

Mittelfraktion des Chromatogramms (4,3 g) hatte Abs.-Max. bei 278 (Schulter), 286 und 344 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 493, 566, 990$), helloranges Öl.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}$ Ber. C 84,45 H 9,92% Gef. C 84,02 H 10,02%

p-Phenylazobenzoat XXII: hellorange Nadeln aus Petroläther (60–90°), Smp. 38–40°, Abs.-Max. bei 289 (Schulter) und 326 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 508, 1058$).

Mit 10-proz. Kalilauge in üblicher Weise verseift, wurde daraus 11-cis-Vitamin A_2 erhalten mit Abs.-Max. bei 278 (Schulter), 286 und 343 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 423, 478, 855$).

11-cis-Vitamin- A_2 -aldehyd (XXIII). Eine Lösung von 9 g 11-cis-Vitamin A_2 in 200 ml Petroläther (40–45°) und 20 ml Aceton wird unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur mit 100 g Braunstein²⁷ 16 Std. geschüttelt, filtriert, und das bei 15° eingedampfte Filtrat (6,5 g) an 500 g Aluminiumoxid (Aktivität II, durch 5% Wasserzusatz desaktiviert) chromatographiert. Ein Petroläther (40–45°)/Äther-Gemisch (95:5) eluiert den 11-cis-Vitamin- A_2 -aldehyd (4,1 g rotes Öl; Abs.-Max. bei 251, 321 [Schulter] und 396 $m\mu$ [$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 444, 503, 875$]). Gegen Ende der Chromatographie läuft etwas all-trans-Vitamin- A_2 -aldehyd von der Säule. Da der 11-cis-Vitamin- A_2 -aldehyd bislang nicht kristallisiert werden konnte, wurde eine Mittelfraktion der Chromatographie 3mal an Aluminiumoxid rechromatographiert, wobei zum Schluss ein Absorptionsspektrum erhalten wurde mit Maxima bei 252, 321 (Schulter) und 393 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 452, 512, 882$).

SUMMARY

Crystalline all-trans-vitamin A_2 has been prepared from dehydro- β - C_{14} -aldehyde and the isomeric 3-methyl-pent-2-en-4-yn-1-ols. Two vitamin A_2 isomers with PAULING hindrance (11-cis and 11,13-di-cis) have been synthesized from the same starting materials.

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

63. Synthesen in der Vitamin- A_2 -Reihe

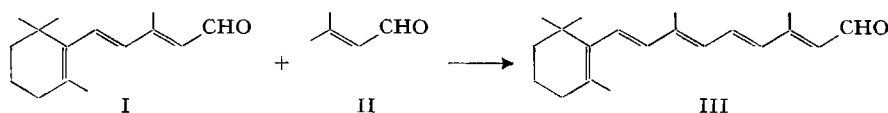
2. Mitteilung¹⁾

Die Darstellung von vier sterisch ungehinderten Vitamin- A_2 -Isomeren

von U. Schwieter, C. v. Planta, R. Rüegg und O. Isler

(7. XII. 61)

Die erste Synthese eines Vitamin-A-haltigen Präparates durch KUHN & MORRIS²⁾ beruhte auf der Kondensation von β -Ionylidenacetaldehyd (I) mit β , β -Dimethylacrolein (II) zum Vitamin-A-aldehyd (III).



¹⁾ 1. Mitteilung: Helv. 45, 517 (1962).

²⁾ R. KUHN & C. J. O. R. MORRIS, Ber. deutsch. chem. Ges. 70, 853 (1937).

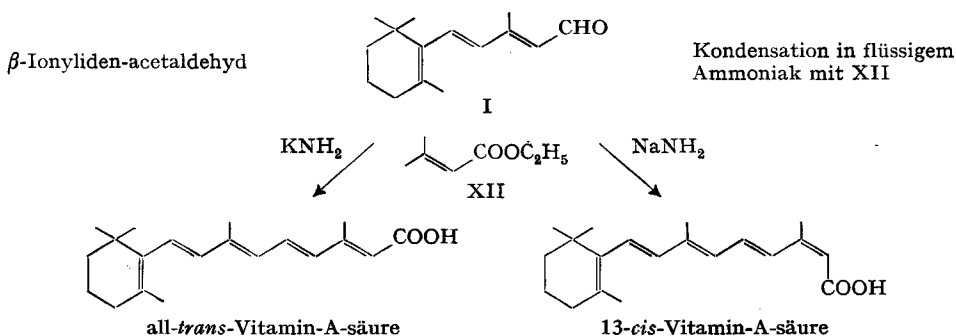
Nachdem mit Hilfe ergiebigerer Darstellungsmethoden der Aldehyd I^{3) 4)} besser zugänglich geworden war, wurde das Prinzip der basenkatalysierten Kondensation von Carbonylverbindungen zum Aufbau der Polyen-Seitenkette vor allem von ROBESON *et al.* weiter untersucht. Wurde das β,β -Dimethylacrolein (II) durch Isopropylidenmalonsäure-diäthylester ersetzt, so erhielt man nach der Verseifung und Decarboxylierung des Kondensationsproduktes Vitamin-A-säure⁵⁾.

Die Synthese von vier sterisch ungehinderten Isomeren des Vitamins A gelang 1955 dem gleichen Arbeitskreis⁴⁾. *cis*- bzw. *trans*- β -Ionylidenacetaldehyd (I) wurde mit β -Methylglutaconsäure-dimethylester in Gegenwart von Kaliumhydroxid kondensiert. Die Decarboxylierung des Reaktionsproduktes gab die 9,13-di-*cis*- bzw. 13-*cis*-Vitamin-A-säure, deren Jod-Isomerisierung zu der 9-*cis*- und all-*trans*-Verbindung führte.

Die Darstellung dieser vier Vitamin-A-Isomeren konnte von MATSUI *et al.*⁶⁾ weiter vereinfacht werden. Diese Autoren verwendeten Seneciosäure-äthylester (XII) in Gegenwart von Alkalamiden für die Kondensation in flüssigem Ammoniak. MATSUI *et al.* machten die interessante Beobachtung, dass die Verwendung von Kaliumamid zur 13-*trans*-Konfiguration der Vitamin-A-säure führt, Lithium- oder Natriumamid hingegen die 13-*cis*-Konfiguration ausbildet. Wird *trans*- β -Ionylidenacetaldehyd (I) mit Seneciosäure-äthylester kondensiert, so erhält man in Gegenwart von Kaliumamid all-*trans*-Vitamin-A-säure, mit Natriumamid das 13-*cis*-Isomere (s. Formelschema 1). Entsprechend werden 9-*cis*- und 9,13-di-*cis*-Vitamin-A-säure aus *cis*- β -Ionylidenacetaldehyd erhalten. Wir haben uns durch Messung der Kernresonanzspektren von der Richtigkeit der Strukturzuordnung überzeugt⁷⁾.

Anschliessend berichten wir über die Darstellung der entsprechenden Vitamin-A₂-Verbindungen aus den isomeren Dehydro- β -ionylidenacetaldehyden. Diese noch

Formelschema 1. Darstellung von zwei sterisch ungehinderten Isomeren der Vitamin-A-säure aus *trans*- β -Ionylidenacetaldehyd nach MATSUI *et al.*⁶⁾



³⁾ J. F. ARENS & D. A. VAN DORP, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 67, 973 (1948); H. O. HUISMAN & A. SMIT, D. Pat. 1041950.

⁴⁾ C. D. ROBESON, J. D. CAWLEY, L. WEISLER, M. H. STERN, C. C. EDDINGER & A. J. CHECHAK, J. Amer. Soc. 77, 4111 (1955).

⁵⁾ C. D. ROBESON, U. S. Pat. 2662914.

⁶⁾ M. MATSUI, S. OKANO, K. YAMASHITA, M. MIYANO, S. KITAMURA, A. KOBAYASHI, T. SATO & R. MIKAMI, J. Vitaminol. (Osaka), 4, 178 (1958).

⁷⁾ 4. Mitteilung dieser Reihe, Helv. 45, 548 (1962).

nicht beschriebenen Aldehyde haben wir auf folgendem Wege erhalten (s. Formelschema 2):

Kristalline *trans*- β -Ionylidenessigsäure wurde in Methyläthylketon mit Methyljodid-Kaliumcarbonat verestert⁴⁾, der erhaltene Methylester IV mit N-Bromsuccinimid bromiert und das Bromderivat der Bromwasserstoffabspaltung durch Erhitzen mit Chinolin unterworfen. Beim durch Destillation gereinigten Dehydro- β -ionylidenessigsäure-methylester (V) handelt es sich um ein Stereoisomerengemisch. Nach der

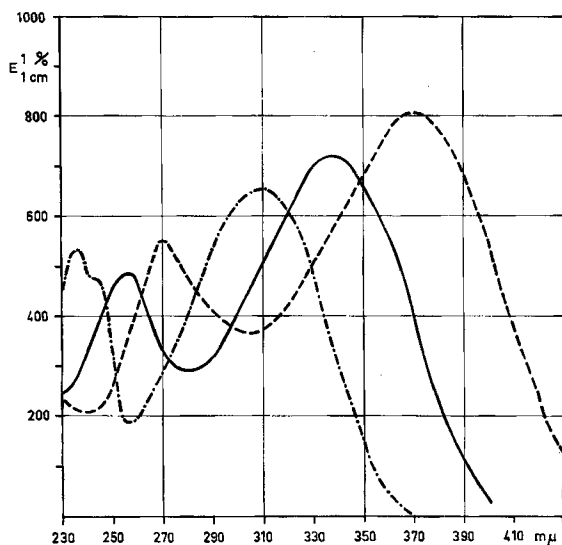


Fig. 1. Absorptionsspektren (in Feinsprit) der *trans*-Dehydro- β -ionyliden-Verbindungen

- · - · - *trans*-Dehydro- β -ionylidenäthanol (VIII)
 — *trans*-Dehydro- β -ionylidenessigsäure (VI)
 - - - *trans*-Dehydro- β -ionylidenacetaldehyd (X)

Verseifung konnten durch fraktionierte Kristallisation und Chromatographie der Mutterlaugen sowohl die *trans*- (VI) wie auch die *cis*-Dehydro- β -ionylidenessigsäure (VII) kristallisiert werden. In Analogie zu den entsprechenden β -Ionyliden-Verbindungen⁴⁾ hat die *trans*-Form VI den höheren Smp. und ein um 9 m μ kürzeres Abs.-

«Chemical shifts» der Methylgruppe am C-9 (in τ -Einheiten) von β -Ionyliden-Verbindungen

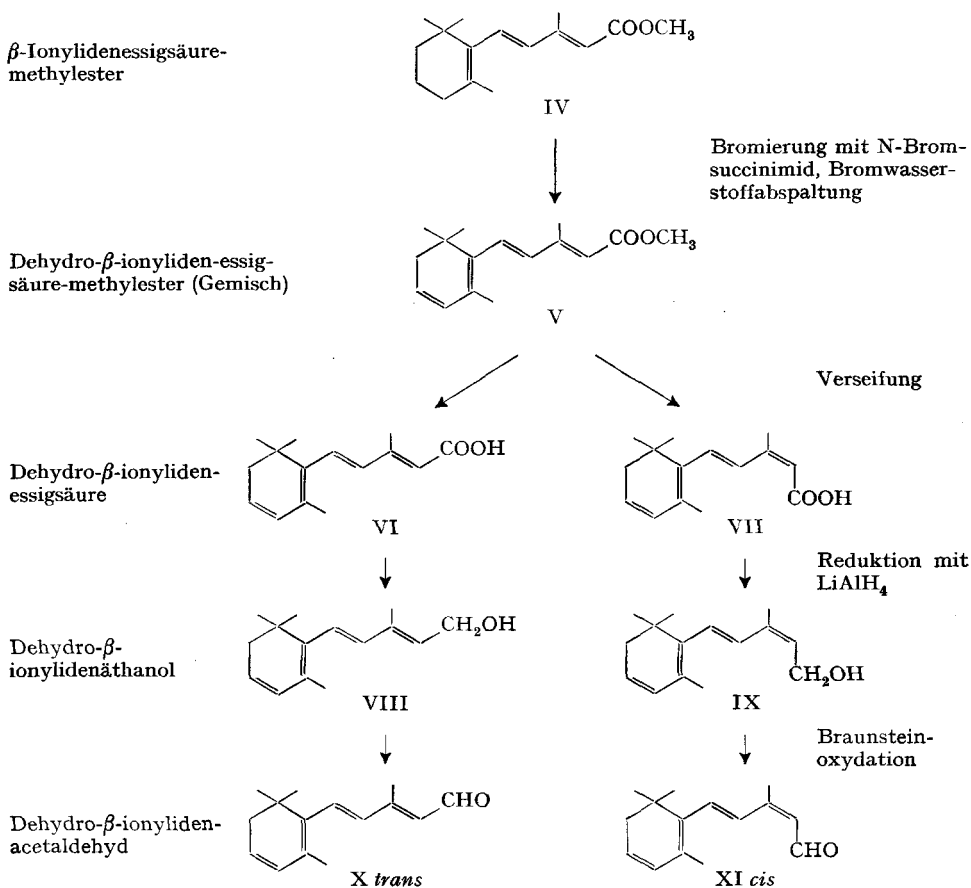
		τ (C-9-Methyl)	$\Delta \tau$
β -Ionylidenessigsäure-methylester (IV)	<i>cis</i>	7,98	0,3
	<i>trans</i>	7,68	
Dehydro- β -ionylidenessigsäure-methylester (V)	<i>cis</i>	8,02	0,28
	<i>trans</i>	7,74	
Dehydro- β -ionylidenacetaldehyd	<i>cis</i> (XI)	7,87	0,25
	<i>trans</i> (X)	7,62	

⁸⁾ L. M. JACKMAN & R. H. WILEY, J. chem. Soc. 1960, 2886.

Max. mit höherer Extinktion (Fig. 1 und 2). Wir haben die Strukturzuordnung auf Grund der Kernresonanzspektren der Methylester getroffen.

Es ist bekannt, dass der «chemical shift» einer β -Methylgruppe (in τ -Einheiten) für Ester mit 3fach substituierter Doppelbindung im Falle der *cis*-Verbindung grösser ist als bei der *trans*-Konfiguration. Die Differenz beträgt etwa 0,25–0,3 Einheiten⁸). Gleiche Befunde hat man im Falle *cis-trans*-isomerer Aldehyde (Tabelle).

Formelschema 2. Synthese von *cis*- und *trans*-Dehydro- β -ionylidenacetaldehyd



Die Reduktion der Säuren VI und VII mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte die isomeren Alkohole VIII und IX, wobei wiederum in Analogie zur β -Ionyliden-Reihe⁴) *trans*-Dehydro- β -ionylidenäthanol (VIII) das kurzwelligere Hauptmaximum mit höherer Extinktion zeigte (Fig. 1 und 2). Die anschliessende Braunstein-oxydation⁹) gab die öligen Dehydro- β -ionylidenacetaldehyde (X, XI). Der Aldehyd mit der *trans*-Konfiguration hat nunmehr das langwelligere Absorptionsmaximum⁴), wobei die Kernresonanzspektren der beiden Isomeren erneut die Strukturzuordnung bestätigen (Tabelle).

⁹) J. ATTENBURROW, A. F. B. CAMERON, J. H. CHAPMAN, R. M. EVANS, B. A. HEMS, A. B. A. JANSEN & T. WALKER, J. chem. Soc. 1952, 1094.

Fig. 1 zeigt die Absorptionsspektren der *trans*-Dehydro- β -ionyliden-Verbindungen, Fig. 2 die der *cis*-Isomeren.

Zur Kondensation der Dehydro- β -ionylidenacetaldehyde (X, XI) mit Senecio-säure-äthylester (XII) haben wir das von MATSUI *et al.*⁶⁾ beschriebene Verfahren abgeändert. Vorversuche in der Vitamin-A-Reihe mit β -Ionylidenacetaldehyd hatten gezeigt, dass sich höhere und besser reproduzierbare Ausbeuten erzielen lassen, wenn man unter Verkürzung der Reaktionszeit eine Suspension des Alkaliamides in abs.

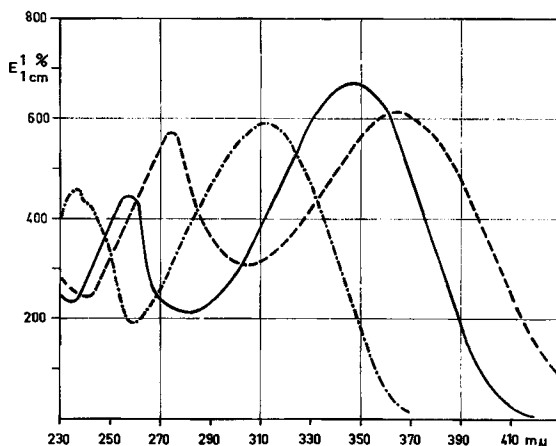


Fig. 2. Absorptionsspektren (in Feinsprit) der *cis*-Dehydro- β -ionyliden-Verbindungen

- - - - - *cis*-Dehydro- β -ionylidenäthanol (IX)
 ———— *cis*-Dehydro- β -ionylidenessigsäure (VII)
 - · - · - *cis*-Dehydro- β -ionylidenacetaldehyd (XI)

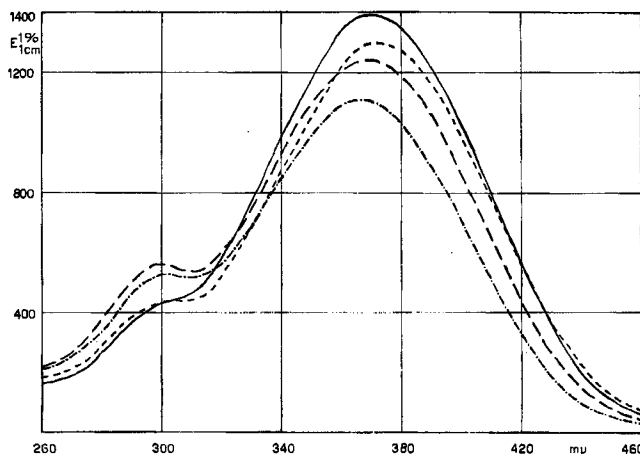


Fig. 3. Absorptionsspektren (in Feinsprit) der isomeren Vitamin- A_2 -säuren

- all-*trans*- Vitamin- A_2 -säure (XIII)
 - - - - - 13-*cis*- Vitamin- A_2 -säure (XVIII)
 - · - · - 9-*cis*- Vitamin- A_2 -säure (XXIII)
 - · - · - 9,13-di-*cis*-Vitamin- A_2 -säure (XXVIII)

Äther statt in flüssigem Ammoniak verwendet (Formelschema 3). Die isomeren Aldehyde X und XI wurden unter diesen Bedingungen sowohl in Gegenwart von Kalium- als auch von Natriumamid mit Seneciosäure-äthylester (XII) kondensiert. Wir erhielten die vier isomeren Vitamin-A₂-säuren (XIII, XVIII, XXIII, XXVIII). Die Kernresonanzspektren der Methylester (XIV, XIX, XXIV, XXIX) bestätigten die Strukturzuordnung⁷⁾. Die Absorptionsspektren der kristallinen Vitamin-A₂-säuren sind in Fig. 3 wiedergegeben.

Nach der Chromatographie der durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion der Methylester erhaltenen Alkohole konnten wir alle Vitamin-A₂-Isomeren (all-*trans*, XV; 13-*cis*, XX; 9-*cis*, XXV und 9,13-di-*cis*, XXX) kristallisieren. Während das 9,13-di-*cis*-Vitamin A₂ (XXX) schon unterhalb -30° schmilzt, haben die 9-*cis*- (XXV) und 13-*cis*- (XX) -Isomeren einen Smp. um 70°. All-*trans*-Vitamin A₂ (XV) kristallisierte anfangs in hellgelben Nadeln vom Smp. 17–19°; beim Animpfen mit der höher schmelzenden Form¹⁾ wurde ein Präparat vom Smp. 63–65° erhalten. Obwohl die bei 0° im Hochvakuum getrocknete tiefschmelzende Form richtige Analysenresultate lieferte, können wir nicht ausschliessen, dass es sich wie beim Vitamin A um eine Kristallform unter Lösungsmiteilschluss handelt¹⁰⁾. Die Absorptionsspektren der Vitamin-A₂-Isomeren sind in Fig. 4 wiedergegeben.

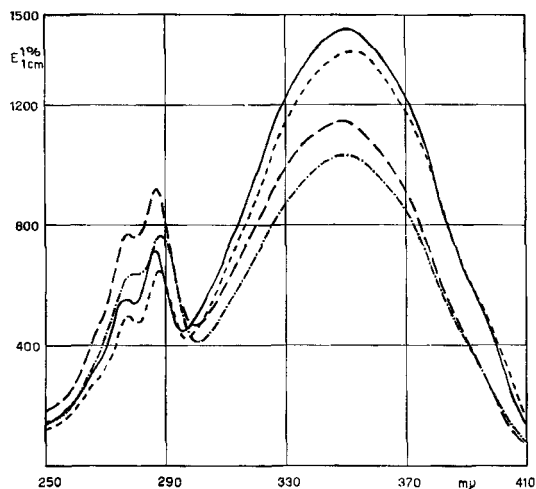


Fig. 4. Absorptionsspektren (in Feinsprit) der isomeren Vitamine A₂

- all-*trans*- Vitamin A₂ (XV)
- 13-*cis*- Vitamin A₂ (XX)
- · - · - 9-*cis*- Vitamin A₂ (XXV)
- · · · · 9,13-di-*cis*-Vitamin A₂ (XXX)

Um polymorphe Formen scheint es sich hingegen beim all-*trans*-Vitamin-A₂-*p*-phenylazobenzoat (XVI) und -aldehyd (XVII) zu handeln. Aus dem all-*trans*-Vitamin A₂ (Smp. 17–19°) wurde ein *p*-Phenylazobenzoat vom Smp. 74–76° erhalten in Übereinstimmung mit dem für das Naturprodukt gefundenen Wert. Dieses Präparat konnte in die höher schmelzende Form vom Smp. 96–98° übergeführt werden¹⁾

¹⁰⁾ H. N. HOLMES & R. E. CORBETT, J. Amer. chem. Soc. 59, 2042 (1937).

und gab dann mit dem Ester (XXI) von 13-*cis*-Vitamin A₂ vom gleichen Smp. (96–98°) eine deutliche Depression bei der Mischprobe.

Die Vitamin-A-Aktivität der isomeren Vitamin-A₂-alkohole scheint – so weit sie bisher in unseren biochemischen Laboratorien von Dr. G. B. BRUBACHER untersucht wurde¹¹⁾ – der für die Vitamin-A-Reihe bekannten¹²⁾ parallel zu laufen. All-*trans*-Vitamin A₂ (XV) hat eine Aktivität von ca. 40%, in Übereinstimmung mit dem für das Naturprodukt gefundenen Wert¹³⁾, 13-*cis*-Vitamin A₂ (XX) eine solche von ca. 26% und 9,13-di-*cis*-Vitamin A₂ (XXX) von weniger als 8%.

Der durch Braunsteinoxydation⁹⁾ erhaltene all-*trans*-Vitamin-A₂-aldehyd (XVII) hat einen Smp. von 78–79°, in Übereinstimmung mit den Literaturangaben¹⁾. Wie uns Dr. PLACK¹⁴⁾ mitteilte, erhielt er aus Vitamin-A-aldehyd ein Präparat von all-*trans*-Vitamin-A₂-aldehyd¹⁾ vom Smp. 66–68°, von etwas hellerer oranger Farbe. Beide Formen konnten ineinander übergeführt werden und hatten ein identisches Kernresonanzspektrum. Es ist möglich, dass es sich bei diesen beiden Kristallformen um die von CAMA *et al.*¹⁵⁾ aus natürlichem Vitamin A₂ erhaltenen handelt (Smp. 61° und 77–78°).

Experimenteller Teil¹⁶⁾

cis- (VII) und *trans*-Dehydro- β -ionylidenessigsäure (VI). Die Lösung von 196 g *trans*- β -Ionylidenessigsäure (Smp. 122–124°, Abs.-Max. bei 256 und 296 μ , $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 560, 654$) in 850 ml Methyläthylketon erhitzt man unter Stickstoff, nach Zugabe von 70 g Kaliumcarbonat und 200 ml Methyljodid⁴⁾, 6 Std. auf dem Dampfbad zum Sieden. Nach dem Abkühlen giesst man auf Wasser und nimmt mit Äther auf. Die Ätherlösung wird nacheinander mit 2-proz. Natronlauge, Wasser, 1N Schwefelsäure, Wasser, 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren dampft man das Lösungsmittel im Vakuum bei 30° ab und destilliert den öligen Rückstand. Man erhält 164,5 g *trans*- β -Ionylidenessigsäure-methylester (IV), Sdp. 104–106°/0,08 Torr, Abs.-Max. bei 258 und 301 μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 502, 609$).

Eine Lösung von 164,5 g *trans*- β -Ionylidenessigsäure-methylester (IV) in 625 ml Methylenchlorid versetzt man mit 35 g Calciumoxid, 55 g Natriumhydrogencarbonat und 124 g N-Bromsuccinimid, und rührt unter Stickstoff 6 Std. bei 5–10°. Hierauf gibt man 90 ml Chinolin zur Lösung, filtriert, dampft das Methylenchlorid im Wasserstrahlvakuum bei 25° ab und versetzt erneut mit 90 ml Chinolin. Man erwärmt darauf 1 Std. in einer Stickstoffatmosphäre auf dem Dampfbad, giesst die abgekühlte Lösung auf eiskalte 3N Schwefelsäure, extrahiert mit Petroläther (40–45°) und dekantiert von den ausgefallenen harzigen Anteilen. Der Petrolätherextrakt

¹¹⁾ G. B. BRUBACHER, unveröffentlichte, vorläufige Resultate.

¹²⁾ S. R. AMES, W. J. SWANSON & P. L. HARRIS, J. Amer. chem. Soc. 77, 4134 (1955).

¹³⁾ E. M. SHANTZ & J. H. BRINKMAN, J. biol. Chemistry 183, 467 (1950).

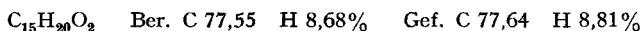
¹⁴⁾ P. A. PLACK, The National Institute for Research in Dairying, University of Reading, England, unveröffentlichte Privatmitteilung.

¹⁵⁾ H. R. CAMA, P. D. DALVI, R. A. MORTON, M. K. SALAH, G. R. STEINBERG & A. L. STUBBS, Biochem. J. 52, 535 (1952).

¹⁶⁾ Die Smp. wurden in einem evakuierten Röhrchen gemessen; sie sind unkorrigiert. Alle Spektren wurden mit einem CARY-Spektrophotometer, Modell 14, in Feinsprit aufgenommen, sofern nicht anders vermerkt. Das zur Chromatographie verwendete Aluminiumoxid wurde vor dem Bereiten der Säule in einem Rundkolben 2mal im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur entgast und der Kolben mit Stickstoff belüftet. Nach dem erneuten Evakuieren wurde der zur Herstellung der Säule verwendete Petroläther (40–45°) eingesaugt. Alle Kristallisationen erfolgten in einer Kohlendioxidatmosphäre, dem Lösungsmittel wurde im Falle der Vitamin-A₂-alkohole und -phenylazobenzoate wenig Santoquin MONSANTO (EMQ, 1,2-Di-hydro-6-äthoxy-2,2,4-trimethyl-chinolin) als Stabilisator zugesetzt.

wird mit Wasser, 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird destilliert. Man erhält 135 g *Dehydro-β-ionylidenessigsäure-methylester* (V), Sdp. 112–114°/1,5 Torr, Abs.-Max. bei 257 und 344 mμ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 430, 576$).

Zur Verseifung erhitzt man den erhaltenen Ester (V) mit 1 l 10-proz. methanolischer Kalilauge 2 Std. unter Stickstoff auf dem Dampfbad, giesst die abgekühlte Lösung auf Wasser und extrahiert mit Äther. Die alkalisch-wässrige Lösung der *Dehydro-β-ionylidenessigsäure* wird mit 3N Schwefelsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wäscht man mehrmals mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und filtriert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 94,8 g eines kristallinen Rückstandes, den man aus Äther/Petroläther (40–45°) umkristallisiert. Es kristallisieren 28,5 g *trans-Dehydro-β-ionylidenessigsäure* (VI) in Form hellgelber Rhomben, Smp. 130–132°, Abs.-Max. bei 257 und 338 mμ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 493, 724$).

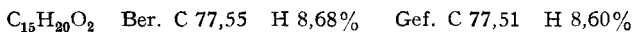


Methylester von VI: farbloses Öl, Abs.-Max. bei 259 und 343 mμ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 463, 653$).

Die Mutterlauge (66 g) chromatographiert man an 4 kg Kieselgel (MERCK, 0,2–0,5 mm, zur Säulenchromatographie). Auf die mit Benzol bereitete Säule wird die in Benzol gelöste Substanz gegeben und dann mit steigendem Petrolätherzusatz zum Benzol entwickelt. Nachdem die Säule mit reinem Petroläther (40–45°) gewaschen wurde, beginnt man Äther zuzusetzen. *Dehydro-β-ionylidenessigsäure* beginnt mit Petroläther/Äther (8:2) eluiert zu werden. Man fängt 1,5-l-Fractionen auf.

Frakt.	Gemisch Petroläther (40–45°)/Äther	Eluat in g	Abs.-Max. in mμ	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
1	8:2	6,1	256, 344	452, 580
2	8:2	17,35	257, 344	457, 609
3	8:2	7,8	256, 344	467, 598
4	8:2	6,5	256, 342	438, 505
5	7:3	4,25	256, 337	461, 560
6	6:4	2,65	257, 336	471, 531
7	6:4	2,85	257, 335	475, 555
8	1:1	5,9	257, 335	470, 520

Die Fraktionen 1–4 werden vereinigt und aus Petroläther (60–90°) kristallisiert. Man erhält 21,4 g *cis-Dehydro-β-ionylidenessigsäure* (VII) in Form schwach gelblicher Blättchen, Smp. 105–107°, Abs.-Max. bei 256 und 347 mμ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 445, 669$).



Methylester von VII: Abs.-Max. bei 259 und 353 mμ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 409, 596$).

Aus den Fraktionen 5–8 können aus Äther/Petroläther (40–45°) weitere 8,6 g *trans-Dehydro-β-ionylidenessigsäure* (VI) vom Smp. 130–132° kristallisiert werden.

cis-(IX) und trans-Dehydro-β-ionylidenäthanol (VIII). Zu einer Lösung von 31,8 g *trans-Dehydro-β-ionylidenessigsäure* (VI) in 400 ml abs. Äther tropft man bei 0° unter Stickstoff eine Lösung von 5,9 g Lithiumaluminiumhydrid in 88 ml Äther. Man rührt 1 Std. bei 0°, tropft 100 ml zu und giesst das Reaktionsgemisch auf eiskalte 1N-Schwefelsäure. Man nimmt mit Äther auf, wäscht die ätherische Lösung nacheinander mit 2-proz. Natronlauge und Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Die filtrierte Lösung wird im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Man erhält 28,6 g *trans-Dehydro-β-ionylidenäthanol* (VIII) als hellgelbes Öl. $n_D^{25} = 1,5672$, Abs.-Max. bei 237, 244 und 307 mμ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 535, 468$ und 656).

In gleicher Weise wurden aus 42,6 g *cis-Dehydro-β-ionylidenessigsäure* (VII) in 300 ml abs. Äther und einer Lösung von 7,35 g Lithiumaluminiumhydrid in 110 ml abs. Äther 38,7 g *cis-*

Dehydro- β -ionylidenäthanol (IX) erhalten. Hellgelbes Öl, $n_D^{23} = 1,5670$, Abs.-Max. bei 238 und 311 $m\mu$ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 454, 590$).

cis-(XI) und *trans*-Dehydro- β -ionylidenacetaldehyd (X). 28,5 g *trans*-Dehydro- β -ionylidenäthanol (VIII) werden in 480 ml Petroläther und 50 ml Aceton in Gegenwart von 195 g Braunstein⁹⁾ unter Stickstoff 16 Std. bei Raumtemperatur geschüttelt. Man filtriert über Dicalite-Speedex und wäscht gründlich mit Äther nach. Das Filtrat dampft man im Vakuum bei 25° ein. Man erhält 25,4 g *trans*-Dehydro- β -ionylidenacetaldehyd (X): oranges Öl, Abs.-Max. bei 272 und 372 $m\mu$ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 552, 807$).

Semicarbazon von X: gelbe Blättchen aus Äthanol, Smp. 169–171°, Abs.-Max. bei 283 und 349 $m\mu$ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 558, 1205$).

In gleicher Weise wurde durch Braunsteinoxydation (220 g) von 38,7 g *cis*-Dehydro- β -ionylidenäthanol (IX) in 580 ml Petroläther und 60 ml Aceton 35,7 g *cis*-Dehydro- β -ionylidenacetaldehyd (XI) erhalten: oranges Öl, Abs.-Max. bei 272 und 367 $m\mu$ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 542, 611$).

Semicarbazon von XI: hellgelbe Blättchen aus Äthanol, Smp. 128–130°, Abs.-Max. bei 283 und 344 $m\mu$ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 662, 793$).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Vitamin-A₂-Isomeren

a) *Vitamin-A₂-säuren*. Zunächst bereitet man aus ca. 3 Mol Natrium oder 2,5 Mol Kalium in flüssigem Ammoniak in Gegenwart von wenig Ferrinitrat die entsprechenden Alkaliamide. In Abänderung der von MATSUI *et al.*⁶⁾ angegebenen Vorschrift ersetzt man das Ammoniak durch Äther, tropft ein Gemisch von 1 Mol Dehydro- β -ionylidenacetaldehyd und 1,3 Mol Seneciosäureäthylester in abs. Äther zu und rührt 24 Std. bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird auf eiskalte 1N Schwefelsäure gegossen und in Äther aufgenommen. Nach mehrmaligem Waschen der Ätherlösung mit Wasser trocknet man diese über Natriumsulfat, filtriert und dampft im Vakuum bei 25° ein. Den erhaltenen Rückstand verseift man durch 2stdg. Erhitzen mit 10-proz. methanolischer Kalilauge unter Stickstoff auf dem Dampfbad. Man giesst auf Wasser, extrahiert mit Äther und säuert die wässrig-alkalische Lösung der Vitamin-A₂-säure mit 1N Schwefelsäure an. Man nimmt in Äther auf, wäscht den Ätherextrakt mehrmals mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und dampft im Vakuum bei 25° ab. In den meisten Fällen kristallisiert die Vitamin-A₂-säure beim Eindampfen. Tritt auch aus Äthanol keine Kristallisation ein, so wird nach der bei der *trans*-Dehydro- β -ionylidenessigsäure (VI) beschriebenen Methode in Methyläthylketon mit Methyljodid und Kaliumcarbonat verestert und der erhaltene rohe Vitamin-A₂-säure-methylester an der 40fachen Menge Aluminiumoxid (GIULINI, Aktivität II, mit 4% Wasserzusatz desaktiviert) chromatographiert. Der Ester wird mit einem Petroläther (40–45°)/Äthergemisch (95:5) von der Säule eluiert und erneut wie oben angegeben verseift.

b) *Vitamin-A₂-alkohole und deren p-Phenylazobenzoate*. Die erhaltenen kristallinen Vitamin-A₂-säuren verestert man erneut, wie unter a) vermerkt, mit Methyljodid und Kaliumcarbonat und reinigt die Vitamin-A₂-säure-methylester durch Chromatographie an Aluminiumoxid (GIULINI, Aktivität II, mit 4% Wasserzusatz desaktiviert). – Zur Reduktion zu den entsprechenden Alkoholen wird der chromatographierte Ester (1 Mol) in abs. Äther gelöst. In einer Stickstoffatmosphäre tropft man unter Rühren bei –50° 0,9–1 Mol Lithiumaluminiumhydrid in abs. Äther zu, rührt 1 Std. bei –50° und zersetzt den Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid durch Zutropfen von Methanol. Man giesst den Kolbeninhalt auf eiskalte 1N Schwefelsäure, nimmt in Äther auf und wäscht den Ätherextrakt nacheinander mit Wasser, 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und filtriert. Das Lösungsmittel dampft man im Vakuum bei 20° ab, worauf der rohe Vitamin-A₂-alkohol an der 100fachen Menge Aluminiumoxid (GIULINI, Aktivität II, durch 7% Wasser- und 1% Pyridin-Zusatz desaktiviert) chromatographiert wird. Vor dem Auftragen des Alkohols auf die Säule wird diese gründlich mit Petroläther (40–45°) gewaschen. Man beginnt die Chromatographie mit Petroläther (40–45°), dem steigende Mengen an Äther zugesetzt werden. Mit Petroläther/Äther (95:5) wird meist eine schnell laufende gelbe Zone von der Säule eluiert, mit einem Gemisch (92:8) beginnt die breite hellgelbe Hauptzone zu wandern und es löst sich ein brauner Ring von der Spitze der Hauptzone, der ebenfalls noch verworfen wird. Der Vitamin-A₂-alkohol wird dann durch ein Gemisch (85:15) bis (80:20) eluiert.

Zur Darstellung der *p*-Phenylazobenzoate versetzt man den in abs. Benzol gelösten Vitamin-A₂-alkohol mit der benzolischen Lösung von *p*-Phenylazobenzoylchlorid und gibt dann bei 0° unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre Pyridin zu. Man rührt 24 Std. bei Raumtemperatur, filtriert und wäscht mit Äther nach. Das Filtrat wird nacheinander mit 1*N* Schwefelsäure, Wasser, 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum bei 20° abgedampft. Das rohe Vitamin-A₂-phenylazobenzoat chromatographiert man an der 100fachen Menge Aluminiumoxid (GIULINI, Aktivität II, durch 5% Wasser- und 1% Pyridin-Zusatz desaktiviert). Petroläther (40–45°)/Äther-Gemisch (95:5) eluiert das Vitamin-A₂-phenylazobenzoat.

c) *Vitamin-A₂-aldehyde*. Alle Operationen werden unter Lichtausschluss durchgeführt. Den in Petroläther (40–45°) gelösten Vitamin-A₂-alkohol schüttelt man nach Zugabe der 10–15fachen Menge Braunstein 16 Std. unter Stickstoff bei Raumtemperatur. Man filtriert über Dicalite-Speedex, wäscht gründlich mit Äther nach und dampft das Filtrat bei 15° ein. Man chromatographiert an der 100fachen Menge Aluminiumoxid (GIULINI, Aktivität I, durch 4% Wasserzusatz desaktiviert). Die Vitamin-A₂-aldehyde werden durch Petroläther (40–45°) eluiert. Gegen Ende der Chromatographie verwendet man ein Petroläther/Äther-Gemisch (95:5). Sobald die orange Hauptzone das Säulenende erreicht, werden Fraktionen aufgefangen, deren Volumen etwa 1/3 der Menge des eingesetzten Aluminiumoxids entspricht. In manchen Fällen musste zur Darstellung eines einheitlichen Präparates rechromatographiert werden.

Einzelne Vitamin-A₂-Verbindungen

all-trans-Vitamin-A₂-säure (XIII). Kaliumamid (aus 5,8 g Kalium) in 300 ml abs. Äther, 12,7 g *trans*-Dehydro-β-ionylidenacetaldehyd (X) und 9,8 g Seneciosäure-äthylester (XII) in 65 ml abs. Äther gaben 19,2 g rotes Öl, das mit 150 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge verseift wurde. Aus 17,2 g Rohprodukt wurden aus Äthanol 6,4 g *all-trans*-Vitamin-A₂-säure in gelben Blättchen erhalten. Smp. 183–184°, Abs.-Max. bei 305 (Schulter) und 370 mμ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 443, 1395$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2$ Ber. C 80,49 H 8,78% Gef. C 80,44 H 8,88%

all-trans-Vitamin-A₂-säure-methylester (XIV). 6 g *all-trans*-Vitamin-A₂-säure, in 60 ml Methyläthylketon mit 8 g Kaliumcarbonat und 15 ml Methyljodid 6 Std. zum Sieden erhitzt, gaben nach Chromatographie an 300 g Aluminiumoxid 6,1 g *all-trans*-Vitamin-A₂-säure-methylester, Smp. 44–46° (aus Methanol), Abs.-Max. bei 307 (Schulter) und 376 mμ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 416, 1340$). (FARRAR *et al.*¹⁷) fanden Smp. 45–47°, Abs.-Max. bei 308 [Schulter] und 377 mμ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 420, 1300$).)

all-trans-Vitamin A₂ (XV). 6,1 g kristalliner Vitamin-A₂-säure-methylester XIV in 70 ml abs. Äther ergaben nach der Reduktion mit 600 mg Lithiumaluminiumhydrid in 9 ml abs. Äther und Chromatographie an 500 g Aluminiumoxid 4,1 g öliges *all-trans*-Vitamin A₂. Bei der Chromatographie wurde kein 13-*cis*-Vitamin A₂ gefunden (s. folgende Mitteilung). Aus Petroläther (40–45°) kristallisierten bei –40° 3,1 g *all-trans*-Vitamin A₂ in feinen hellgelben Nadeln. Smp. 17–19°, Abs.-Max. bei 276, 286 und 350 mμ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 550, 710, 1450$), identisch mit dem nach POMMER (s. folgende Mitteilung) erhaltenen Präparat.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}$ Ber. C 84,45 H 9,92% Gef. C 84,42 H 9,84%

all-trans-Vitamin A₂ vom Smp. 17–19° ist aussergewöhnlich luftempfindlich. Bei 1stdg. Liegen an der Luft bei 0° ist das Absorptionsspektrum fast vollständig verschwunden. Es entsteht ein gelbes, amorphes Pulver, dessen Smp. angestiegen ist (96–106°). Die Analyse dieses Pulvers ergab C 59,47 und H 7,70%, was einem ungefähren Mehrgehalt von 7 O entspricht.

Das Präparat konnte jedoch durch Animpfen mit der hochschmelzenden Form des *all-trans*-Vitamins A₂ (nach ISLER *et al.*¹⁾ synthetisiert) in die wesentlich stabilere, gröber kristalline Form vom Smp. 63–65° übergeführt werden. Abs.-Max. bei 276, 286 und 350 mμ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 555, 710, 1445$). Die Verbindung war in allen ihren Eigenschaften mit den nach ISLER *et al.*¹⁾, POMMER¹⁸⁾, sowie FARRAR *et al.*¹⁸⁾ erhaltenen Präparaten identisch.

¹⁷⁾ K. R. FARRAR, J. C. HAMLET, H. B. HENBEST & E. R. H. JONES, J. chem. Soc. 1952, 2657.

¹⁸⁾ 3. Mitteilung dieser Reihe, Helv. 45, 541 (1962).

all-trans-Vitamin-A₂-p-phenylazobenzoat (XVI). Aus 200 mg *all-trans*-Vitamin A₂ (XV) [aus kristallinem *all-trans*-Vitamin-A₂-säure-methylester (XIV) hergestellt, durch Chromatographie gereinigt: Öl, Abs.-Max. bei 276, 286 und 350 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 490, 643, 1330$)] in 3 ml abs. Benzol, 400 mg *p*-Phenylazobenzoylchlorid in 6 ml Benzol sowie 0,5 ml Pyridin, erhält man nach Chromatographie an 75 g Aluminiumoxid und mehrmaliger Kristallisation aus Petroläther (40–45°) 180 mg *all-trans*-Vitamin-A₂-phenylazobenzoat (XVI), orange feine Nadeln, Smp. 74–76°, Abs.-Max. bei 278 (Schulter), 288 und 339 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 418, 579, 1270$).

C₃₃H₃₆O₂N₂ Ber. N 5,69% Gef. N 5,75%

Das Präparat gab keine Smp.-Depression mit dem nach POMMER¹⁸⁾ erhaltenen *all-trans*-Vitamin-A₂-phenylazobenzoat und konnte durch Animpfen seiner Lösung in Petroläther (60–90°) in die hochschmelzende Form übergeführt werden, die dann ihrerseits in allen ihren Eigenschaften mit den nach ISLER *et al.*¹⁾, POMMER¹⁸⁾ und FARRAR *et al.*¹⁸⁾ erhaltenen *all-trans*-Vitamin-A₂-phenylazobenzoaten vom Smp. 96–98° identisch war. Abs.-Max. bei 278 (Schulter), 289 und 339 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 429, 585, 1260$).

all-trans-Vitamin-A₂-aldehyd (XVII). Aus 5 g *all-trans*-Vitamin A₂ (XV) (Smp. 63–65°) in 200 ml Petroläther (40–45°) und 55 g Braunstein wurden nach Chromatographie an 200 g Aluminiumoxid (4,5 g) und Kristallisation aus Petroläther (40–45°) 3,2 g *all-trans*-Vitamin-A₂-aldehyd erhalten. Smp. 78–79°, Abs.-Max. bei 314 (Schulter) und 401 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 395, 1470$).

13-cis-Vitamin-A₂-Säure (XVIII). Natriumamid (aus 4,1 g Natrium) in 300 ml abs. Äther, 12,7 g *trans*-Dehydro- β -ionylidenacetaldehyd (X) und 9,8 g Seneciosäure-äthylester (XII) in 65 ml Äther gaben 18 g oranges Öl, das mit 150 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge verseift wurde. Aus 14,9 g roher *13-cis*-Vitamin-A₂-säure wurden nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol 5,5 g reine *13-cis*-Vitamin-A₂-säure (XVIII) erhalten. Orange Rhomben, Smp. 154–156°. Abs.-Max. bei 305 (Schulter) und 372 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 438, 1300$).

C₂₀H₂₆O₂ Ber. C 80,49 H 8,78% Gef. C 80,27 H 9,01%

13-cis-Vitamin-A₂-säure-methylester (XIX). 2,8 g *13-cis*-Vitamin-A₂-säure, in 50 ml Methyläthylketon mit 5 g Kaliumcarbonat und 10 ml Methyljodid zum Sieden erhitzt, gaben nach Chromatographie an 200 g Aluminiumoxid 3,0 g *13-cis*-Vitamin-A₂-säure-methylester (XIX): helloranges Öl, Abs.-Max. bei 307 (Schulter) und 377 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 392, 1190$).

13-cis-Vitamin A₂ (XX). 3 g *13-cis*-Vitamin-A₂-säure-methylester (XIX) in 50 ml abs. Äther gaben nach Reduktion mit 335 mg Lithiumaluminiumhydrid in 5 ml abs. Äther 2,6 g *13-cis*-Vitamin A₂ (XX), die ohne Chromatographie sofort kristallisierten. Mehrfach aus Petroläther (60–90°) bei –30° umkristallisiert, wurden 1,5 g eines Präparates von Smp. 73–75° erhalten. Blassgelbe Rhomben, Abs.-Max. bei 277, 288 und 352 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 493, 649, 1375$), identisch mit dem nach POMMER¹⁸⁾ erhaltenen Präparat.

C₂₀H₂₈O Ber. C 84,45 H 9,92% Gef. C 84,26 H 9,75%

13-cis-Vitamin-A₂-p-phenylazobenzoat (XXI). 300 mg *13-cis*-Vitamin A₂ (XX) (Smp. 73–75°) in 3 ml abs. Benzol, 350 mg *p*-Phenylazobenzoylchlorid in 6 ml abs. Benzol und 0,5 ml Pyridin gaben nach der Chromatographie an 70 g Aluminiumoxid und mehrmaliger Kristallisation aus Petroläther (60–90°) 120 mg *13-cis*-Vitamin-A₂-phenylazobenzoat (XXI): feine orange Nadeln, Smp. 96–98°, Abs.-Max. bei 280 (Schulter), 290 und 339 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 414, 572, 1230$), identisch mit den nach POMMER¹⁸⁾ und FARRAR *et al.*¹⁸⁾ erhaltenen *13-cis*-Vitamin-A₂-*p*-phenylazobenzoaten.

C₃₃H₃₆O₂N₂ Ber. C 80,45 H 7,37 N 5,69% Gef. C 80,62 H 7,64 N 5,62%

13-cis-Vitamin-A₂-aldehyd (XXII). 1,5 g *13-cis*-Vitamin A₂ (XX) (Smp. 73–75°), in 200 ml Petroläther (40–45°) und 50 ml Aceton mit 20 g Braustein geschüttelt, gaben nach Chromatographie an 300 g Aluminiumoxid 0,95 g eines orangen Öls, Abs.-Max. bei 314 (Schulter) und 395 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 412, 1180$), das bislang nicht kristallisiert werden konnte.

9-cis-Vitamin-A₂-säure (XXIII). Kaliumamid (aus 6,9 g Kalium) in 300 ml abs. Äther, 15,2 g *cis*-Dehydro- β -ionylidenacetaldehyd (XI) und 11,6 g Seneciosäure-äthylester (XII) in 75 ml abs.

Äther gaben 22,6 g oranges Öl, das mit 160 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge verseift wurde (19,8 g). Aus Äthanol wurden 6,4 g 9-*cis*-Vitamin-A₂-säure (XXIII) erhalten. Gelbe Blättchen Smp. 159–161°, Abs.-Max. bei 300 und 369 mμ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 562, 1240$).

C₂₀H₂₈O₂ Ber. C 80,49 H 8,78% Gef. C 80,36 H 8,92%

9-*cis*-Vitamin-A₂-säure (XXIII) wird ferner durch Isomerisieren von 9,13-di-*cis*-Vitamin-A₂-säure (XXVIII) erhalten: 1,05 g werden in 20 ml Isopropyläther gelöst und nach Zugabe von 10 mg Jod 1 Std. mit einer 60-W-Lampe belichtet. 9-*cis*-Vitamin-A₂-säure beginnt schon bald auszufallen. Nach 1 Std. verdünnt man mit Äther, wäscht mit 0,1N Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft nach dem Filtrieren im Vakuum bei 25° ein. Man erhält aus Äthanol 0,8 g 9-*cis*-Vitamin-A₂-säure, Smp. 158–160° (XXIII).

9-*cis*-Vitamin-A₂-säure-methylester (XXIV). 7 g 9-*cis*-Vitamin-A₂-säure (XXIII) (Smp. 159–161°), in 70 ml Methyläthylketon mit 7 g Kaliumcarbonat und 15 ml Methyljodid 6 Std. zum Sieden erhitzt, gaben nach Chromatographie an 300 g Aluminiumoxid 6,2 g 9-*cis*-Vitamin-A₂-säure-methylester (XXIV), hellgelbes Öl, Abs.-Max. bei 303 und 374 mμ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 527, 1180$).

9-*cis*-Vitamin A₂ (XXV). 6,2 g 9-*cis*-Vitamin-A₂-säure-methylester (XXIV) in 60 ml abs. Äther und 670 mg Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml abs. Äther gaben nach Chromatographie an 500 g Aluminiumoxid 4,8 g öliges 9-*cis*-Vitamin A₂ (XXV), das aus Petroläther (40–45°) kristallisiert wird. Hellgelbe derbe Nadeln, Smp. 77–79°, Abs.-Max. bei 277, 287 und 348 mμ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 767, 919, 1143$).

C₂₀H₂₈O Ber. C 84,45 H 9,92% Gef. C 84,29 H 10,15%

9-*cis*-Vitamin-A₂-p-phenylazobenzoat (XXVI). 250 mg 9-*cis*-Vitamin A₂ (XXV) (Smp. 77–79°) in 3 ml abs. Benzol sowie 350 mg p-Phenylazobenzoylchlorid in 6 ml abs. Benzol und 0,5 ml Pyridin gaben 0,5 g kristallinen Rückstand. Aus Petroläther (40–45°) umkristallisiert, wurden 250 mg 9-*cis*-Vitamin-A₂-p-phenylazobenzoat erhalten: feine orange Nadeln, Smp. 83–85°, Abs.-Max. bei 280 (Schulter), 289 und 338 mμ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 603, 726, 1150$).

C₃₃H₃₆O₂N₂ Ber. C 80,45 H 7,37 N 5,69% Gef. C 80,46 H 7,44 N 5,75%

9-*cis*-Vitamin-A₂-aldehyd (XXVII). 350 mg 9-*cis*-Vitamin A₂ (XXV) (Smp. 77–79°), in 100 ml Petroläther (40–45°) mit 8 g Braunstein 16 Std. geschüttelt und an 75 g Aluminiumoxid chromatographiert, gaben 300 mg eines orangen Öls. Der 9-*cis*-Vitamin-A₂-aldehyd kristallisierte aus Petroläther (40–45°) in langen, hellorangen Nadeln, Smp. 54–56°, Abs.-Max. bei 315 und 391 mμ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 672, 1208$). Das Präparat war äusserst luftempfindlich. Es konnten keine guten Resultate der Mikroanalyse erhalten werden. Wurde der 9-*cis*-Vitamin-A₂-aldehyd bei 30° im Hochvakuum getrocknet, so isomerisierte er sich zum all-*trans*-Vitamin-A₂-aldehyd (XVII): oranges Öl, Abs.-Max. bei 400 mμ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1380$).

9,13-di-*cis*-Vitamin-A₂-säure (XXVIII). Natriumamid (aus 6,2 g Natrium) in 500 ml abs. Äther, 19,5 g *cis*-Dehydro-β-ionylidenacetaldehyd (XI) und 15 g Seneciosäure-äthylester (XII) gaben 28,2 g eines roten Öls, das mit 160 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge verseift wurde (9,9 g). Da die 9,13-di-*cis*-Vitamin-A₂-säure nicht kristallisiert werden konnte, wurde erneut verestert (100 ml Methyläthylketon, 10 g Kaliumcarbonat und 20 ml Methyljodid, 6 Std. zum Sieden erhitzt) und an 350 g Aluminiumoxid chromatographiert (1,9 g). Der erhaltene Ester wurde mit 20 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge verseift (1,8 g) und aus Acetonitril umkristallisiert: 0,55 g hellgelbe Nadeln, Smp. 120–122°, Abs.-Max. bei 302 und 366 mμ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 528, 1107$).

C₂₀H₂₆O₂ Ber. C 80,49 H 8,78% Gef. C 80,35 H 9,02%

9,13-di-*cis*-Vitamin-A₂-säure-methylester (XXIX). 400 mg 9,13-di-*cis*-Vitamin-A₂-säure (XXVIII) (Smp. 120–122°) wurden mit ätherischer Diazomethanolösung verestert: 0,4 g hellgelbes Öl, das beim Aufbewahren bei –20° kristallisierte. Smp. 68–70°, Abs.-Max. bei 306 und 371 mμ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 479, 993$).

9,13-di-*cis*-Vitamin A₂ (XXX). 0,4 g 9,13-di-*cis*-Vitamin-A₂-säure-methylester (XXIX) in 15 ml abs. Äther und 135 mg Lithiumaluminiumhydrid in 2 ml abs. Äther gaben nach Chromatographie an 50 g Aluminiumoxid 300 mg eines hellgelben Öls. Das 9,13-di-*cis*-Vitamin A₂ kristalli-

sierte aus Petroläther (40–45°) bei –70° in feinen, hellgelben Nadeln, Smp. unterhalb –30°; Abs.-Max. bei 280 (Schulter), 288 und 350 m μ , ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ = 636, 761, 1030).

9,13-di-cis-Vitamin-A₂-p-phenylazobenzoat (XXXI). 200 mg 9,13-di-cis-Vitamin A₂ (XXX) in 2 ml abs. Benzol sowie 300 mg p-Phenylazobenzoylchlorid in 5 ml abs. Benzol und 0,5 ml Pyridin gaben nach Chromatographie an 75 g Aluminiumoxid 350 mg eines roten Öles. Das 9,13-di-cis-Vitamin-A₂-phenylazobenzoat kristallisierte aus Petroläther (40–45°) in langen roten Nadeln, Smp. 81–83°, Abs.-Max. bei 280 (Schulter), 290 und 337 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ = 514, 665, 1100).

C₃₃H₃₆O₂N₂ Ber. C 80,45 H 7,37 N 5,69% Gef. C 80,79 H 7,43 N 5,75%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt.

SUMMARY

Four crystalline vitamin A₂ isomers, *i.e.* all-*trans*, 13-*cis*, 9-*cis*, and 9,13-di-*cis*, as well as the corresponding acids and aldehydes, have been prepared from *cis*- and *trans*-dehydro- β -ionylideneacetaldehyde.

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

64. Synthesen in der Vitamin-A₂-Reihe

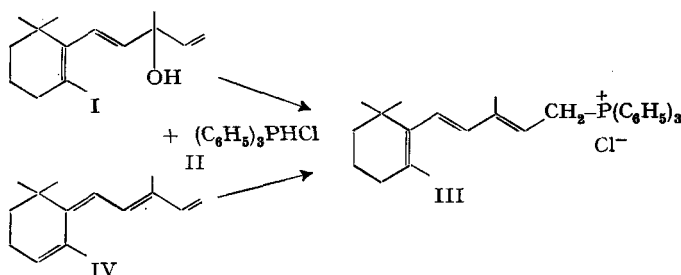
3. Mitteilung¹⁾

Anwendung der WITTIG-Reaktion zur Synthese von all-*trans*- und 13-*cis*-Vitamin A₂

von U. Schwieter, C. v. Planta, R. Rüegg und O. Isler

(7. XII. 61)

Die WITTIG-Reaktion²⁾ brachte eine wesentliche Bereicherung der Methoden zum Aufbau von Polyenen. Ihre Anwendung zur Synthese von Vitamin A³⁾ und Carotinoiden⁴⁾ wurde vor allem von POMMER *et al.* untersucht. Von der Vielzahl der Synthesen hat der folgende Weg besonderes Interesse:



¹⁾ 2. Mitteilung dieser Reihe: Helv. 45, 528 (1962).

²⁾ G. WITTIG & U. SCHÖLLKOPF, Chem. Ber. 87, 1318 (1954); G. WITTIG & W. HAAG, *ibid.* 88, 1654 (1955).

³⁾ H. POMMER, Angew. Chemie 72, 811 (1960).

⁴⁾ H. POMMER, Angew. Chemie 72, 911 (1960).