken der physikalischen Abteilung (Leitung: Prof. Dr. *W. Boguth*) bestens für alle analytischen und spektroskopischen Daten.

[7-Methyl-3-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-allyl]-phenyl-sulfon (**7**) (C₁₉H₂₆SO₂; Mol.-Gew.: 318,4) aus β -Jonol (**6**)¹⁵. 20,2 g Natriumbenzolsulfonat¹⁶ wurden in 20 ml 2-Propanol und 30 ml Eisessig suspendiert und mit 20 g β -Jonol¹⁵ (**6**) versetzt. Das Gemisch wurde anschliessend 15 Min. bei RT. gerührt und daraufhin während 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach der Extraktion mit Essigester, dem Neutralwaschen, dem Trocknen und Entfernen der Lösungsmittel wurde der Rückstand aus Methylenchlorid/Hexan bei -20° kristallisiert. Man erhielt 26,0 g (79,2%) **7** vom Smp. 50° – 51° . Aus der Mutterlauge konnten weitere 0,6 g (1,8%) **7** vom Smp. 49° – 50° gewonnen werden. Aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert: farblose Kristalle, Smp.: 50° – 51° ; Rf = 0,52 (Essigester/Chloroform/Hexan 1:3:4). – IR. (KBr): 1585 (Aromat); 1305, 1150 (Sulfon); 974 (disubstituierte *E*-Doppelbindung). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,85 (*s*, 6 H, 2 \times CH₃); 1,20–2,20 (*m* strukturiert, 6 H, CH₂); 1,50 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 3 H, CH₃); 1,58 (*s*, 3 H, CH₃); 3,81 (*qui*, verbreitert, *J* = 8,0 Hz, 1 H, CH–SO₂); 5,30 (*d* \times *d*, *J* = 8,0 Hz, *J* = 15,5 Hz, 1 H, CH olefinisch); 6,00 (*d* verbreitert, *J* = 15,5 Hz, 1 H, CH olefinisch); 7,40–8,10 (*m* stark strukturiert, 5 H, CH aromatisch). – MS. (*m/e*): 318 (*M*⁺, 0,6); 177 (*M*⁺ – C₆H₅SO₂, 100); 121 (*M*⁺ – (C₆H₅SO₂ + C₄H₈), 37); 107 (31); 95 (31); 69 (51,5).

all-*E*-6-Hydroxy-3-methyl-2,4-hexadienyl-acetat (**9**) (C₉H₁₄O₃; Mol.-Gew.: 170,21) aus **8**¹⁷). 5,0 g Platindioxid wurden mit 5,0 g Aktivkohle in 500 ml abs. Methanol vorhydriert. Nach Zugabe von 71,0 g **8**, gelöst in 1500 ml Methanol, und 600 mg Kobalt(II)-acetat¹⁸, gelöst in 10 ml Dimethylsulfoxid wurde bei RT. und Atmosphärendruck bis zum Stillstand hydriert. Nach dem Filtrieren, dem Waschen des Katalysators mit Methanol und dem Entfernen des Lösungsmittels im RV. wurde das zurückbleibende Öl mit Äther und ges. NaCl-Lösung aufgearbeitet. Die organische Phase wurde getrocknet und von den Lösungsmitteln befreit. Das zurückbleibende rohe, harzartige **9** (Ausbeute: quantitativ) wurde direkt zu **10** weiterverarbeitet. Rohprodukt: Rf = 0,55 (Essigester/Hexan 2:1). – UV. (Hexan): 232 (4,408). – IR. (flüssig): 3424 (Alkohol); 1739 (Ester-carbonyl); 1661, 1630 (Doppelbindungen); 1245 (Ester); 1030 (Alkohol-II-Bande); 971 (disubstituierte *E*-Doppelbindung). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,81 (*s*, 3 H, CH₃); 2,03 (*s*, 3 H, CH₃COO); 3,56 (*s* verbreitert, 1 H,

¹⁵) β -Jonol (**6**) kann durch *Meerwein-Ponndorf*-Reduktion aus β -Jonol (**5**) hergestellt werden (2-Propanol/Aluminium-2-propanolat; unter Rückfluss gekocht und flach destilliert).

¹⁶) Es kann hier das auf dem Markt erhältliche Natriumbenzolsulfonat (*Fluka purum*) eingesetzt werden.

¹⁷) Zur Herstellung von all-*E*-6-Acetoxy-4-methyl-2,4-hexadienal (**8**) siehe [6].

¹⁸) Co(CH₃COO)₂ · 4H₂O, *Fluka purum* cryst., *Fluka AG.*, Buchs, SG.

OH); 4,17 (*d*, *J* = 5,0, 2 H, CH₂-OH); 4,67 (*d*, *J* = 7,0, 2 H, CH₂-OAc); 5,57 (*t* verbreitert, *J* = 7,0, 1 H, CH olefinisch); 5,85 (*d* × *t*, *J_a* = 15,5, *J_t* = 5,0, 1 H, CH olefinisch); 6,28 (*d*, *J* = 15,5, 1 H, CH olefinisch). – ¹³C-NMR. (CDCl₃): 12,6 (*q*, CH₃ an C(3)¹⁹); 20,8 (*q*, CH₃-Acetat); 61,2 (*t*, C(1)); 62,9 (*t*, C(6)); 124,6 (*d*, C(2)); 129,1, 134,0 (zwei *d*, C(4) + C(5)); 137,8 (*s*, C(3)); 171,1 (*s*, Carboxyl-C). – MS. (*m/e*): 170 (*M*⁺, 0,5); 152 (*M*⁺ – H₂O, 0,9); 110 (*M*⁺ – CH₃COOH, 48); 95 (49); 87 (88); 43 (CH₃CO⁺, 100).

all-E-6-Chloro-3-methyl-2,4-hexadienyl-acetat (**10**) (C₉H₁₃O₂Cl; Mol.-Gew.: 188,45) *aus rohem 9*. 490 ml Methylenechlorid wurden mit 38,3 g Dimethylformamid und 55,4 g Pyridin versetzt und auf –15° abgekühlt. In die Lösung wurde während 30 Min. trockenes Phosgen eingeleitet. Mit einem Stickstoffstrom wurde daraufhin überschüssiges Phosgen entfernt, und anschliessend tropfte man bei –10° eine Lösung von 59,5 g rohem **9**²⁰) in 480 ml Methylenechlorid zu. Danach wurde während 1 Std. bei 0° geführt und anschliessend in eine Lösung von 150 g Natriumacetat in 700 ml Wasser eingetragen. Nach dem Aufarbeiten wurde die organische Phase getrocknet, von den Lösungsmitteln befreit und flach destilliert. Die Fraktion, die zwischen 86°–91° und einem Druck von 0,06–0,09 Torr übergang, lieferte 56,6 g (85,8%) **10**²¹). Redestilliertes Produkt: farblose Flüssigkeit, Sdp.: 69°–70°/0,07 Torr, Rf = 0,53 (Essigester/Hexan 1:4). – UV. (Hexan): 237 (4,449). – IR. (flüssig): 1742 (Estercarbonylgruppe); 1650, 1626 (Doppelbindungen); 1237 (Ester); 967 (disubstituierte *E*-Doppelbindung). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,84 (*s*, 3 H, CH₃); 2,08 (*s*, 3 H, CH₃COO); 4,14 (*d*, *J* = 6,5, 2 H, CH₂-Cl); 4,70 (*d*, *J* = 7,0, 2 H, CH₂-OAc); 5,62 (*t*, *J* = 7,0, 1 H, CH olefinisch); 5,80 (*d* × *t*, *J_a* = 15,5, *J_t* = 6,5, 1 H, CH olefinisch); 6,35 (*d*, *J* = 15,5, 1 H, CH olefinisch). – ¹³C-NMR. (CDCl₃): 12,6 (*q*, CH₃ an C(3)¹⁹); 20,8 (*q*, CH₃-Acetat); 45,2 (*t*, C(6)); 60,8 (*t*, C(1)); 125,0, 126,6 (zwei *d*, C(2) + C(5)); 137,0 (*s*, C(3)); 137,6 (*d*, C(4)); 170,7 (*s*, Carboxyl-C). – MS. (*m/e*): 188 (*M*⁺, 2,5); 152 (*M*⁺ – HCl, 3,3); 128 (*M*⁺ – CH₃COOH, 7,5); 110 (36); 93 (49); 77 (34); 43 (CH₃CO⁺, 100).

E-2-Chloro-3-methyl-3,5-hexadienyl-acetat (**11**) (C₉H₁₃O₂Cl; Mol.-Gew.: 188,45) *aus rohem 9*. Verschiedene Vorläufe der Destillation von **10**²²) wurden vereinigt und mehrmals fraktioniert destilliert. Die bei 45°–50°/0,06–0,07 Torr übergangende Fraktion lieferte den isomeren Chloroester **11**²³). Redestilliertes Produkt: farblose Flüssigkeit, Sdp.: 45°–47°/0,06 Torr, Rf = 0,61 (Essigester/Hexan 1:4). – UV. (Hexan): 235 (4,390). – IR. (flüssig): 3080 (1-ständige Methylengruppe); 1749 (Estercarbonylgruppe); 1647, 1598 (Doppelbindungen); 1232 (Ester); 989, 917 (Vinylgruppe). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,82 (*s* verbreitert, 3 H, CH₃); 2,04 (*s*, 3 H, CH₃COO); 4,27 (*d*, *J* = 7,0, 1 H, CH₂-OAc); 4,28 (*d*, *J* = 6,0, 1 H, CH₂-OAc); 4,58 (*d* × *d*, *J* = 7,0, *J* = 6,0, 1 H, CH-Cl); 5,20 (*d* × *d*, *J* = 10,0, *J* = 1,5, 1 H, CH olefinisch); 5,26 (*d* × *d*, *J* = 16,5, *J* = 2,0, 1 H, CH olefinisch); 6,11 (*d* verbreitert, *J* = 10,0, 1 H, CH olefinisch); 6,54 (*d* × *d* × *d*, *J* = 16,5, *J* = 10,0, *J* = 10,0, 1 H, CH olefinisch). – ¹³C-NMR. (CDCl₃): 12,3 (*q*, CH₃ an C(3)¹⁹); 20,4 (*q*, CH₃-Acetat); 64,1 (*d*, C(2)); 65,5 (*t*, C(1)); 119,4 (*t*, C(6)); 130,7, 132,2 (zwei *d*, C(4) + C(5)); 133,7 (*s*, C(3)); 170,0 (*s*, Carboxyl-C). – MS. (*m/e*): 188 (*M*⁺, 0,1); 152 (*M*⁺ – HCl, 1); 128 (*M*⁺ – CH₃COOH, 16); 93 (48); 77 (19); 43 (CH₃CO⁺, 100).

all-E-3,7-Dimethyl-7-(phenylsulfonyl)-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4,8-nonatrienyl-acetat (**12**) (C₂₈H₃₈O₄S; Mol.-Gew.: 470,66) *aus 7 und 10*. 4,5 g **7** wurden in 5 ml Dimethylformamid und 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf –78° abgekühlt. Anschliessend wurde mit 3,48 g festem Kalium-*t*-butylalkoholat versetzt, mit 3 ml Tetrahydrofuran/Dimethylformamid 1:1²⁴) gespült, und nach 10 Min. Rühren bei –78° wurden 3,44 g **10**, gelöst in 5 ml Tetrahydrofuran/Dimethylformamid 1:1, zugegeben. Daraufhin liess man die Temperatur auf –40° ansteigen, versetzte mit 4 ml Eisessig, anschliessend mit 50 ml Wasser und extrahierte mit Essigester. Nach dem Trocknen und Entfernen der Lösungsmittel konnte der Rückstand aus Methylenechlorid/Hexan

¹⁹) Zur Numerierung der einzelnen Kohlenstoffatome vgl. die entsprechende Nomenklatur.

²⁰) Vgl. Herstellung von **9**.

²¹) GC.: 95,2%. Der Vorlauf enthält ebenfalls noch grössere Mengen **10** und zusätzlich noch das isomere Produkt **11** (vgl.: Herstellung von **11**).

²²) Siehe Herstellung von **10**.

²³) Ausbeute: 0,4–0,5% bezüglich rohem **9**. Bei der Umsetzung von rohem **9** mit POCl₃/Pyridin wurden hingegen 1,0–1,3% **11** gebildet.

²⁴) Man erhielt die tief rot gefärbte Lösung des entsprechenden Sulfonyliids.

kristallisiert werden. Man erhielt 5,55 g farblos kristallines **12** (83,5%) vom Smp. 110°–113°. Aus Methylenechlorid/Hexan 2mal umkristallisiert: farblose Kristalle, Smp.: 113°–115°, Rf = 0,36 (Essigester/Hexan 1:4). – UV. (Äthanol): 235 (4,575). – IR. (KBr): 1735 (Estercarbonylgruppe); 1584 (Doppelbindungen); 1290, 1148 (Sulfon); 1234 (Ester); 967 (disubstituierte E-Doppelbindung). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,92 (s, 6 H, 2 × CH₃); 1,30–1,85 (m, 4 H, CH₂); 1,41 (s, 3 H, CH₃); 1,62 (s, 3 H, CH₃); 1,73 (s, 3 H, CH₃); 1,97 (t verbreitert, J = 6,0, 2 H, CH₂); 2,03 (s, 3 H, CH₃COO); 2,73 (ABX-System, J_{AB} = 13,0, J_{AX} = 6,0, J_{BX} = 8,0, 2 H, CH₂); 4,66 (d, J = 7,0, 2 H, CH₂); 5,35–5,75 (m stark strukturiert, 2 H, CH olefinisch); 5,46 (d, J = 16,0, 1 H, CH olefinisch); 5,98 (d verbreitert, J = 16,0, 1 H, CH olefinisch); 6,12 (d verbreitert, J = 15,5, 1 H, CH olefinisch); 7,35–7,95 (m stark strukturiert, 5 H, CH aromatisch). – ¹³C-NMR. (CDCl₃): 12,6 (q, CH₃ an C(3)¹⁹); 17,6 (q, CH₃ an C(7)); 19,1 (t, Ring-C(4)); 20,9 (q, CH₃-Acetat); 21,6 (q, CH₃ an Ring-C(2)); 28,7 (q, 2 × CH₃ an Ring-C(6)²⁵); 32,7, 34,2 (s und t, Ring-C(6) und Ring-C(3)); 38,1, 39,4 (zwei t, C(6) und Ring-C(5)); 61,0 (t, C(1)); 68,3 (s, C(7)); 123,3, 124,4, 128,6²⁵), 128,7, 130,0, 130,6²⁵), 133,5, 134,6, 136,2, 136,5, 137,8, 138,3 (vier s und zehn d, C(2), C(3), C(4), C(5), C(8), C(9), Ring-C(1), Ring-C(2), sechs Phenyl-C); 170,7 (s, Carboxyl-C). – MS. (m/e): 410 (M⁺ – CH₃COOH, 0,5); 328 (M⁺ – C₆H₆SO₂, 21); 268 (M⁺ – (CH₃COOH + C₆H₆SO₂), 54); 253 (21); 225 (6,5); 212 (13); 197 (31); 145 (67); 119 (74); 105 (75); 91 (67); 78 (100); 77 (88); 55 (44); 43 (CH₃CO⁺, 77).

all-E-3,7-Dimethyl-7-(phenylsulfonyl)-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4,8-nonatrien-1-ol (**13**) (C₂₆H₃₈O₃S; Mol.-Gew.: 428,64) aus **12**, 2,5 g **12** wurden in einer Lösung von 1,5 g Kaliumhydroxid in 30 ml Methanol gelöst und während 30 Min. unter Argon unter Rückfluss gekocht. Nach dem Aufarbeiten mit Essigester wurde die organische Phase getrocknet und von den Lösungsmitteln befreit. Man erhielt 2,15 g (94,4% Ausbeute) eines hellgelben Öles²⁶, das folgende analytischen Daten aufwies: Rf = 0,33 (Essigester/Hexan 1:2). – UV. (Hexan): 237 (4,536). – IR. (flüssig): 3520 (Alkohol); 1625, 1585 (Doppelbindungen); 1295, 1150 (Sulfon); 970 (disubstituierte E-Doppelbindung). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,92 (s, 6 H, 2 × CH₃); 1,25–1,85 (m, 5 H, CH₂, OH); 1,41 (s, 3 H, CH₃); 1,62 (s, 3 H, CH₃); 1,68 (s, 3 H, CH₃); 1,85–2,20 (m, 2 H, CH₂); 2,72 (ABX-System, J_{AB} = 13,0, J_{AX} = 6,0, J_{BX} = 8,0, 2 H, CH₂); 4,21 (d, J = 6,5, 2 H, CH₂); 5,30–5,70 (m strukturiert, 2 H, CH olefinisch); 5,48 (d, J = 16,0, 1 H, CH olefinisch); 6,00 (d verbreitert, J = 16,0, 1 H, CH olefinisch); 6,10 (d verbreitert, J = 15,0, 1 H, CH olefinisch); 7,35–8,00 (m stark strukturiert, 5 H, CH aromatisch). – ¹³C-NMR. (CDCl₃): 12,5 (q, CH₃ an C(3)¹⁹); 17,6 (q, CH₃ an C(7)); 19,1 (t, Ring-C(4)); 21,6 (q, CH₃ an Ring-C(2)); 28,1 (q, 2 × CH₃ an Ring-C(6)²⁵); 32,7, 34,2 (s und t, Ring-C(6) und Ring-C(3)); 38,1, 39,4 (zwei t, Ring-C(5) und C(6)); 59,2 (t, C(1)); 68,4 (s, C(7)); 122,5, 128,3, 128,6²⁵), 128,7, 129,8, 130,6²⁵), 133,5, 134,6, 135,5, 136,3, 136,6, 138,7 (vier s und zehn d, C(2), C(3), C(4), C(5), C(8), C(9), Ring C(1), Ring C(2), sechs Phenyl-C). – MS. (m/e): 410 (M⁺ – H₂O, 0,5); 286 (M⁺ – C₆H₆SO₂, 17); 268 (M⁺ – (H₂O + C₆H₆SO₂), 37,8); 78 (100); 64 (32).

Δ^{9,10}-E/Z-Retinol-acetat²⁷ (**15**) (C₂₅H₃₂O₂; Mol.-Gew.: 328,49) aus **7** und **10**. 20,0 g **7** wurden in 110 ml Dimethylacetamid gelöst, auf 0° abgekühlt und mit 17,7 g fein zerriebenem Natriumhydroxid versetzt²⁸). Nach 10 Min. gutem Rühren wurden langsam 13,8 g **10**, gelöst in 10 ml Dimethylacetamid, eingetropfelt. Anschliessend wurde 30 Min. bei 0° und 16 Std. bei RT. gut durchgerührt. Man versetzte daraufhin mit Wasser und extrahierte mit Diäthyläther. Nach dem Trocknen und dem Entfernen des Lösungsmittels wurden 19,6 g rohes Retinol (**14**) erhalten, die in 100 ml Methylenechlorid gelöst, mit 15,3 ml Pyridin versetzt und auf –10° abgekühlt wurden. Zur kalten Lösung wurden tropfenweise 6,7 ml Acetylchlorid gegeben. Man rührte daraufhin während 30 Min. bei –10° unter Argon und goss anschliessend das Gemisch auf Eis. Nach der Extraktion mit Hexan, dem Trocknen und Entfernen der Lösungsmittel erhielt man 19,8 g rohes Retinol-acetat (**15**) (95,5%), das im LC.²⁹) einen Gehalt von 54,1% Δ^{9,10}-Z-Retinol-acetat²⁷), 35,3% all-E-Retinol-acetat und 0,4% Δ^{13,14}-(Z)-Retinol-acetat²⁷) aufwies. Die Wasserphase wurde 3mal mit Methylenechlorid gewaschen und daraufhin auf 30 ml eingengt. Die dabei ent-

²⁵) Dieses Signal zeigt ungefähr die doppelte Intensität im breitbandentkoppelten ¹³C-NMR.-Spektrum, verglichen mit der durchschnittlichen Intensität der übrigen Resonanzsignale.

²⁶) Dieses Rohprodukt läuft im DC. einheitlich.

²⁷) Zur Numerierung vgl. Schema 5.

²⁸) Man erhielt eine rot-orange Lösung des entsprechenden Sulfonylids.

²⁹) Vgl. die Werte eines Parallelversuchs in Fig. 1 (LC. = Hochdruckflüssigkeitschromatogramm).

standene Suspension wurde auf dem Dampfbad wieder heiss in Lösung gebracht, filtriert und zur Kristallisation 1 Std. auf 0° abgekühlt. Nach dem Abnutschen erhielt man 8,9 g Natriumbenzolsulfonat³⁰⁾. LC., UV., IR., ¹H-NMR. und MS. waren identisch mit den entsprechenden Daten einer Mischprobe von reinem all-*E*-Retinol-acetat und $\Delta^9,10$ -*Z*-Retinol-acetat.

$\Delta^9,10$ -*E/Z*-Retinol-acetat²⁷⁾ (**15**) (C₂₂H₃₂O₂; Mol.-Gew.: 328,49) aus **13**. **13** wurde nach dem oben beschriebenen Prozedere³¹⁾ mit Dimethylformamid und fein zerriebenem Natriumhydroxid mit anschließender Reactylierung zu $\Delta^9,10$ -*E/Z*-Retinol-acetat umgesetzt. Es wurden dabei die gleichen Resultate und analytischen Daten erhalten.

all-*E*-Retinol-acetat (**16**) (C₂₂H₃₂O₂; Mol.-Gew.: 328,49) aus **15**. 37,4 g Retinol-acetatgemisch (**15**)³²⁾ wurden in 210 ml Acetonitril gelöst und mit 0,14 ml Triäthylamin, 256 mg Pd(CH₃CN)₂Cl₂³³⁾ und 23,5 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wurde während 2 Std. unter Argon bei 50° gerührt, anschliessend mit Wasser versetzt und mit Hexan extrahiert. Nach dem Trocknen und Entfernen der Lösungsmittel erhielt man 35,5 g Rohprodukt (95%, LC.: 57,0% all-*E*- und 23,5% $\Delta^9,10$ -*Z*-Retinol-acetat). Nach dem Kristallisieren mit Hexan bei –30° erhielt man 16,5 g kristallines all-*E*-Vitamin-A-acetat (**16**) (50%, LC.: 96% all-*E*- und 2% $\Delta^9,10$ -*Z*-Retinol-acetat). Aus der in gleicher Weise nachisomerisierten Mutterlauge³⁴⁾ wurden nach Kristallisation aus Hexan bei –30° weitere 6,9 g all-*E*-Vitamin-A-acetat (**16**) (20,9%, LC.: 94,5% all-*E*- und 2% $\Delta^9,10$ -*Z*-Retinol-acetat) isoliert. Die beiden Kristallisate (16,5 g und 6,9 g (70,9%)) wurden vereinigt und nochmals aus Hexan umkristallisiert. Man erhielt 21,6 g umkristallisiertes all-*E*-Vitamin-A-acetat (**16**) (65,5% bez. auf **15**, LC.: 99,8% all-*E*-Vitamin-A-acetat). Die analytischen Daten des nach dieser Reaktionssequenz hergestellten Produktes waren identisch mit den entsprechenden Werten von kristallinem all-*E*-Vitamin-A-acetat, das auf anderem Wege hergestellt worden war.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H. Pommer*, Angew. Chem. 72, 811 (1960).
 [2] *H. Pommer & W. Sarnecki*, Deutsch. Pat. 1068710 (1959); *H. Pommer & W. Sarnecki*, Deutsch. Pat. 1046612 (1958); *H. Pommer & W. Sarnecki*, Deutsch. Pat. 1059900 (1959).
 [3] Vgl. u.a.: a) *A. W. Johnson*, Chemistry and Ind. 1963, 1119; b) *M. Chaykovsky & E. J. Corey*, J. org. Chemistry 28, 254 (1963); c) *A. W. Johnson*, Ylid Chemistry, Acad. Press, New York and London 1966, p. 351; d) *M. Julia & D. Arnould*, Bull. Soc. chim. France 1973, 743; e) *M. Julia & D. Arnould*, Bull. Soc. chim. France 1973, 746; f) Deutsche Offenlegungsschrift (DOS) Nr. 2202689, 20. 1. 1972; g) Deutsche Offenlegungsschrift (DOS) Nr. 2305267, 2. 2. 1973; h) Deutsche Offenlegungsschrift (DOS) Nr. 2355898, 8. 11. 1973.
 [4] Vgl.: *G. W. Fenton & C. K. Ingold*, J. chem. Soc. 1930, 705; [3] d- [3] h; *A. Fischli & H. Mayer*, Helv. 58, 1492 (1975); *A. Fischli & H. Mayer*, Helv. 58, 1584 (1975).
 [5] Vgl.: *F. G. Bordwell & W. S. Matthews*, J. Amer. chem. Soc. 96, 1214 (1974); *F. G. Bordwell & W. S. Matthews*, J. Amer. chem. Soc. 96, 1216 (1974).
 [6] *S. M. Makin*, Russian Chemical Reviews (engl. Übersetzung) 38 (3), 237 (1969).
 [7] Zur Herstellung von kristallinem Dimethylformamidchlorid vgl.: *H. H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid & Hch. Zollinger*, Helv. 42, 1653 (1959).

³⁰⁾ Verunreinigt durch 19% Natriumacetat und 5% Natriumchlorid. Ausbeute nach Abzug der Begleitsalze 64%. Aus der Mutterlauge wurden weitere 18,6% Natriumbenzolsulfonat (nach Abzug der gleichen, auch hier vorhandenen Begleitsalze) isoliert. Nach einer Umkristallisation aus Wasser erhielt man analysenreines Natriumbenzolsulfonat.

³¹⁾ Vgl. Herstellung von $\Delta^9,10$ -*E/Z*-Retinol-acetat (**15**) aus **7** und **10**.

³²⁾ Gehalt nach LC.: 34,1% all-*E*- und 53,9% $\Delta^9,10$ -*Z*-Retinol-acetat (88% an Gemisch **15**).

³³⁾ Oder einer entsprechenden Menge Pd(C₆H₅CN)₂Cl₂.

³⁴⁾ LC. der Mutterlauge nach der zweiten Isomerisation: 51% all-*E*- und 17% $\Delta^9,10$ -*Z*-Retinol-acetat.