

57. Synthese des Iso-renieratins

XXIX. Mitteilung über Carotinoidsynthesen¹⁾

von M. C. Khosla und P. Karrer

(23. XII. 59)

Aus dem orangefarbenen Schwamm *Reniera japonica* haben TSUMAKI & YAMAGUCHI²⁾ eine Reihe von Polylenfarbstoffen isoliert, darunter auch das Iso-renieratin, für welches auf Grund der Abbauversuche Formel VI aufgestellt worden ist³⁾, diejenige des 1,18-Bis-(2',3',6'-trimethylphenyl)-3,7,12,16-tetramethyl-1,3,5,7,9,11,13,15,17-octadecanonaens. Diese Struktur können wir auf Grund einer Synthese des Farbstoffs bestätigen.

Unsere Synthese nahm denselben Weg, den wir vor 8 Jahren⁴⁾ für die Synthese des 1,18-Diphenyl-3,7,12,16-tetramethyl-1,3,5,7,9,11,13,15,17-octadecanonaens entwickelt hatten, nur mit 4-(2',3',6'-Trimethylphenyl)-buten-(3)-on-(2) (I)⁵⁾ statt mit 4-Phenyl-buten-(3)-on-(2) als Ausgangsmaterial. Diese Verbindung wurde mit Propargylbromid und Zn (REFORMATSKY-Reaktion) oder mit Propargyl-magnesiumbromid (GRIGNARD-Reaktion) zum Acetylderivat II umgesetzt und letzteres in Form der Dimagnesiumverbindung III mit Octen-(4)-dion-(2,7) kondensiert. Das dabei entstandene Tetraol IV hat man zum Tetraol V reduziert und aus letzterem mit p-Toluolsulfonsäure 4 Mol. H₂O abgespalten. So bildete sich in bescheidener Ausbeute der gesuchte Polylenkohlenwasserstoff VI, der sich nach Smp. und Absorptionsspektrum als mit dem natürlichen Iso-renieratin identisch erwies: Smp. 199–200° (Naturprodukt 199°³⁾), Absorptionsmaxima in CS₂ 519, 485 m μ (Naturprodukt³⁾) 520, 484, 452 m μ).

Schon YAMAGUCHI hat darauf hingewiesen³⁾, dass die Absorptionsmaxima des Iso-renieratins wesentlich kürzerwellig liegen als diejenigen des entsprechenden Polylenfarbstoffs, der in den beiden Phenylresten unsubstituiert ist⁴⁾ und für welchen in CS₂ die Banden 541, 502 und 472 m μ gefunden wurden. Diese Differenz erfährt durch die Synthese des Iso-renieratins eine Bestätigung, und es besteht demnach kein Zweifel, dass sie durch die sterische Hinderung verursacht wird, welche durch die die Phenylkerne substituierenden Methylgruppen bewirkt wird. Diese Methylgruppen verhindern die planare Einstellung der aromatischen Ringe zur Polyenkette und bewirken damit eine Abnahme der Konjugation.

Iso-renieratin ist ein biogenetisch sehr interessantes Carotinoid. Es ist ohne Zweifel ein biologisches Dehydrierungsprodukt des β - oder α -Carotins, wobei der Dehydrierungsvorgang mit der Verschiebung einer Methylgruppe aus der Stellung 1

¹⁾ XXVIII. Mitteilung über Carotinoidsynthesen: Helv. 43, 94 (1960).

²⁾ T. TSUMAKI, M. YAMAGUCHI & T. TSUMAKI, J. chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect. (Nippon Kagaku Zasshi) 75, 297 (1954); M. YAMAGUCHI, J. chem. Soc. Japan 30, 111, 979 (1957).

³⁾ M. YAMAGUCHI, J. chem. Soc. Japan 31, 51 (1958).

⁴⁾ C. H. EUGSTER, C. GARBERS & P. KARRER, Helv. 35, 1179 (1952).

⁵⁾ G. LOWE, F. G. TORTO & B. C. L. WEEDON, J. chem. Soc. 1958, 1855

Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FÖRDERUNG danken wir für die gewährte Hilfe bestens.

Im weiteren gilt unser Dank den Herren Dr. R. ENTSCHEL und Dr. C. H. EUGSTER für experimentelle Hilfe.

Experimenteller Teil

4-(2',3',6'-Trimethylphenyl)-buten-(3)-on-(2) (I)⁵). Zur Lösung von 5,5 g 2,3,6-Trimethylbenzaldehyd in 28 ml Aceton wurde unter Rühren bei 0° eine Lösung von 0,5 g NaOH in 6 ml Wasser innerhalb 1 Std. getropft und die Flüssigkeit zuerst 5 Std. bei +10°, hierauf 15 Std. bei 20° gerührt. Dann goss man sie unter Kühlung in 59 ml 2 N Schwefelsäure, extrahierte mit Chloroform, wusch die Chloroformlösung mit Wasser, trocknete mit MgSO₄ und verdampfte das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde in 30 ml Äthylacetat aufgenommen und die Lösung über Nacht im Eisschrank belassen, wobei 1,5-Di-(2',3',6'-trimethylphenyl)-pentadien-(1,4)-on-(3) als gelber Niederschlag ausfiel. Letzterer wurde abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Den öligen Rückstand hat man im Kugelrohr bei 72–75°/0,05 Torr destilliert. Ausbeute 5,25 g 4-(2',3',6'-Trimethylphenyl)-buten-(3)-on-(2).

C₁₃H₁₆O (188,26) Ber. C 82,96 H 8,51% Gef. C 82,30 H 8,53%

4-Methyl-6-[2',3',6'-trimethylphenyl-(1')]-hexen-(5)-in-(1)-ol-(4) (II). – a) *Darstellung mittels REFORMATSKY-Reaktion.* 5 g Zinkwolle, zu Kugeln geformt, wurden zwecks Aktivierung 3 Min. mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure und 0,5 ml 10-proz. Goldchloridlösung behandelt. Hierauf hat man die Säure entfernt, die Zinkwolle mit Wasser und Alkohol gründlich gewaschen und mittels Durchdestillieren von Benzol getrocknet. Nun wurde sie in ein mit Rückflusskühler und Tropftrichter versehenes Gefäß übergeführt, mit 25 ml trockenem Benzol bedeckt, eine Spur Jod zugefügt und anschliessend die Mischung von 4-[2',3',6'-Trimethylphenyl-(1')]-buten-(3)-on-(2) (5 g) und Propargylbromid (3,8 g) in 25 ml Äther innerhalb 90 Min. zugegetropft. Von Zeit zu Zeit, wenn die Reaktion abflaute, wurde sie durch Erwärmen der Reaktionsmischung wieder beschleunigt. Schliesslich hat man die Mischung noch 4 Std. zum Sieden erhitzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde die Flüssigkeit in einen Scheidetrichter gegossen, der Eis und Äther enthielt; den Zink-Rückstand (4,1 g) wusch man mit Äther und 2 N H₂SO₄ und brachte diese Waschflüssigkeit ebenfalls in den Scheidetrichter. Die Äther-Benzol-Schicht hat man mit 2 N H₂SO₄, Wasser, gesättigter (NH₄)₂SO₄-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet, die Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den Rückstand im Kugelrohr fraktioniert.

Fraktion A: destillierte bei 92–94°/0,1 Torr (2,88 g).

C₁₆H₂₀O (228,32) Ber. C 84,14 H 8,83% Gef. C 82,90 H 8,70%

Fraktion B: destillierte bei 105–107°/0,1 Torr (0,65 g).

C₁₆H₂₀O (228,32) Ber. C 84,14 H 8,83% Gef. C 83,85 H 9,04%

Da das IR.-Spektrum in beiden Fraktionen noch das Vorhandensein von Keton anzeigte, wurden sie (3,53 g) zusammen mit 1,74 g GIRARD-Reagens, 0,5 ml Eisessig und 50 ml trockenem Methanol 1 Std. am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt; nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum hat man den Rückstand in Wasser gelöst und diese Lösung mit Äther extrahiert. Aus letzterem liess sich das 4-Methyl-6-[2',3',6'-trimethylphenyl-(1')]-hexen-(5)-in-(1)-ol-(4) durch Destillation gewinnen. Destilliert bei 90–95°/0,1 Torr. Ausbeute 1,76 g.

C₁₆H₂₀O (228,32) Ber. C 84,14 H 8,83% Gef. C 84,48 H 8,90%

b) *Darstellung mittels GRIGNARD-Reaktion.* 1 g Magnesiumband wurde ca. 2 Min. mit 30 ml einer 1-proz. Mercurichloridlösung behandelt, hierauf wurde letztere weggegossen und das amalgamierte Magnesium wiederholt mit destilliertem Wasser, absolutem Alkohol und Äther gewaschen und dann 1 Std. bei 70°/12 Torr über P₂O₅, schliesslich 1 Std. bei 30°/0,2 Torr getrocknet. Das so frisch präparierte Magnesium hat man in einen mit Kühler und Tropftrichter versehenen Kolben übergeführt, mit 45 ml trockenem Äther bedeckt, mit einem Kristall Jod versetzt und die Lösung von 7 g frisch destilliertem Propargylbromid in 10 ml Äther innerhalb 3 Std. tropfenweise zuflüssen lassen; während der ganzen Reaktionsdauer wurde die Flüssigkeit im Sieden gehalten, das Magnesium ging allmählich in Lösung. Diese Lösung von Propargylmagnesiumbromid hat man durch eine Glasnutsche filtriert und unter starkem Rühren in die Lösung von

5 g 4-[2',3',6'-Trimethylphenyl-(1')]-buten-(3)-on-(2) in 10 ml Äther fliessen lassen. Die entstandene homogene Lösung wurde $2\frac{1}{2}$ Std. im Sieden erhalten und blieb hierauf über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Ihre gelbe Farbe ging allmählich in Orange über. Nun wurde sie mit 4 N H_2SO_4 zersetzt und die Ätherschicht mit Wasser gewaschen, bis dessen pH ~ 6 betrug. Hierauf wurde sie nacheinander mit 50 ml 1-proz. Komplexon-III-Lösung (Entfernung von Mg^{++}), 4 N H_2SO_4 und Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum haben wir den Rückstand im Kugelrohr destilliert. Die zwischen 85–92°/0,05 Torr übergehende Fraktion (3,9 g; 65% d. Th.) gab die für 4-Methyl-6-[2',3',6'-trimethylphenyl-(1')]-hexen-(5)-in-(1)-ol-(4) erforderlichen Analysenwerte; das IR.-Spektrum war frei von einer Carbonylbande.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}$ (228,32) Ber. C 84,4 H 8,83% Gef. C 84,24 H 8,99%

1,18-Di-[2',3',6'-trimethylphenyl-(1')]-3,7,12,16-tetramethyl-octadecapentaen-(1,5,9,13,17)-tetraol-(3,7,12,16) (V). Die Reaktion wurde in einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Tropftrichter, HERSHBERG-Rührer und Einleitungsrohr für N_2 durchgeführt. In diesen brachte man 150 mg Cu_2Cl_2 und die Lösung von 12,7 g 4-Methyl-6-[2',3',6'-trimethylphenyl-(1')]-hexen-(5)-in-(1)-ol-(4) (II) in 50 ml trockenem Äther und leitete trockenen Stickstoff durch. Der Tropftrichter enthielt eine ätherische Lösung von Isopropylmagnesiumbromid, die laut Titration mit Komplexon 2,71 g Mg enthielt (2 Mol. iso- $\text{C}_3\text{H}_7\text{MgBr}$ auf 1 Mol. des vorgenannten Acetylenalkohols). Unter Rühren wurde der Inhalt des Tropftrichters innerhalb 1 Std. zum Kolbeninhalt fliessen gelassen und nachher die Reaktionsmischung 45 Min. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach dieser Zeit hatte die Gasentwicklung aufgehört und es liess sich kein Alkylmagnesiumsalz mehr nachweisen. Jetzt hat man unter starkem Rühren innerhalb 10 Min. eine Lösung von 3,39 g Octen-(4)-dion-(2,7) in 10 ml Toluol zutropfen lassen, worauf sich ein gelber Niederschlag abschied. Diese Suspension hat man weitere 90 Min. gekocht, über Nacht stehengelassen, am nächsten Morgen auf Eis und 200 ml 2 N H_2SO_4 gegossen und die Ätherschicht abgetrennt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Ausbeute 16,64 g eines roten viskosen Öls.

Zur Reinigung des entstandenen Tetraols IV hat man das Rohprodukt in 20 ml Benzol gelöst und an 250 g Al_2O_3 (Aktivität I–II, Säulendurchmesser 4 cm) chromatographiert. Das Chromatogramm wurde mit den folgenden Lösungsmitteln entwickelt und eluiert: 1. 350 ml Benzol: Extraktückstand 3,87 g; 2. 300 ml Äther: Extraktückstand 1,25 g; 3. 700 ml Äther-Methanol-(85:15): Extraktückstand 10,40 g; 4. 200 ml Methanol: kein Extraktückstand.

Die Fraktion 3, welche das gesuchte Tetraol IV enthielt, wurde vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in 40 ml Äthylacetat aufgenommen, die Lösung durch eine Noritsäule (4 g Norit, Durchmesser 2 cm) filtriert und diese mit 100 ml Äthylacetat ausgewaschen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hat man den Rückstand in 3 Portionen (je 3,2 g) in je 80 ml Äthylacetat in Gegenwart von je 100 mg eines 5-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysators hydriert; nach 30 Min. wurden weitere 50 mg des Katalysators zugegeben. Nachdem 2 Mol. H_2 (297,4 ml bei 18°/723 Torr) aufgenommen worden waren, hat man die Reduktion durch Einleiten von Stickstoff unterbrochen, die Lösung durch eine Glasnutsche filtriert und im Vakuum eingedampft. Diese Rohsubstanz V wurde direkt für die Wasserabspaltung zum Kohlenwasserstoff verwendet.

1,18-Di-[2',3',6'-trimethylphenyl-(1')]-3,7,12,16-tetramethyl-octadecanonaen-(1,3,5,7,9,11,13-15,17) (VI). 650 mg p-Toluolsulfonsäure wurden im Vakuum geschmolzen und in 15 ml siedendem Toluol gelöst. Diese Lösung goss man auf einmal in die siedende Lösung von 3,6 g des vorerwähnten Tetraols V in 50 ml Toluol; dabei nahm die Flüssigkeit rote Farbe an. Nach 2 Min. Sieden (Rückflusskühler) setzten wir 3 ml Triäthylamin hinzu und kühlten das Reaktionsgemisch in Eis so schnell wie möglich ab. Hierauf wurde mit 150 ml Petroläther versetzt, die Lösung zweimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, hierauf mit Wasser gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels im Vakuum wog der Rückstand 3,0 g. In analogen Ansätzen wurden insgesamt 9,5 g dieses Rohproduktes erhalten.

Dieses wurde in Portionen von je ca. 2,5 g an je 600 g Aluminiumoxyd BROCKMANN, Aktivität I–II, chromatographiert (Säulendurchmesser 7,5 cm). Die Entwicklung des Chromatogramms erfolgte mit folgenden Lösungsmittelgemischen: 1. 500 ml Petroläther; 2. 400 ml Petroläther-Benzol-(7:2); 3. 300 ml Petroläther-Benzol-(3:1); 4. 300 ml Petroläther-Benzol-(1:1).

Der gesuchte Polyenkohlenwasserstoff fand sich hauptsächlich im Eluat². Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde der rote Rückstand zuerst mit Methanol mehrmals ausgekocht und hierauf wiederholt aus einer Mischung von wenig Benzol und mehr Petroläther umkristallisiert. Der in mikroskopischen Nadelchen kristallisierte Polyenkohlenwasserstoff schmolz im evakuierten Röhrchen bei 199–200° (Literatur 199°) und besass auch die am natürlichen Carotinoid beobachteten³) Absorptionsbanden; in Benzollösung Absorpt.-Max. bei 464 m μ (log ϵ = 119000), «Schultern» bei 492 m μ (log ϵ = 99500) und 440 m μ (log ϵ = 92000).

C₄₀H₄₈ (528,78) Ber. C 90,85 H 9,15% Gef. C 91,11 H 9,38%

ZUSAMMENFASSUNG

Der in dem orangefarbigem Schwamm *Reniera japonica* gebildete Polyenfarbstoff Iso-renieratin wurde synthetisch hergestellt und damit die von MASARU YAMAGUCHI aufgestellte Konstitutionsformel bestätigt.

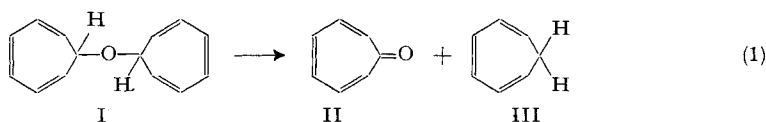
Zürich, Chemisches Institut der Universität

58. Eine neue Synthese des Tropons

(Vorläufige Mitteilung)

von A. P. Ter Borg, R. van Helden, A. F. Bickel, W. Renold und A. S. Dreiding
(4. I. 60)

Beim Erhitzen von Di-tropyl-äther (I) über mit Säure behandeltem Silicagel findet nach Gleichung (1) eine Disproportionierung zu Tropon (II) und Cycloheptatrien (III) statt. In einer bewährten präparativen Methode wird zuerst III in einem Stickstoff-Strom zwischen 65°/150 Torr und 125°/20 Torr abgetrieben und dann das Tropon (II) in 80-proz. Ausbeute bei 70°/0,3 Torr destilliert.



Das so erhaltene Tropon besitzt die erwarteten physikalischen und chemischen Eigenschaften¹⁾ (n_D^{20} = 1,6180; UV.-Maxima in 96-proz. H₂SO₄ bei 228 m μ , ϵ = 38000, und 306 m μ , ϵ = 9600; Schulter bei 310 m μ , ϵ = 9400; IR.-Banden in CCl₄ bei 6,10, 6,32, 6,83, 8,03, 8,29 und 11,28 μ ; Pikrat, Smp. 99–100°; 2,4-Dinitrophenylhydrazon, Smp. 165–166°; Maleinsäureanhydrid-Addukt, Smp. 179–181°; Perchlorat, Smp. 207–213°).

In der Abwesenheit von Silicagel bildet sich Tropon beim gleichen Vorgehen nur in schlechterer und wechselnder Ausbeute. Nach Auswaschen der Glasapparatur mit Alkali kann der Di-tropyl-äther sogar ohne Zersetzung bei 81–84°/0,01 Torr destilliert

¹⁾ W. v. E. DOERING & F. L. DETERT, J. Amer. chem. Soc. 73, 876 (1951); H. J. DAUBEN & H. J. RINGOLD, *ibid.* 73, 876 (1951); T. NOZOE, T. MUKAI, K. TAKASE & T. NAGASE, Proc. Japan Acad. 28, 477 (1952), Chem. Abstracts 48, 2678 (1954); G. BÜCHI, N. C. YANG, S. L. EMERMAN & J. MEINWALD, Chemistry & Ind. 1953, 1063; E. E. VAN TAMELEN & G. T. HILDAHL, J. Amer. chem. Soc. 78, 4405 (1956).