

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

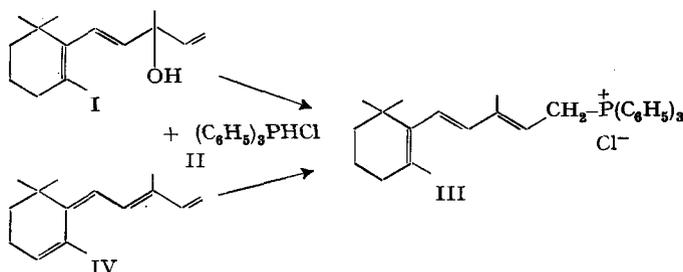
3. Mitteilung¹⁾

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

von U. Schwietzer, 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).

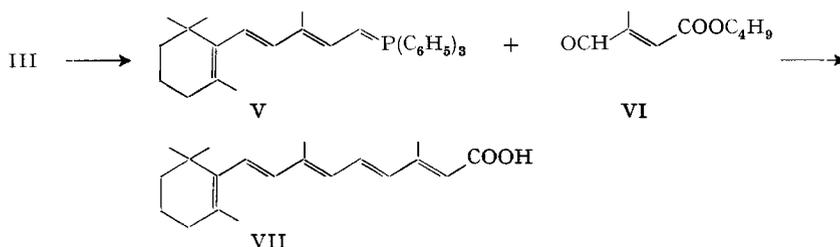
²⁾ G. WITTIG & U. SCHÖLLKOPF, *Chem. Ber.* 87, 1318 (1954); G. WITTIG & W. HAAG, *ibid.* 88, 1654 (1955).

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

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

Setzt man Vinyl- β -ionol (I)⁵ oder den Retro-C₁₅-Kohlenwasserstoff IV⁶) in alkoholischer Lösung mit Triphenylphosphoniumchlorid (II) um, so erhält man das kristalline (β -Ionylidenäthyl)-triphenylphosphoniumchlorid (III). Diese Methode vermeidet die Herstellung des sehr instabilen und zu Nebenreaktionen neigenden β -Ionylidenäthylbromids. Man darf annehmen, dass auch die Umsetzung des Vinyl- β -ionols (I) unter den sauren Reaktionsbedingungen über den Retro-C₁₅-Kohlenwasserstoff IV verläuft.

In der folgenden Reaktionsstufe wird das (β -Ionylidenäthyl)-triphenylphosphoniumchlorid (III) mit Alkoholat in das Phosphoran V übergeführt und mit β -Formylcrotonsäure-*n*-butylester (VI) kondensiert. Die Verseifung des Kondensationsproduktes gibt die kristalline Vitamin-A-säure (VII).



In gleicher Weise haben wir Vitamin-A₂-säure und daraus Vitamin A₂ dargestellt (Formelschema 1). Als Ausgangsmaterial unserer Synthese diente Dehydro- β -ionon (VIII)⁷), das durch Bromierung von β -Ionon mit N-Bromsuccinimid und anschließende Bromwasserstoffabspaltung leicht zugänglich ist.

Die Kondensation von Dehydro- β -ionon (VIII) mit Lithiumacetylid gab Äthynyldehydro- β -ionol (IX), das mit LINDLAR-Katalysator⁸) zum Vinyldehydro- β -ionol (X) partialhydriert und anschliessend mit Triphenylphosphoniumbromid (XI) umgesetzt wurde. Das (Dehydro- β -ionylidenäthyl)-triphenylphosphoniumbromid (XII) ist ein zähes Öl, das bislang nicht kristallisiert werden konnte¹³). Auch die analoge Darstellung des Chlorides gab ein öliges Präparat, dessen weitere Umsetzung mit β -Formylcrotonsäure-*n*-butylester nur eine sehr geringe Ausbeute ergab.

Wurde das Phosphoniumbromid XII mit Natriumäthylat in sein Phosphoran übergeführt und mit β -Formylcrotonsäure-*n*-butylester (VI) kondensiert, so erhielten wir den öligen Vitamin-A₂-säure-*n*-butylester (XIII) und nach dessen Verseifung die kristalline Vitamin-A₂-säure (XIV), Smp. 176–178°. Das Präparat stimmte wohl hinsichtlich Smp. und Extinktion des Absorptionsmaximums mit den Literaturangaben von FARRAR *et al.*⁹) überein, nicht aber mit der von uns in der vorangehenden Mitteilung¹) beschriebenen all-*trans*-Form. Die Vitamin-A₂-säure (XIV) wurde mit Diazomethan verestert und der durch Chromatographie gereinigte ölige Vitamin-A₂-säure-methylester (XVa) mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Bei der Chromatographie des Vitamin-A₂-alkohols an Aluminiumoxid konnten wir zwei Isomere in

⁵) H. POMMER & W. SARNECKI, D. Pat. 1059900 und D. Pat. 1068702.

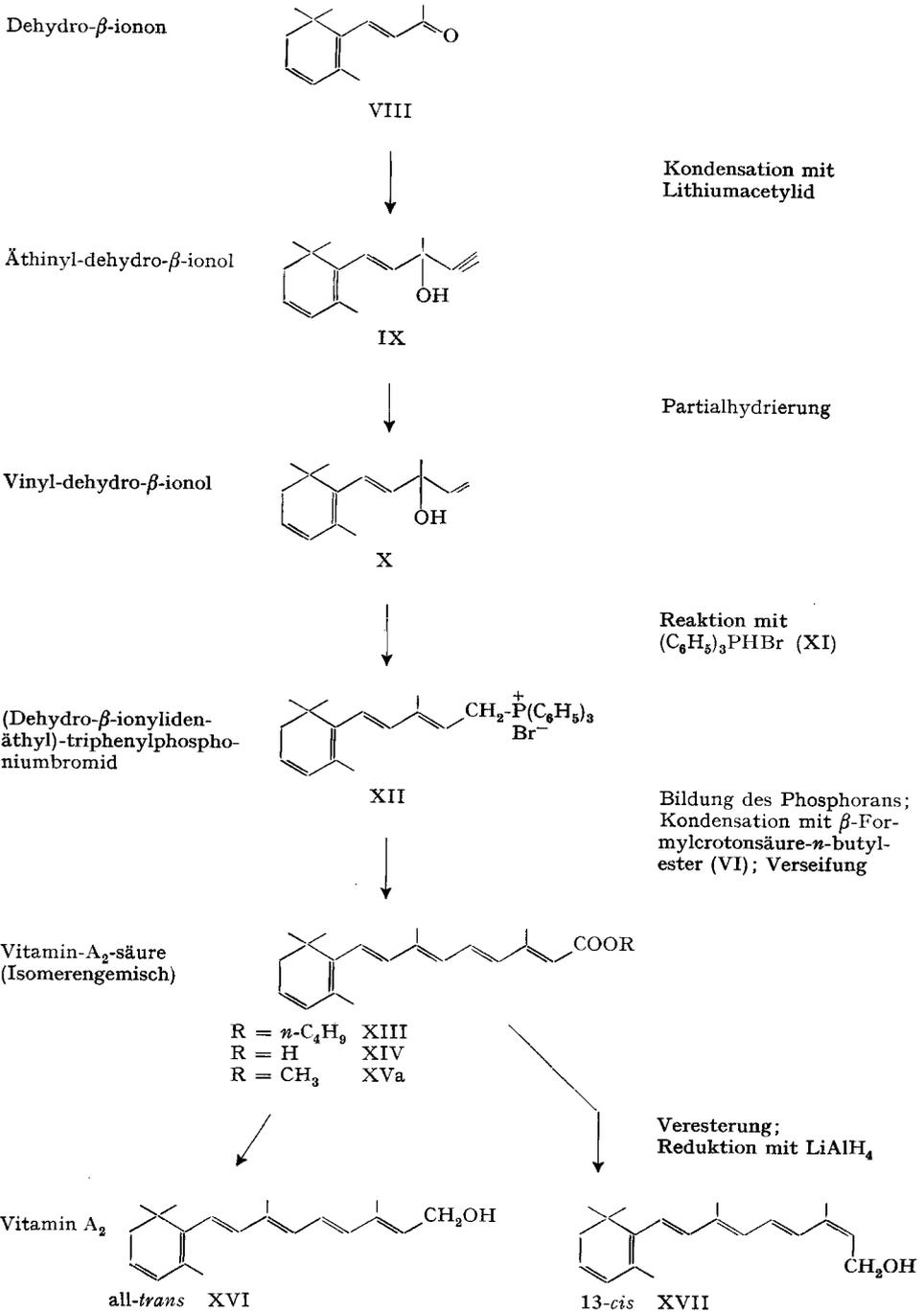
⁶) H. POMMER & W. SARNECKI, D. Pat. 1046612.

⁷) H. B. HENBEST, J. chem. Soc. 1957, 1074.

⁸) H. LINDLAR, Helv. 35, 446 (1952).

⁹) K. R. FARRAR, J. C. HAMLET, H. B. HENBEST & E. R. H. JONES, J. chem. Soc. 1952, 2657.

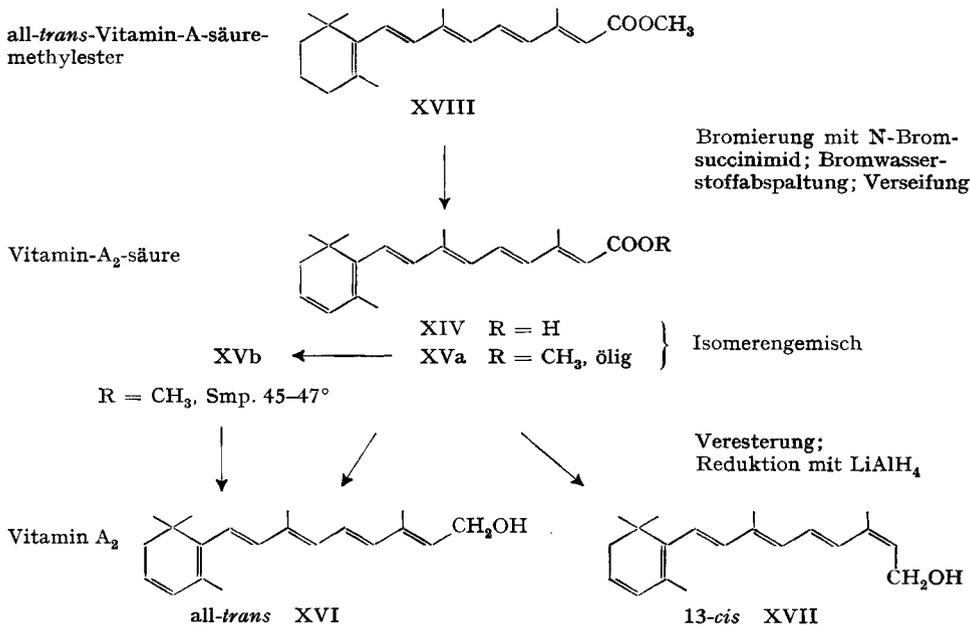
Formelschema 1. Synthese von *all-trans*- und *13-cis*-Vitamin A₂ aus Dehydro- β -ionon



kristalliner Form erhalten: Das bei 73–75° schmelzende 13-*cis*-Vitamin A₂ (XVII) (*p*-Phenylazobenzoat, Smp. 96–98°) läuft zuerst von der Säule, gefolgt von all-*trans*-Vitamin A₂ (XVI) (Smp. 17–19°, *p*-Phenylazobenzoat Smp. 74–76°). Diese tief-schmelzenden Kristallformen der all-*trans*-Verbindungen konnten mit Impfkristallen¹⁰⁾ in diejenigen vom Smp. 63–65° für den Alkohol und 96–98° für das *p*-Phenylazobenzoat übergeführt werden. Die Phenylazobenzoate der beiden Isomeren gaben bei der Mischprobe eine deutliche Schmelzpunktdepression¹⁾. BARNHOLDT & HJARDE¹¹⁾ gelang bei der Chromatographie von natürlichem Vitamin A₂ an Dicalciumphosphat eine Trennung zweier Isomeren, wobei es sich bei dem zuerst aus der Säule eluierten Produkt auf Grund der Absorptionsmaxima ebenfalls um das 13-*cis*-Vitamin A₂ (XVII) handeln könnte.

Auch die vom Arbeitskreis von HENBEST & JONES⁹⁾ beschriebene Vitamin-A₂-säure zeigte ein ähnliches Verhalten. Die Autoren hatten die Verbindung bei der ersten Synthese von Vitamin A₂ aus kristallinem all-*trans*-Vitamin-A-säure-methylester (XVIII) erhalten (Formelschema 2). Die Bromierung dieses Methylesters mit

Formelschema 2. Erste Synthese von Vitamin A₂ durch FARRAR et al.⁹⁾



N-Bromsuccinimid, gefolgt von Bromwasserstoffabspaltung durch Erhitzen mit 4-Phenylmorpholin, gab den öligen Vitamin-A₂-säure-methylester (XVa) und anschließende Verseifung Vitamin-A₂-säure (XIV), Smp. 175–177°. Diese Säure war offenbar ein Isomergemisch. Sie gab bei der Veresterung mit Diazomethan und Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ein Vitamin A₂, dessen *p*-Phenylazobenzoat bei 78–90° schmolz. Für das Derivat des natürlichen Vitamins A₂ war ein Smp. von 76–77° ge-

¹⁰⁾ 1. Mitteilung dieser Reihe: *Helv. 45*, 517 (1962).

¹¹⁾ B. BARNHOLDT & W. HJARDE, *Acta chem. scand.* 10, 1635 (1956).

funden worden. Erst bei der Reduktion von kristallinem Vitamin-A₂-säure-methylester (XVb) wurde reines all-*trans*-Vitamin A₂ (XVI) erhalten, das in allen seinen Eigenschaften mit dem Naturprodukt übereinstimmte. Die Autoren vermuteten, dass in Analogie zur Vitamin-A-Reihe auch das neo-(13-*cis*)-Vitamin-A₂-*p*-phenylazobenzoat einen höheren Smp. habe. Somit könnte es sich bei der von ihnen erhaltenen Vitamin-A₂-säure (XIV) und deren öligem Methylester (XVa) um ein Gemisch der 13-*cis*- und all-*trans*-Isomeren handeln.

Wir haben diese Synthese wiederholt und konnten zeigen, dass tatsächlich dieses Isomerengemisch vorliegt. Die von uns auf diesem Wege erhaltene Vitamin-A₂-säure (XIV) schmolz bei 176–177° und war in ihrem Verhalten mit der aus der WITTIG-Reaktion erhaltenen identisch. Wiederum konnten nach der Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion des öligen Esters XVa die isomeren 13-*cis*- und all-*trans*-Vitamin-A₂-alkohole (XVI, XVII) chromatographisch getrennt werden. Die *p*-Phenylazobenzoate gaben bei der Mischprobe in guter Übereinstimmung mit dem von den englischen Autoren gefundenen Wert einen Smp. von 78–85°.

Wie bei der Dehydrierung von *trans*-β-Ionylidenessigsäure-methylester¹⁾ mit N-Bromsuccinimid/Chinolin, entsteht aus all-*trans*-Vitamin-A-säure-methylester (XVIII) ein *cis-trans*-Isomerengemisch an der α,β-Doppelbindung. Während im ersten Fall die Trennung der Säuren gelang, können beim Vitamin A₂ erst die Methylester oder Alkohole getrennt werden. Reine all-*trans*-Vitamin-A₂-säure wird somit nur aus der MATSUI-Reaktion¹⁾ erhalten.

Experimenteller Teil¹²⁾

Äthynyl-dehydro-β-ionol (IX). Das Acetylenearbinol wurde durch Kondensation von Dehydro-β-ionon⁷⁾ (VIII; Abs.-Max. bei 345 mμ, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 635$) mit Lithiumacetylid erhalten. Abs.-Max. bei 287 mμ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 368$).

Vinyl-dehydro-β-ionol (X). 50 g Äthynyl-dehydro-β-ionol werden in 500 ml Petroläther (80–105°) gelöst und nach Zugabe von 2 g LINDLAR-Katalysator⁸⁾ und 0,5 ml Chinolin bis zum Stillstand der Wasserstoffaufnahme hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und wäscht das Filtrat mit eiskalter 1N Schwefelsäure, 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat dampft man die filtrierte Lösung im Wasserstrahlvakuum bei 30° ein. Man erhält 50,5 g Vinyl-dehydro-β-ionol (X), (Abs.-Max. bei 286 mμ, $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 364$), das ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe Verwendung findet.

Triphenylphosphoniumbromid (XI). Dieses wird erhalten durch Einleiten von 85 g trockenem Bromwasserstoff in eine Lösung von 262 g Triphenylphosphin in 1,5 l Methylenchlorid. Nach beendeter Einleiten versetzt man mit 2 l Äther, wobei das kristalline Triphenylphosphoniumbromid (XI) ausfällt. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äther erhält man 315 g Triphenylphosphoniumbromid in Form farbloser grober Nadeln vom Smp. 193–195°.

¹²⁾ 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-Dihydro-6-äthoxy-2,2,4-trimethyl-chinolin) als Stabilisator zugesetzt.

*β -Formylcrotonsäure-*n*-butylester (VI)* wurde, etwas abweichend vom D. Pat. 1008729 der BADISCHEN ANILIN- UND SODAFABRIK, wie folgt dargestellt: Zu einem auf 75° erwärmten Gemisch von 52 g Glyoxylsäure-*n*-butylester und 24 g Propionaldehyd tropft man in einer Stickstoffatmosphäre 2,4 g Di-*n*-butylamin. Dabei steigt die Temperatur der Lösung auf 120°. Anschliessend erwärmt man weitere 45 Min. auf 120° und destilliert dann im Wasserstrahlvakuum über eine VIGREUX-Kolonne. Man erhält 31,9 g *β -Formylcrotonsäure-*n*-butylester (VI)*, Sdp. 107–108°/16 Torr.

Vitamin A₂ (XVI, XVII) aus Vinyl-dehydro- β -ionol (X) und β -Formylcrotonsäure-*n*-butylester (VI). – *a*) *Vitamin-A₂-säure*. Zu einer Suspension von 15,7 g Triphenylphosphoniumbromid (XI) in 45 ml abs. Methanol tropft man in einer Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur innerhalb von 2 Std. 10 g Vinyl-dehydro- β -ionol (X). Man rührt 92 Std. bei Raumtemperatur, dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab und trocknet den öligen Rückstand 2 Std. im Hochvakuum bei 30°. Man erhält 24 g rohes (*Dehydro- β -ionylidenäthyl*)-triphenylphosphoniumbromid (XII)¹³).

Zu einer auf –30° gekühlten Lösung von 11 g *β -Formylcrotonsäure-*n*-butylester* in 25 ml abs. Äthanol tropft man innerhalb von 30 Min. unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre gleichzeitig aus je einem Tropftrichter eine Lösung von 24 g (*Dehydro- β -ionylidenäthyl*)-triphenylphosphoniumbromid in 50 ml abs. Äthanol sowie eine Natriumäthylatlösung, bereitet aus 2,45 g Natrium und 45 ml abs. Äthanol. Man rührt 10 Min. bei –10°, anschliessend 2 Std. bei Raumtemperatur und giesst auf eiskalte 1N Schwefelsäure. Darauf wird mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und filtriert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum bei 30° erhält man 29,5 g eines öligen Rückstandes, der an 600 g Aluminiumoxid (GIULINI, Aktivität I, mit 8% Wasserzusatz deaktiviert) chromatographiert wird. Dazu trägt man die in wenig Benzol gelöste Substanz auf die Säule auf, entwickelt mit Petroläther (40–45°) und eluiert den Vitamin-A₂-säure-*n*-butylester (XIII) mit einem Petroläther (40–45°)/Äthergemisch (95:5). Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum erhält man 10,5 g öligen *Vitamin-A₂-säure-*n*-butylester*.

Zur Verseifung wird der erhaltene Ester XIII mit 200 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge 2 Std. unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Sodann wird mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Man säuert die wässrige Lösung der Vitamin-A₂-säure mit 1N Schwefelsäure an und nimmt mit Äther auf. Der Ätherextrakt wird mehrmals mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum bei 30° erhält man 6,3 g eines teilweise kristallinen Rückstandes. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Äther/Petroläther (40–45°) erhält man 1,85 g *Vitamin-A₂-säure (XIV)* vom Smp. 176–178°; Abs.-Max. bei 369 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1315$). Wiederholtes Umkristallisieren, auch aus anderen Lösungsmitteln, wie z. B. Äthanol, ergab keine Erhöhung des Smp.

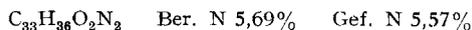
b) *Vitamin A₂ (XVI, XVII)*. 2,1 g Vitamin-A₂-säure (XIV, Smp. 176–178°) werden in 100 ml abs. Äther gelöst. Zu der auf 0° gekühlten Lösung gibt man 55 ml einer ätherischen Diazomethanlösung (1 g Diazomethan enthaltend) und lässt 1 Std. unter Stickstoff bei 0° stehen. Den Überschuss an Diazomethan zersetzt man durch Zugabe von 50-proz. Essigsäure. Die Ätherlösung wird nacheinander mit Wasser, 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 2,3 g Vitamin-A₂-säure-methylester (XVa), den man an 120 g Aluminiumoxid (GIULINI, Aktivität I, mit 10% Wasserzusatz deaktiviert) reinigt. Die Substanz wird mit Petroläther (40–45°) auf die Säule aufgetragen. Petroläther (40–45°) eluiert 2,1 g *Vitamin-A₂-säure-methylester (XVa)*, Abs.-Max. bei 375 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1220$).

Zu der auf –50° gekühlten Lösung von 2,1 g Vitamin-A₂-säure-methylester in 80 ml abs. Äther tropft man 11 ml einer ätherischen Lithiumaluminiumhydrid-Lösung (270 mg Lithiumaluminiumhydrid enthaltend). Nach 2 Std. zersetzt man den Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid durch Zugabe von Essigester und giesst auf eiskalte 0,5N Schwefelsäure. Man nimmt in

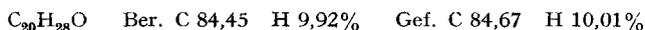
¹³) In der Zwischenzeit konnte aus Aceton ein kristallines Präparat erhalten werden: schwach gelbliche Nadeln, Smp. 194–195° (Misch-Smp. mit XI deutlich erniedrigt), Abs.-Max. bei 266, 274 und 321 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 183, 178$ und 269).

Äther auf, wäscht den Ätherextrakt nacheinander mit Wasser, 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet mit Natriumsulfat, filtriert und dampft im Vakuum bei 20° ein. Man erhält 1,85 g eines hellgelben öligen Vitamin-A₂-Konzentrates, das man in wenig Benzol gelöst auf eine Aluminiumoxidsäule aufträgt (150 g GIULINI, Aktivität II, durch 7% Wasser- und 1% Pyridin-Zusatz desaktiviert). Man entwickelt mit Petroläther (40–45°), dem dann steigende Mengen an Äther zugesetzt werden. Petroläther und Petroläther/Äther (95:5) eluieren eine schnell laufende gelbe Zone. Mit einem Lösungsmittelgemisch (92:8) beginnt die hellgelbe Hauptzone zu wandern, Petroläther/Äther (88:12) eluiert das Vitamin A₂. Es wurden 100 ml Fraktionen aufgefangen, die vor dem Eindampfen im Vakuum bei 20° mit einem Tropfen Santoquin (Monsanto, EMQ, 1, 2-Dihydro-6-äthoxy-2, 2, 4-trimethyl-chinolin) zur Stabilisierung versetzt wurden. Die ersten zwei Fraktionen (0,25 und 0,3 g) konnten aus Petroläther (40–45°) kristallisiert werden: 335 mg blassgelbe Rhomben, Smp. 73–75°, Abs.-Max. bei 277, 287 und 352 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 501, 650, 1335$), identisch mit *13-cis-Vitamin A₂* (XVII) nach Dünnschichtchromatogramm und Misch-Smp.

p-Phenylazobenzoat von XVII: Smp. 96–98°, keine Depression im Misch-Smp. mit dem *13-cis-Vitamin-A₂-phenylazobenzoat* nach MATSUI *et al.*¹⁾



Nach zwei Übergangsfractionen (0,2 und 0,2 g) konnten in den letzten drei Fraktionen mit Petroläther/Äther (85:15) (0,2, 0,3 und 0,1 g) hellgelbe Öle erhalten werden, die vornehmlich *all-trans-Vitamin A₂* (XVI) enthielten: 450 mg feine blassgelbe Nadeln aus Petroläther (40–45°), Smp. 17–19°, Abs.-Max. bei 276, 286 und 350 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 555, 710, 1430$).



p-Phenylazobenzoat von XVI: aus Petroläther (40–45°) Smp. 74–76°, keine Depression im Misch-Smp. mit *all-trans-Vitamin-A₂-phenylazobenzoat* nach MATSUI *et al.*¹⁾

Aus Petroläther (60–90°) kristallisieren sowohl das *all-trans-Vitamin A₂* (XVI) wie sein Phenylazobenzoat auf Animpfen in den hochschmelzenden Formen: *all-trans-Vitamin A₂*, Smp. 63–65°; *p*-Phenylazobenzoat, Smp. 96–98°, keine Depression im Misch-Smp. mit *all-trans-Vitamin-A₂-phenylazobenzoat* nach ISLER *et al.*¹⁰⁾

Vitamin A₂ (XVI, XVII) aus Vitamin-A-säure-methylester (XVIII). – Nach der von FARRAR *et al.*⁹⁾ angegebenen Vorschrift wurde aus kristallinem *all-trans-Vitamin-A-säure-methylester* (XVIII) (Smp. 68–69°) durch Reaktion mit N-Bromsuccinimid, Halogenwasserstoff-Abspaltung und Verseifung *Vitamin-A₂-säure* (XIV) erhalten: hellgelbe Blättchen aus Äthanol, Smp. 176–177°, Abs.-Max. bei 369 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1320$).

Aus 3,8 g dieser Säure wurde analog dem vorangehenden Beispiel der *Vitamin-A₂-säure-methylester* (XVa) hergestellt, der ebenfalls nur chromatographisch gereinigt wurde. Die Lithium-aluminiumhydrid-Reduktion des öligen Esters ergab 3,6 g hellgelbes Öl. Dieses wurde wie beschrieben an 400 g Aluminiumoxid (GIULINI, Aktivität II, durch 7% Wasser- und 1% Pyridin-Zusatz desaktiviert) chromatographiert. Nachdem eine schnell laufende gelbe Zone sowie ein dicht vor der Hauptzone laufender brauner Ring mit Petroläther/Äther (92:8) von der Säule eluiert waren, wurde die Hauptzone langsam mit Petroläther/Äther (85:15) eluiert. Dabei wurden nur die ersten 400 ml Eluat getrennt aufgefangen, der Rest der Hauptzone zu einer Fraktion vereinigt.

Das *p*-Phenylazobenzoat der ersten Fraktion der Hauptzone (400 ml Lösungsmittel, 0,7 g) hatte, aus Petroläther (60–90°) kristallisiert, einen Smp. von 97–99° (keine Depression im Misch-Smp. mit *13-cis-Vitamin-A₂-phenylazobenzoat* vom gleichen Smp., nach MATSUI *et al.*¹⁾; Misch-Smp. mit *all-trans-Vitamin-A₂-phenylazobenzoat* [Smp. 96–98°] = 78–85°).

Die Hauptfraktion des Chromatogramms (2,2 g) konnte aus Petroläther (60–90°) kristallisiert werden: hellgelbe Nadeln, Smp. 63–65°, Abs.-Max. bei 276, 286 und 350 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 554, 713, 1435$). Das Präparat war in allen seinen Eigenschaften mit *all-trans-Vitamin A₂* (XVI) identisch.

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

SUMMARY

Vitamin A₂ acid (m.p. 176–178°) has been prepared by the WITTIG reaction of (dehydro-β-ionylidene-ethyl)-triphenylphosphonium bromide and *n*-butyl β-formylcrotonate. Reduction of this acid with lithium-aluminium hydride gave a mixture of all-*trans*- and 13-*cis*-vitamin A₂, which could be separated by chromatography. The same mixture has been obtained from vitamin A acid according to the first vitamin A₂ synthesis by FARRAR, HAMLET, HENBEST & JONES.

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

65. Synthesen in der Vitamin-A₂-Reihe

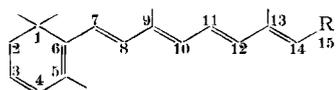
4. Mitteilung¹⁾

**Physikalische Eigenschaften von isomeren Vitamin-A-
und Vitamin-A₂-Verbindungen**

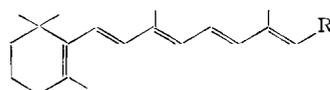
von C. v. Planta, U. Schwieter, L. Chopard-dit-Jean, R. Rüegg,
M. Kofler und O. Isler

(12. I. 62)

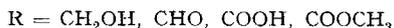
Die drei vorangehenden Mitteilungen¹⁾ hatten die Synthese von 6 Reihen isomerer Vitamin-A₂-Verbindungen zum Inhalt. In dieser Arbeit werden die physikalischen Eigenschaften dieser Vitamin-A₂-Verbindungen beschrieben und mit denjenigen der entsprechenden Vitamin-A-Verbindungen verglichen.



A₂-Reihe



A-Reihe



Untersucht wurden ausser den in den Formeln dargestellten ungehinderten all-*trans*-Verbindungen 3 weitere ungehinderte Isomere (9-*cis*, 13-*cis*; 9,13-di-*cis*) sowie 2 Isomere mit sterischer Hinderung (11-*cis*, 11,13-di-*cis*).

1. Ultraviolett-Absorptionsspektren²⁾. – In den Tabellen 1 und 2 sind die Extinktionskoeffizienten (*E*) und Wellenlängen maximaler Absorption (λ_{max}) der isomeren Vitamin-A₂- und Vitamin-A-Verbindungen sowie je zweier Dehydro-Reihen im ultravioletten Spektralbereich zusammengestellt. Entsprechend der längeren konjugierten Kette sind die Absorptionsmaxima der Elektronenspektren der Vitamin-A₂-Isomeren um ca. 25 μ langwelliger als diejenigen der entsprechenden Vitamin-A-Verbindungen.

¹⁾ 1. Mitt.: Helv. 45, 517 (1962); 2. Mitt.: Helv. 45, 528 (1962); 3. Mitt.: Helv. 45, 541 (1962).

²⁾ Die Ultraviolettspektren wurden mit einem CARY Typ 14 Spektrophotometer aufgenommen.