

tion nicht gleichzeitig zugänglich. Dies erklärt weiter das Verhalten bei höheren Umsätzen, wobei die gesamte Oberfläche von totgebranntem Kalk rascher als diejenige von weichgebranntem Kalk zum Nitrat umgesetzt wird und dadurch die Geschwindigkeit schneller absinkt. Bei weichgebranntem Kalk beherrscht folglich der Diffusionsvorgang die Umsetzungsgeschwindigkeit. Die Verringerung der Korngrösse verkürzt den Diffusionsweg zum Innern des Calciumoxid-Teilchens und vergrössert die äussere, leicht zugängliche Oberfläche, was mit einer Steigerung der Umsetzungsgeschwindigkeit verbunden ist. Der Einfluss der Korngrösse auf die Umsetzungsgeschwindigkeit ist daher, wie nunmehr verständlich ist, bei totgebranntem Kalk geringer als bei weichgebranntem.

SUMMARY

Kinetic studies on the synthesis of calcium nitrate from calcium oxide and nitrous gases between 360 and 470°C have shown that this is a first order reaction in relation to the nitrogen dioxide concentration. From the temperature effect on the reaction rate constant k' , which follows the rule of *ARRHENIUS*, the activation energy has been determined. The progress of the reaction with time was measured with powders, grains of different sizes and tablets. The relation between combustion temperature, internal surface, reaction rate and degree of reaction has been clarified using quicklime calcined at different temperatures.

Technisch-chemisches Laboratorium
Eidg. Technische Hochschule, Zürich

62. Synthesen in der Vitamin-A₂-Reihe

1. Mitteilung

Die Darstellung von kristallinem all-*trans*-Vitamin A₂ und von zwei Isomeren mit sterischer Hinderung

von U. Schwieter, G. Saucy, M. Montavon, C. v. Planta, R. Rüegg und O. Isler

(7. XII. 61)

Bei Untersuchungen von Süsswasserfischen fanden im Jahre 1937 WALD im Sehpurpur (Porphyropsin)¹⁾ sowie LEDERER *et al.*²⁾ und EDISBURY *et al.*³⁾ in den Leberölen eine dem Vitamin A ähnliche Verbindung. Wegen ihrer nahen Verwandtschaft zum Vitamin A wurde sie vom Arbeitskreise um MORTON³⁾ Vitamin A₂ genannt. Vitamin A₂ (I) ist 3,4-Dehydrovitamin A⁴⁾.

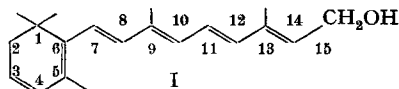
¹⁾ G. WALD, *Nature* 139, 1017 (1937).

²⁾ E. LEDERER, V. ROSANOVA, A. E. GILLAM & I. M. HEILBRON, *Nature* 140, 233 (1937).

³⁾ J. R. EDISBURY, R. A. MORTON & G. W. SIMPKINS, *Nature* 140, 234 (1937).

⁴⁾ Wir verwenden die von KARRER für die Carotinoide vorgeschlagene Numerierung der Kohlenstoffatome, wie sie von der Internationalen Union für Reine und Angewandte Chemie für die Provitamine A empfohlen wurde (Compt. rend. Conf. Union intern. chim. pure et appl. 14^e Conf., Londres, p. 142) und seit Dezember 1960 in den Chemical Abstracts Verwendung findet.

Der Befund, dass Leberöle von Süßwasserfischen das Vitamin A₂ gegenüber dem Vitamin A stärker angereichert enthalten als die herkömmlichen Seefisch-Konzentrate²⁾³⁾, erlaubte die Isolierung kleiner Mengen von Vitamin A₂ für die Struktur-aufklärung. Diese Arbeiten wurden erschwert durch die aussergewöhnliche Sauerstoffempfindlichkeit der Verbindung.



1939 hatten erstmals GRAY & CAWLEY⁵⁾ die heute anerkannte Struktur (I) auf Grund des ähnlichen Verhaltens der Vitamine A und A₂ bei der Molekulardestillation in Erwägung gezogen. Diese Formulierung wurde in der Folge auch von MORTON *et al.*⁶⁾ bevorzugt. 1947 gelang SHANTZ⁷⁾ die Herstellung eines reinen, öligen Präparates aus dem kristallinen *p*-Phenylazobenzoat. Fünf Jahre später synthetisierte der Arbeitskreis um HENBEST & JONES⁸⁾ die Verbindung ausgehend von all-*trans*-Vitamin-A-säure-methylester⁹⁾. Das ölige Syntheseprodukt stimmte in seinen Eigenschaften mit natürlichem Vitamin A₂ überein, und damit war dessen all-*trans*-Konfiguration festgelegt. 1955 gelang denselben Autoren die Synthese ausgehend von Vitamin-A-aldehyd¹⁰⁾.

Die folgende Tabelle zeigt eine Gegenüberstellung der Schmelzpunkte des natürlichen Vitamins A₂⁷⁾¹¹⁾ und seiner Derivate⁷⁾¹²⁾¹³⁾ mit denjenigen der Syntheseprodukte⁸⁾.

Derivate des natürlichen Vitamins A₂⁷⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾ im Vergleich mit den Syntheseprodukten⁸⁾

Verbindung	Smp.	Literatur
Vitamin A ₂	Öl	SHANTZ ⁷⁾ , CAMA <i>et al.</i> ¹¹⁾ ; FARRAR <i>et al.</i> ⁸⁾
Vitamin-A ₂ - <i>p</i> -phenylazobenzoat	{ 76–77° 94–95°	SHANTZ ⁷⁾ ; FARRAR <i>et al.</i> ⁸⁾ KARRER & SCHNEIDER ¹²⁾
Vitamin-A ₂ -aldehyd	{ 61° 77–78°	CAMA <i>et al.</i> ¹³⁾ CAMA <i>et al.</i> ¹³⁾ ; FARRAR <i>et al.</i> ⁸⁾

Arbeiten von ABDULLAH *et al.*¹⁴⁾ sowie BARNHOLDT & HJARDE¹⁵⁾ haben das natürliche Vorkommen von Stereoisomeren des Vitamins A₂ wahrscheinlich gemacht. Auch die Schmelzpunkte der Tabelle deuten auf das Vorkommen von Stereoformen hin.

⁵⁾ E. L. GRAY, J. biol. Chemistry 131, 317 (1939); E. L. GRAY & J. D. CAWLEY, *ibid.* 134, 397 (1940).

⁶⁾ R. A. MORTON, M. K. SALAH & A. L. STUBBS, Nature 159, 744 (1947).

⁷⁾ E. M. SHANTZ, Science 108, 417 (1948).

⁸⁾ K. R. FARRAR, J. C. HAMLET, H. B. HENBEST & E. R. H. JONES, J. chem. Soc. 1952, 2657.

⁹⁾ S. 3. Mitteilung dieser Reihe, Helv. 45, 541 (1962).

¹⁰⁾ H. B. HENBEST, E. R. H. JONES & T. C. OWEN, J. chem. Soc. 1955, 2765.

¹¹⁾ H. R. CAMA, P. D. DALVI, R. A. MORTON & M. K. SALAH, Biochem. J. 52, 542 (1952).

¹²⁾ P. KARRER & P. SCHNEIDER, Helv. 33, 38 (1950).

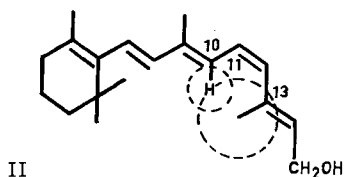
¹³⁾ H. R. CAMA, P. D. DALVI, R. A. MORTON, M. K. SALAH, G. R. STEINBERG & A. L. STUBBS, Biochem. J. 52, 535 (1952).

¹⁴⁾ M. M. ABDULLAH, S. R. MORCOS & M. K. SALAH, Biochem. J. 56, 569 (1954).

¹⁵⁾ B. BARNHOLDT & W. HJARDE, Acta chem. scand. 10, 1635 (1956).

Sechs Stereoisomere sind bisher in der Vitamin-A-Reihe bekannt: vier «ungehinderte» (all-*trans*, 9-*cis*, 13-*cis* und 9,13-di-*cis*) und zwei «gehinderte» Formen (11-*cis* und 11,13-di-*cis*)¹⁶⁾.

11-*cis*-isomere Vitamin-A-Verbindungen sind von grossem Interesse, da das 11-*cis*-Vitamin A (II) eine bedeutende Rolle im Sehvorgang einer Vielzahl von Lebewesen innehat¹⁷⁾. Die Verbindungen sind sehr labil und lagern sich auf Grund sterischer Hinderung des Wasserstoffatoms am C-10 mit der Methylgruppe am C-13 leicht in die all-*trans*-Form um.



PAULING hat die sterische Hinderung bestimmter *cis*-Doppelbindungen von Polyenen erkannt¹⁸⁾. Fig. 1 veranschaulicht diese «PAULING'sche Hinderung» am Kalottenmodell für das 11-*cis*-Vitamin A₂ im Vergleich zur all-*trans*-Konfiguration.

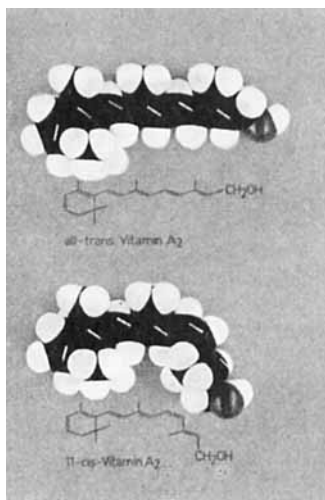


Fig. 1. Kalottenmodelle (nach STUART und BRIEGLEB) von all-*trans*- und 11-*cis*-Vitamin A₂

Wir berichten in dieser Arbeit und in den anschliessenden Mitteilungen über die Synthese der entsprechenden Stereoisomeren des Vitamins A₂.

Die Synthese von all-*trans*-Vitamin A₂ und der 11-*cis*- sowie 11,13-di-*cis*-Isomeren gelang ausgehend von Dehydro-β-C₁₄-aldehyd III¹⁹⁾ und den isomeren 3-Methylpent-2-en-4-in-1-olen (IV und V). Der Syntheseweg (s. Formelschema 1) entspricht

¹⁶⁾ O. ISLER, R. RÜEGG, U. SCHWIETER & J. WÜRSCH, *Vitamins and Hormones* 18, 295 (1960).

¹⁷⁾ Für eine umfassende Darstellung s. R. A. MORTON & G. A. PITT, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 14, 244 (1957).

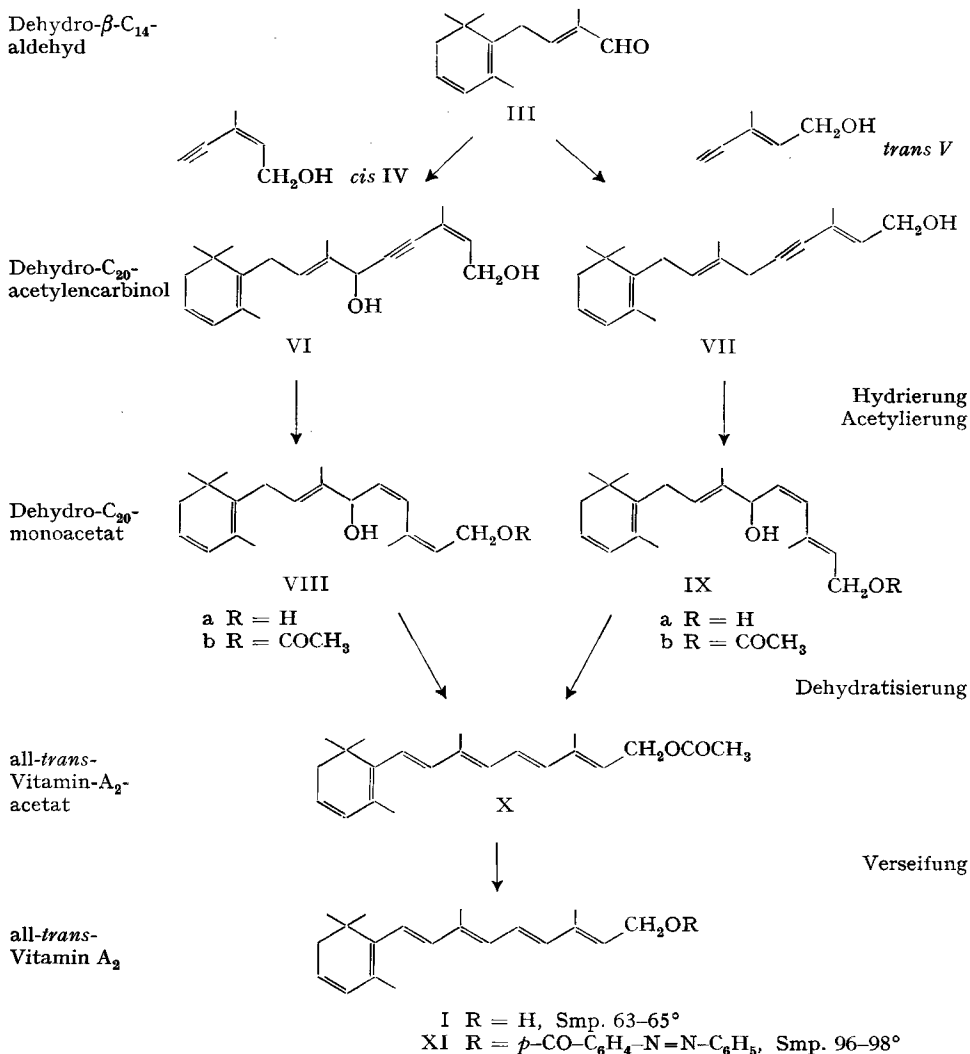
¹⁸⁾ L. PAULING, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 3, 203 (1939).

¹⁹⁾ O. ISLER, M. MONTAVON, R. RÜEGG & P. ZELLER, *Helv.* 39, 259 (1956).

dem der Vitamin-A-Synthese von ISLER *et al.*^{20) 21)} und der von OROSHNIK²²⁾ angewandten Umstellung der Synthesestufen für die Darstellung der «gehinderten» Vitamin-A-Isomeren.

In der ersten Stufe der Synthese wurde Dehydro- β -C₁₄-aldehyd III¹⁹⁾ mit *cis*-IV) oder *trans*-3-Methyl-pent-2-en-4-in-1-ol (V) in einer GRIGNARD-Reaktion umgesetzt.

Formelschema 1. Synthese von *all-trans*-Vitamin A₂



²⁰⁾ O. ISLER, W. HUBER, A. RONCO & M. KOFLER, *Helv.* 30, 1911 (1947).

²¹⁾ Wir haben 1955 auf diesem Wege öliges Vitamin A₂ dargestellt; vgl. O. ISLER, M. MONTAVON, R. RÜEGG & G. SAUCY, *D. Pat.* 1.005.956.

²²⁾ W. OROSHNIK, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 2651 (1956).

²³⁾ S. 4. Mitteilung dieser Reihe, *Helv.* 45, 548 (1962).

Die isomeren Methylpenteninole entstehen bei der Allylumlagerung von Methylvinyläthynylcarbinol und können durch Destillation getrennt werden. Die nach der Allylumlagerung im überwiegenden Masse erhaltene *cis*-Verbindung IV hat den niedrigeren Sdp., sowie eine niedrigere Brechung, Dichte und Extinktion des Absorptionsspektrums. Nach Partialhydrierung der Dreifachbindung und Acetylierung gibt sie kein Addukt mit Maleinsäureanhydrid, wohl aber das entsprechende Derivat des *trans*-Isomeren V²³⁾. Das Resultat unserer physikalischen Untersuchung ist in Übereinstimmung mit dieser Strukturzuordnung²³⁾.



Fig. 2. *all-trans*-Vitamin A_2 , Smp. 63–65°

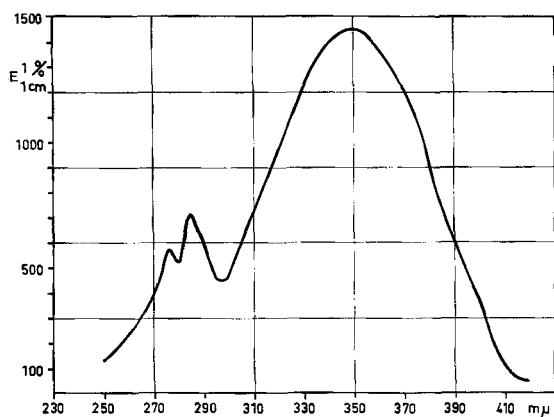


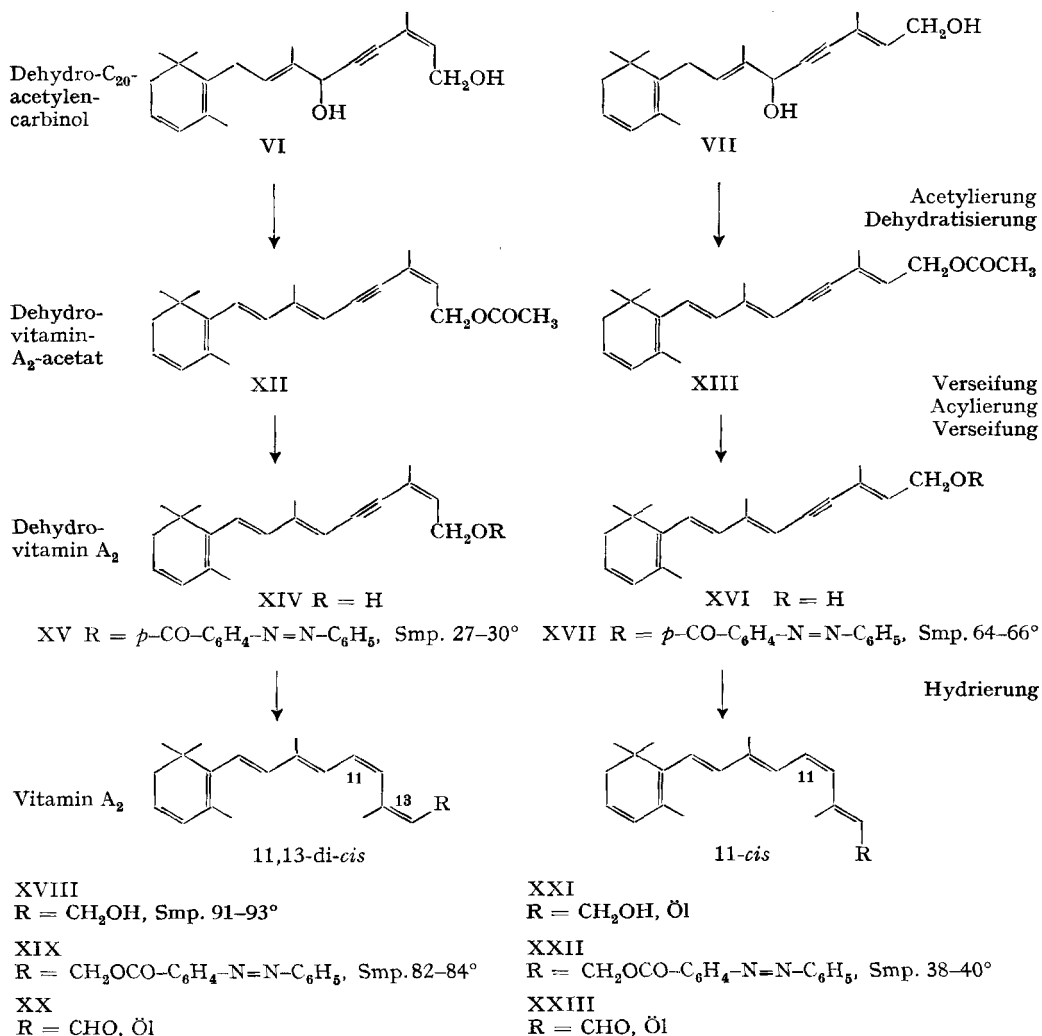
Fig. 3. Absorptionsspektrum von *all-trans*-Vitamin A_2 (in Feinsprit)

Die vermittle der GRIGNARD-Reaktion erhaltenen Dehydro- C_{20} -acetylen-carbinole haben somit eine 13-*cis*- (VI) oder 13-*trans*- (VII) Konfiguration. Nach dem Verteilen zwischen Petroläther und 70-proz. Methanol und anschliessender Entgiftung mit Palladiumkohle liessen sie sich mit LINDLAR-Katalysator²⁴⁾ partialhydrieren zu den

²⁴⁾ H. LINDLAR, Helv. 35, 446 (1952).

entsprechenden 11-*cis*-Verbindungen VIIIa bzw. IXa, deren primäre Hydroxylgruppe durch Acetylieren geschützt wurde (VIIIb, IXb). Unter den sauren Bedingungen der Wasserabspaltung lagert sich sowohl das 11,13-di-*cis*-Dehydro-C₂₀-monoacetat VIIIb wie das 11-*cis*-13-*trans*-Isomere IXb zum all-*trans*-Vitamin-A₂-acetat (X) um. Das durch Chromatographie gereinigte Acetat X wurde verseift und

Formelschema 2. Darstellung der «gehinderten» Vitamin-A₂-Isomeren



das all-*trans*-Vitamin A₂ an Aluminiumoxid chromatographiert. Aus Petroläther (60-90°) konnte das all-*trans*-Vitamin A₂ (I) in Form hellgelber grober Nadeln vom Smp. 63-65° kristallisiert werden.

Fig. 2 zeigt von Dr. H. WALDMANN photographierte Kristalle von all-*trans*-Vitamin A₂ (I); Fig. 3 zeigt das Absorptionsspektrum der Verbindung.

Das in hellorangen Nadeln kristallisierende *p*-Phenylazobenzoat XI schmolz bei 96–98°; dieser Wert ist in Übereinstimmung mit dem von KARRER & SCHNEIDER¹²⁾ gefundenen²⁵⁾. Wir haben in der Folge auch die von SHANTZ⁷⁾ und FARRER *et al.*⁸⁾ beschriebene tiefschmelzende Form (Smp. 74–76°) erhalten²⁶⁾, die durch Animpfen mit dem Präparat vom Smp. 96–98° in die hier beschriebene übergeführt werden konnte. Beide Phenylazobenzoate gaben bei der schonenden Verseifung identisches all-*trans*-Vitamin A₂ (I).

Zur Darstellung der «gehinderten» Isomeren des Vitamins A₂ (s. Formelschema 2) wurden die Stufen der Dehydratisierung und Hydrierung gegenüber dem eben beschriebenen Verfahren umgestellt²²⁾: Die isomeren Dehydro-C₂₀-acetylen-carbinole VI und VII wurden nach der Acetylierung der primären Alkoholgruppe dehydratisiert. Die Dreifachbindung verhindert dabei eine *trans*-Isomerisierung. Die durch Chromatographie gereinigten Dehydrovitamin-A₂-acetate (XII, XIII) wurden verseift. Die öligen Dehydrovitamin-A₂-Isomeren (XIV, XVI) haben wir über ihre kristallinen *p*-Phenylazobenzoate (XV, XVII) gereinigt. Nach anschliessender erneuter Verseifung wurden die Dehydrovitamin-A₂-Verbindungen chromatographiert und mit LINDLAR-Katalysator²⁴⁾ partialhydriert. Wir haben aus dem 13-*cis*-Dehydro-C₂₀-acetylen-carbinol VI das in langen, blassgelben Nadeln kristallisierende 11,13-di-*cis*-Vitamin A₂ (XVIII) vom Smp. 91–93° und sein *p*-Phenylazobenzoat (XIX, Smp. 82–84°) erhalten. Der durch Braunsteinoxydation²⁷⁾ des Alkohols XVIII hergestellte 11,13-di-*cis*-Vitamin-A₂-aldehyd (XX) isomerisiert sich schon bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss sehr leicht zur all-*trans*-Konfiguration. Wir müssen daher annehmen, dass die bei der Chromatographie erhaltenen Fraktionen zum Teil isomerisiert sind und die Extinktion des Absorptionsspektrums zu hoch gefunden wurde.

Ähnliche Beobachtungen wurden von WALD *et al.*²⁸⁾ bei der Untersuchung von 11,13-di-*cis*-Vitamin-A-aldehyd gemacht. Bei der Wiederholung der Synthese von OROSHNIK²²⁾, ausgehend von β-C₁₄-Aldehyd¹⁹⁾ und *cis*-Methylpentenol IV, haben wir das 11,13-di-*cis*-Vitamin A nunmehr kristallisieren können (Smp. 86–88°). Es ist interessant, dass die 11,13-di-*cis*-Vitamine A und A₂ den höchsten Smp. der isomeren Reihe zeigen. Eine vergleichende röntgenographische Untersuchung an den Einkristallen ergab, dass die Elementarzellen beider Verbindungen bis auf einen Unterschied von 1% in der c-Achse gleich sind.

In gleicher Weise haben wir aus dem 13-*trans*-Dehydro-C₂₀-acetylen-carbinol VII das bislang noch ölige 11-*cis*-Vitamin A₂ (XXI), dessen Azobenzoat (XXII, Smp. 38–40°) und den öligen Aldehyd XXIII erhalten. Letzterer ist stabiler als der 11,13-di-*cis*-Vitamin-A₂-aldehyd (XX) und konnte reproduzierbar durch Chromatographie gereinigt werden.

²⁵⁾ Es ist zu beachten, dass auch das 13-*cis*-Vitamin-A₂-*p*-phenylazobenzoat einen Smp. von 96–98° hat (s. die anschliessende Mitteilung). Es kann daher nicht entschieden werden, welche Verbindung die Autoren in Händen hatten. Das 13-*cis*-isomere *p*-Phenylazobenzoat ist merklich schwerer löslich und könnte daher im Laufe der Umkristallisationen angereichert worden sein.

²⁶⁾ S. 2. Mitteilung dieser Reihe, *Helv.* 45, 528 (1962).

²⁷⁾ 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.

²⁸⁾ G. WALD, P. K. BROWN, R. HUBBARD & W. OROSHNIK, *Acad. Sci. US.* 41, 438 (1955).

Experimenteller Teil²⁹⁾

13-cis-Dehydro-C₂₀-acetylenearbinol VI. Man stellt unter Eiskühlung aus 32 g Magnesium, 150 g Äthylbromid und 140 ml abs. Äther eine Lösung von Äthylmagnesiumbromid her. Dazu tropft man bei 0° innerhalb von 30 Min. unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 60 g *cis*-3-Methyl-pent-2-en-4-in-1-ol (IV) (Sdp. 63°/10 Torr, $n_D^{25} = 1,4782$) in 700 ml trockenem Methylenchlorid. Man erhitzt 45 Min. zum Sieden und tropft dann bei 20–30° eine Lösung von 85,5 g Dehydro- β -C₁₄-aldehyd III¹⁹⁾ (Abs.-Max. bei 269 m μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 402$ [in Petroläther]) in 40 ml Methylenchlorid zu. Anschliessend erhitzt man 2½ Std. zum Sieden. Man giesst auf eiskalte 2N Schwefelsäure und extrahiert mit Methylenchlorid. Die Methylenchloridlösung wäscht man nacheinander mit Wasser, 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat, filtriert und dampft das Lösungsmittel im Vakuum bei 25° ab. Der hellgelbe ölige Rückstand wird in 3 Scheidetrichtern zwischen Petroläther (40–45°)/70-proz. Methanol verteilt. Die dabei auftretende Mittelschicht und die methanolische Phase werden vereinigt, mit Wasser verdünnt und in Äther aufgenommen. Nach mehrfachem Waschen des Äthers mit Wasser wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Nach einstündigem Trocknen im Hochvakuum erhält man 131 g 13-*cis*-Dehydro-C₂₀-acetylenearbinol VI als helloranges Öl.

13-trans-Dehydro-C₂₀-acetylenearbinol VII wurde, wie vorangehend beschrieben, aus 18,7 g Magnesium, 85 g Äthylbromid in 150 ml abs. Tetrahydrofuran, 35 g *trans*-3-Methyl-pent-2-en-4-in-1-ol (V) (Sdp. 74°/10 Torr, $n_D^{25} = 1,4880$) in 410 ml Methylenchlorid und 50 g Dehydro- β -C₁₄-aldehyd III in 25 ml Methylenchlorid hergestellt (78 g helloranges Öl).

all-trans-Vitamin A₂ (I) aus 13-cis-Dehydro-C₂₀-acetylenearbinol VI. 73,5 g 13-*cis*-Dehydro-C₂₀-acetylenearbinol VI löst man in 400 ml Petroläther (80–105°). Die erhaltene Lösung wird nach Zugabe von 75 g 5-proz. Palladiumkohle 16 Std. bei Raumtemperatur unter Stickstoff geschüttelt und dann filtriert. Der Filtrückstand wird mit Petroläther (80–105°) gewaschen. Zum Filtrat gibt man 10 g LINDLAR-Katalysator²⁴⁾ und 2 ml Chinolin, worauf man bei Raumtemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme schüttelt. Man filtriert vom Katalysator ab, wäscht mit Äther nach und dampft das Filtrat bei 25° im Vakuum ein. Man erhält 71,5 g rohes 11,13-*di-cis*-Dehydro-C₂₀-diol VIIIA als gelbes Öl.

Zu der auf –5 bis –10° gekühlten Lösung des so erhaltenen Rückstandes in 145 ml Methylenchlorid und 75 ml abs. Pyridin tropft man unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 45 g Acetylchlorid in 145 ml Methylenchlorid. Man lässt 1 Std. bei –5° rühren, verdünnt mit 700 ml Methylenchlorid und giesst auf eiskalte 3N Schwefelsäure. Den Methylenchlorid-extrakt (VIIIb), den man mit Wasser, 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser wäscht, kühlt man auf –40°. Man versetzt mit 50 ml Eisessig, gibt dann innerhalb von 30 Sek. 450 ml 50-proz. Bromwasserstoffsäure zu und rührt noch 3 Min. bei –40°. Darauf gibt man 1,2 l Eiswasser zu und rührt 3 Std. bei 0°. Man nimmt in Äther auf, wäscht die Ätherlösung mit Wasser, 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und dampft im Vakuum ein. Man erhält 73,5 g rohes *all-trans*-Vitamin-A₂-acetat (X), das man an 2 kg Aluminiumoxid chromatographiert (GIULINI, Aktivität II durch 5% Wasser- und 1% Pyridin-Zusatz deaktiviert). Man eluiert mit einem Petroläther (40–45°)/Äther-Gemisch (95:5) und erhält nach dem Abdampfen der Lösungsmittel bei 20° im Vakuum 53,3 g eines orangen Öls, das zur Verseifung in 550 ml Methanol gelöst wird. Man versetzt mit einer Lösung von 53 g Kaliumhydroxid in 55 ml Wasser und lässt in einer Stickstoffatmosphäre 20 Min. bei Raumtemperatur stehen. Darauf wird mit 1,5 l Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die

²⁹⁾ 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 Sautoquin MONSANTO (EMQ, 1,2-Dihydro-6-äthoxy-2,2,4-trimethyl-chinolin) als Stabilisator zugesetzt.

Ätherlösung wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und bei 20° im Vakuum eingedampft. Das so erhaltene rohe all-*trans*-Vitamin A₂ (I) (46,4 g) wird an 2 kg Aluminiumoxid chromatographiert (GIULINI, Aktivität II, durch 7% Wasser- und 1% Pyridin-Zusatz deaktiviert). Man eluiert zunächst Nebenprodukte mit einem Petroläther (40–45°)/Äther-Gemisch (92:8). Die gelbe Hauptzone wird darauf durch ein Petroläther/Äthergemisch (4:1) eluiert. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum bei 20° kristallisiert man das all-*trans*-Vitamin A₂ (I) aus Petroläther (60–90°) um und erhält 9 g hellgelbe grobe Nadeln, Smp. 63–65°, Abs.-Max. bei 276, 286 und 350 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 555, 715, 1455$).

C₂₀H₂₈O Ber. C 84,45 H 9,92% Gef. C 84,56 H 10,02%

p-Phenylazobenzoat XI. Eine Lösung von 3,2 g all-*trans*-Vitamin A₂ (I), Smp. 63–65°, in 20 ml abs. Benzol versetzt man mit einer Lösung von 4 g *p*-Phenylazobenzoylchlorid in 50 ml abs. Benzol. Unter Eiskühlung gibt man in einer Stickstoffatmosphäre 3,2 ml abs. Pyridin zu. Man lässt 16 Std. bei Raumtemperatur rühren, filtriert und wäscht mit Äther nach. Das Filtrat wird mit 1N Schwefelsäure, Wasser, 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum bei 20° eingedampft. Den Rückstand chromatographiert man an 500 g Aluminiumoxid (GIULINI, Aktivität II, durch 5% Wasser- und 1% Pyridin-Zusatz deaktiviert). Ein Petroläther (40–45°)/Äther-Gemisch (95:5) eluiert das all-*trans*-Vitamin-A₂-phenylazobenzoat: 4,4 g hellorange Nadeln aus Petroläther (60–90°), Smp. 96–98°, Abs.-Max. bei 278 (Schulter), 288 und 339 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 426, 585, 1280$).

C₃₃H₃₆O₂N₂ Ber. C 80,45 H 7,37 N 5,69% Gef. C 80,43 H 7,26 N 5,73%

Mit diesem Präparat konnten die nach MATSUI *et al.*, POMMER und FARRAR *et al.* erhaltenen²⁶⁾⁹⁾ all-*trans*-Phenylazobenzoate vom Smp. 74–76° geimpft und in die höher schmelzende Form übergeführt werden. Der Misch-Smp. mit 13-*cis*-Vitamin-A₂-phenylazobenzoat vom Smp. 96–98° war 78–85°.

Aus 3 g all-*trans*-Phenylazobenzoat XI (Smp. 96–98°) konnten nach Verseifung mit 60 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge und üblicher Aufarbeitung 1,2 g all-*trans*-Vitamin A₂ (I) vom Smp. 63–65° erhalten werden.

all-*trans*-Vitamin A₂ (I) aus 13-*trans*-Dehydro-C₂₀-acetylenearbinol VII. In einem Parallelansatz wurden ausgehend von 13-*trans*-Dehydro-C₂₀-acetylenearbinol VII in annähernd gleicher Ausbeute (9,2 g) in allen ihren Eigenschaften mit dem vorangehend beschriebenen all-*trans*-Vitamin A₂ (I) und seinem *p*-Phenylazobenzoat (XI) identische Präparate erhalten.

11-Dehydro-13-*cis*-vitamin A₂ (XIV). Die Lösung von 30 g 13-*cis*-Dehydro-C₂₀-acetylenearbinol VI in 60 ml Methylenchlorid und 30 ml abs. Pyridin kühlt man auf –5° und tropft in einer Stickstoffatmosphäre unter Rühren eine Lösung von 20 g Acetylchlorid in 60 ml Methylenchlorid zu. Man lässt 1 Std. bei –5° rühren, verdünnt mit 300 ml Methylenchlorid und giesst auf eiskalte 3N Schwefelsäure. Die Methylenchloridlösung wäscht man mit Wasser, 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser und kühlt auf –40°. Unter Rühren versetzt man in einer Stickstoffatmosphäre mit 25 ml Eisessig und darauf innerhalb von 30 Sek. mit 190 ml 50-proz. Bromwasserstoffsäure. Nach 3 Min. gibt man 550 ml Eiswasser zu und rührt 3 Std. bei 0°. Hierauf nimmt man das Reaktionsprodukt in Äther auf, wäscht die ätherische Lösung mit 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, worauf man das Lösungsmittel nach dem Trocknen über Natriumsulfat bei 25° im Vakuum abdampft. Man erhält einen öligen Rückstand (34 g), den man an 1,5 kg Aluminiumoxid chromatographiert (GIULINI, Aktivität II, durch 5% Wasser- und 1% Pyridin-Zusatz deaktiviert). Ein Petroläther (40–45°)/Äther-Gemisch (95:5) eluiert das 11-Dehydro-13-*cis*-vitamin-A₂-acetat (XII) (11,1 g oranges Öl).

Zur Verseifung löst man 52,3 g 11-Dehydro-13-*cis*-vitamin-A₂-acetat (XII) in 500 ml Methanol und versetzt mit einer Lösung von 52 g Kaliumhydroxid in 50 ml Wasser. Man lässt unter Stickstoff 20 Min. bei Raumtemperatur stehen, giesst auf Eiswasser und nimmt mit Äther auf. Den Ätherextrakt wäscht man mehrmals mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird an 2 kg Aluminiumoxid chromatographiert (GIULINI, Aktivität II, durch 7% Wasser- und 1% Pyridin-Zusatz deaktiviert). Man eluiert mit einem Petroläther (40–45°)/Äther-Gemisch (88:12) eine schnell laufende gelbe und eine dicht vor der breiten gelben Hauptzone wandernde braune Zone. Darauf eluiert man das 11-Dehydro-13-*cis*-vitamin A₂ (XIV) durch Erhöhung des Ätherzusatzes (25% Äther). 2 l Lösungsmittel eluieren

11 g einer Übergangsfraction (Abs.-Max. bei 286 und 324 $m\mu$ [$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 393, 656$]), die verworfen wird. Die folgenden Fractionen wurden vereinigt und gaben nach dem Eindampfen im Vakuum bei 20° 22,6 g 11-Dehydro-13-*cis*-vitamin A_2 (XIV): oranges Öl, Abs.-Max. bei 286 und 342 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 408, 882$).

p-Phenylazobenzoat XV wurde analog der beim all-*trans*-Vitamin A_2 beschriebenen Vorschrift dargestellt. Ausgehend von 5,5 g 11-Dehydro-13-*cis*-vitamin A_2 (XIV) wurden aus Petroläther (40–45°) 8,2 g eines tiefschmelzenden Präparates erhalten (XV, Smp. 27–30°, feine orange Nadeln), das nach der Mikroanalyse offenbar noch Petroläther enthielt.

Die Verseifung durch 3stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur mit 70 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge gab 3,8 g 11-Dehydro-13-*cis*-vitamin A_2 (XIV) (Abs.-Max. bei 285 und 341 $m\mu$ [$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 409, 843$]) und die anschließende Partialhydrierung das kristalline 11,13-di-*cis*-Vitamin A_2 (XVIII).

11-Dehydro-13-*cis*-vitamin- A_2 -aldehyd. Eine Lösung von 6,5 g 11-Dehydro-13-*cis*-vitamin A_2 (XIV) in 325 ml Petroläther (40–45°) und 25 ml Aceton schüttelt man mit 90 g Braunstein²⁷) 16 Std. unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur. Man filtriert, wäscht mit Äther nach und chromatographiert nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum bei 15° an 350 g Aluminiumoxid (GIULINI, Aktivität II, durch 5% Wasserzusatz deaktiviert). Petroläther (40–45°)/Äther (95:5) eluieren 4,8 g eines orangen Öls, Abs.-Max. bei 249 und 374 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 431, 703$). Der erhaltene 11-Dehydro-13-*cis*-vitamin- A_2 -aldehyd konnte bislang nicht kristallisiert werden.

11,13-di-*cis*-Vitamin A_2 (XVIII). Die Lösung von 22,6 g 11-Dehydro-13-*cis*-vitamin A_2 in 250 ml Petroläther (60–90°) hydriert man nach Zugabe von 5 g LINDLAR-Katalysator²⁴) und 1 ml Chinolin bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme. Man filtriert vom Katalysator ab, spült mit Äther nach und wäscht das Filtrat nacheinander mit 1N Schwefelsäure, Wasser, 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Die über Natriumsulfat getrocknete und filtrierte Lösung dampft man im Vakuum bei 20° ein. (22,4 g.) Das erhaltene rohe 11,13-di-*cis*-Vitamin A_2 wird durch Chromatographie an 1 kg Aluminiumoxid gereinigt (GIULINI, Aktivität II durch 7% Wasser- und 1% Pyridin-Zusatz deaktiviert). Ein Petroläther (40–45°)/Äther-Gemisch (92:8) eluiert einen hellgelben Vorlauf. Die gelbe Hauptfraktion des Chromatogrammes wird darauf durch 20% Ätherzusatz zum Petroläther eluiert. Man erhält 12,1 g eines hellgelben Öls, das man aus Petroläther (60–90°) bei –20° kristallisiert. Nach mehrfachem Umkristallisieren erhält man 4,7 g 11,13-di-*cis*-Vitamin A_2 (XVIII): lange blassgelbe Nadeln, Smp. 91–93° (aus Äther/Petroläther [40–45°]), Abs.-Max. bei 277, 290 (Schulter) und 337 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 470, 462, 905$).

$C_{20}H_{28}O$ Ber. C 84,45 H 9,92% Gef. C 84,17 H 9,88%

p-Phenylazobenzoat XIX: hellorange Nadeln aus Petroläther (40–45°), Smp. 82–84°, Abs.-Max. bei 280 (Schulter) und 325 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 412, 1024$).

$C_{33}H_{36}O_2N_2$ Ber. C 80,45 H 7,37 N 5,69% Gef. C 80,33 H 7,48 N 5,77%

1,7 g dieses 11,13-di-*cis*-Vitamin- A_2 -phenylazobenzoates in 25 ml Äther gaben nach 4stdg. Verseifung mit 30 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge aus Äther/Petroläther (40–45°) 0,9 g 11,13-di-*cis*-Vitamin A_2 (XVIII) vom Smp. 91–93°.

11,13-di-*cis*-Vitamin- A_2 -aldehyd (XX). 500 mg 11,13-di-*cis*-Vitamin A_2 (XVIII) löst man in einem Gemisch von 100 ml Äther und 50 ml Petroläther (40–45°). Nach Zugabe von 6 g Braunstein²⁷) wird 16 Std. bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss geschüttelt, filtriert, mit Äther nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum bei 15° abgedampft. Den Rückstand chromatographiert man an 50 g Aluminiumoxid (GIULINI, Aktivität I, durch 4% Wasserzusatz deaktiviert). Petroläther (40–45°) eluiert einen hellgelben Vorlauf. Die orange Hauptzone wird durch 5% Ätherzusatz zum Petroläther eluiert. Die erste Fraktion (30 ml) des Eluates der Hauptzone enthält wahrscheinlich den 11,13-di-*cis*-Vitamin- A_2 -aldehyd (XX) (0,15 g, Abs.-Max. bei 261, 269 und 386 $m\mu$ [$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 388, 392, 963$]). In den folgenden Fractionen beginnt sich das Hauptmaximum des Absorptionsspektrums zu verschieben auf 396–401 $m\mu$. Eine erneute Chromatographie der 1. Fraktion (0,15 g) gab das gleiche Resultat der Umlagerung zum all-*trans*-Vitamin- A_2 -aldehyd auf der Säule.

11,13-di-*cis*-Vitamin A. Wir haben die für den Dehydro- β - C_{14} -aldehyd III vorangehend beschriebenen Reaktionen auch mit β - C_{14} -Aldehyd durchgeführt in Analogie zu der von

OROSHNIK²²) beschriebenen Synthese von 11,13-di-*cis*-Vitamin A. Dabei konnte das 11,13-di-*cis*-Vitamin A aus Äther/Petroläther (40–45°) in langen farblosen Nadeln kristallisiert werden: Smp. 86–88°, Abs.-Max. bei 311 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1024$). (OROSHNIK²²) fand für sein öliges Präparat: Abs.-Max. bei 311 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 910$).)

C₃₀H₃₀O Ber. C 83,86 H 10,56% Gef. C 83,56 H 10,60%

11-Dehydro-13-*trans*-vitamin A₂ (XVI). Entsprechend der vorangehend für das 11-Dehydro-13-*cis*-vitamin A₂ (XIV) näher beschriebenen Vorschrift wurden 104 g 13-*trans*-Dehydro-C₂₀-acetylenearbinol VII in 200 ml Methylenchlorid und 105 ml Pyridin mit 70 g Acetylchlorid in 200 ml Methylenchlorid acetyliert. Die Wasserabspaltung erfolgte nach Zugabe von 1 l Methylenchlorid und 80 ml Eisessig durch 640 ml 50-proz. Bromwasserstoffsäure, gefolgt von 1,8 l Eiswasser. Der nach dem Aufarbeiten erhaltene ölige Rückstand (XIII, 124 g) wurde an 3 kg Aluminiumoxid chromatographiert (87,5 g) und mit 380 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge verseift (63,5 g). Durch Chromatographie an 3 kg Aluminiumoxid (GIULINI, Aktivität II, durch 7% Wasser- und 1% Pyridin-Zusatz deaktiviert) wurden nach einem Vorlauf und einer Übergangsfraction (17,3 g) 32,4 g 11-Dehydro-13-*trans*-vitamin A₂ erhalten (Abs.-Max. bei 285 und 342 m μ [$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 434, 908$]). Dieses wurde über das Phenylazobenzoat weiter gereinigt (s. dort).

p-Phenylazobenzoat XVII. Aus 32,4 g 11-Dehydro-13-*trans*-vitamin A₂ (XVI) in 40 ml Benzol sowie 39 g *p*-Phenylazobenzoylchlorid in 350 ml Benzol und 32 ml Pyridin wurden nach abschliessender chromatographischer Reinigung an 2 kg Aluminiumoxid (GIULINI, Aktivität II, durch 7% Wasser- und 1% Pyridin-Zusatz deaktiviert, eluiert mit Petroläther [40–45°]/Äther [95:5]) 57 g 11-Dehydro-13-*trans*-vitamin-A₂-phenylazobenzoat (XVII) erhalten. Aus Petroläther (40–45°) kristallisierten 38,4 g hellorange Nadeln, Smp. 64–66°, Abs.-Max. bei 299 (Schulter) und 336 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 520, 1155$).

C₃₃H₃₄O₂N₂ Ber. C 80,78 H 6,98 N 5,71% Gef. C 80,60 H 7,20 N 5,78%

Das erhaltene Phenylazobenzoat (38,4 g) wurde in 250 ml Äther gelöst, mit 250 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge unter Stickstoff 2 Std. bei Raumtemperatur geschüttelt, filtriert, mit Äther nachgewaschen, das Filtrat mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum bei 20° abgedampft (21 g, Abs.-Max. bei 286 und 342 m μ [$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 463, 1038$]). Durch Chromatographie an 800 g Aluminiumoxid (GIULINI, Aktivität II, durch 7% Wasser- und 1% Pyridin-Zusatz deaktiviert) wurden nach Abtrennen eines Vorlaufs 18,2 g 11-Dehydro-13-*trans*-vitamin A₂ (XVI) erhalten. Eine Mittelfraction des Chromatogramms hatte Abs.-Max. bei 286 und 342 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 460, 1100$); hell oranges Öl.

C₂₀H₂₈O Ber. C 85,05 H 9,28% Gef. C 84,74 H 9,41%

11-*cis*-Vitamin A₂ (XXI). 29,3 g 11-Dehydro-13-*trans*-vitamin A₂ (XVI) wurden, wie beim 11,13-di-*cis*-Vitamin A₂ (XIV) beschrieben, in 250 ml Petroläther (60–90°), 20 ml Essigester und 0,6 ml Chinolin in Gegenwart von 8 g LINDLAR-Katalysator²⁴) hydriert und aufgearbeitet. Der erhaltene Rückstand (29,25 g) in 30 ml abs. Benzol wurde unter Kühlen in einem Eisbad mit einer Lösung von 35 g *p*-Phenylazobenzoylchlorid in 300 ml abs. Benzol und 35 ml abs. Pyridin versetzt. Nach 16stdg. Stehen bei Raumtemperatur wurde in üblicher Weise aufgearbeitet und an 1 kg Aluminiumoxid (GIULINI, Aktivität II, durch 7% Wasser- und 1% Pyridin-Zusatz deaktiviert) chromatographiert. Petroläther/Äther (95:5) eluierten 44,5 g des 11-*cis*-Vitamin-A₂-phenylazobenzoates, das aus Petroläther (40–45°) bei –20° kristallisiert wurde. Der tiefschmelzende Filtrerrückstand (Smp. 35–37°) wurde auf der Nutsche mit Äther gelöst und die erhaltene ätherische Lösung im Vakuum bei 20° abgedampft (40,8 g rotes Öl). Dieses wurde in 150 ml Äther gelöst, mit 150 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge 2 Std. bei Raumtemperatur geschüttelt, filtriert und das Filtrat in üblicher Weise aufgearbeitet (16,2 g 11-*cis*-Vitamin A₂, oranges Öl, Abs.-Max. bei 286 und 342 m μ [$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 451, 833$]). Bei der Chromatographie an 600 g Aluminiumoxid (GIULINI, Aktivität II, durch 7% Wasser- und 1% Pyridin-Zusatz deaktiviert) wurde zunächst mit Petroläther (40–45°)/Äther-Gemisch (88:12) ein Vorlauf abgetrennt. Die gelbe Hauptzone des Chromatogramms wurde durch 25% Ätherzusatz zum Petroläther eluiert. Nach einer Übergangsfraction (2,7 g) wurden 13,35 g 11-*cis*-Vitamin A₂ (XXI) erhalten. Eine

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

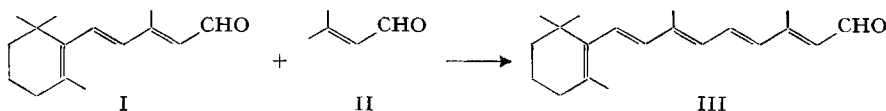
2. Mitteilung¹⁾

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).