

Ein neues Syntheseprinzip für Verbindungen der Vitamin A-Reihe*)¹⁾

von Gert Köbrich, Walter E. Breckoff und Walter Drischel

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg

Eingegangen am 4. November 1966

Ein einfaches Syntheseprinzip für alkylierte Polyenaldehyde aus Vinylithium-Verbindungen und Vinylogen des Dimethylformamids wird an drei Beispielen beschrieben: 3-Methyl-5-dimethylamino-pentadien-(2.4)-al (**2**) setzt sich mit Cyclohexenyllithium zu 3-Methyl-5-[cyclohexen-(1-yl)]-pentadien-(2.4)-al (**7a**), mit 2.5.5-Trimethyl-cyclohexenyllithium (**1**) zu β -Jonyliden-acetaldehyd (**3**) und mit β -Jonyliden-chlor(bzw. -brom)methylithium (**26**, **27** bzw. **22**) zu 10-Chlor(bzw.-brom)- β -retinen vom Typ **28** um.

Einleitung und Synthesepplan

Die Dezennien zwischen Kuhn's³⁾ erstem Versuch einer Synthese des Vitamins A und der seit einigen Jahren möglichen Erzeugung in technischem Maßstab umreißen einen Zeitabschnitt stürmischer Entwicklung der synthetischen Polychemie⁴⁾. Ein grundsätzlicher Wandel hat sich vollzogen: Mußten die Polyketten zunächst in zahlreichen Einzelschritten aufgebaut werden, so sind die neueren Verfahren durch die Verknüpfung weniger größerer, maßgerecht „vorfabrizierter“ Teilstücke gekennzeichnet; dabei kommt der Wittig-Reaktion mit ihren zahlreichen systematisierbaren Wegen ein zentraler Platz zu⁵⁾.

Ein neuer, direkter Zugang für Verbindungen der Vitamin A-Reihe benötigt nur zwei Bausteine: Bekanntlich kann man an Arylgrignard- oder -lithium-Verbindungen in nur einem Schritt eine (ggf. substituierte) 5-Kohlenstoff-Kette mit zwei konjugierten Doppelbindungen und endständiger Carbonylfunktion angliedern, indem

*) Herrn Professor G. Wittig in Bewunderung seiner zukunftsweisenden Arbeiten mit besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

1) Konjugierte Verbindungen, IV (III. Mitteilung: Lit.²⁾). — Zugleich XXV. Mitt. über stabile Carbenoide [XXIV. Mitteilung: G. Köbrich, H. Trapp und I. Hornke, Chem. Ber. **100**, 961 (1967)].

2) G. Köbrich und W. E. Breckoff, Liebigs Ann. Chem. **704**, 42 (1967), voranstehend.

3) R. Kuhn und C. J. O. R. Morris, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 853 (1937).

4) Zusammenfassungen: O. Isler, Chimia [Aarau, Schweiz] **4**, 103 (1950); J. G. Baxter, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, Bd. 9, S. 41, J. Springer-Verlag, Wien 1952; I. Heilbron und B. C. L. Weedon, Bull. Soc. chim. France **1958**, 83; H. Pommer, Angew. Chem. **72**, 811, 911 (1960); K. Eiter, E. Truscheit und H. Oediger, Angew. Chem. **72**, 948 (1960); O. Isler und P. Schudel, in R. A. Raphael, E. C. Taylor und H. Wynberg, Advances in Organic Chemistry, Bd. 4, S. 115, Interscience Publishers, New York 1963.

5) Übersicht: A. Maercker, Org. Reactions **14**, 270 (1965).

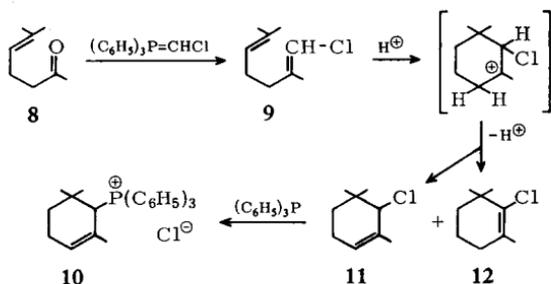
hexan) bei 325, 310 und 298 μ (Schulter) aufweist und ein Dinitrophenylhydrazon (**7c**) vom Schmp. 212° (Zers.) liefert.

Bharucha und *Weedon*¹¹⁾ haben das von ihnen beschriebene Semicarbazon **7b** als ein 2-*cis-trans*-Isomerengemisch angesprochen. Hierdurch erklären sich der niedrigere Schmp. (201°) und die geringeren Extinktionskoeffizienten der UV-Maxima gegenüber unserem Produkt, bei dem es sich um die *all-trans*-Form handeln dürfte.

Die Umsetzung von Vinylolithium-Verbindungen mit **2** zu Polyenaldehyden ist damit im Prinzip möglich.

2.6.6-Trimethyl-cyclohexen-(1)-yl-lithium (**1**)

Das zur Gewinnung von **1** benötigte Trimethylchlorcyclohexen (**12**) ist bislang unbekannt. Die Verbindung ist (wohl aus sterischen Gründen) nicht aus dem zugehörigen Cyclohexanon und PCl_5 , dem für die Darstellung der Desmethyl-Derivate üblichen Wege¹²⁾, erhältlich¹³⁾. Man unterwirft daher 2-Methyl-hepten-(2)-on-(5) (**8**) einer Wittigischen Chlorolefinierung^{14,15)} mit Triphenylchlormethylenphosphoran und erhält nach der Piperidid-Methode das Chlorolefin **9** als gaschromatographisch trennbares *cis-trans*-Gemisch in 86-proz. Ausbeute¹⁶⁾.



Aus der Cyclisierung dieser Verbindung in Eisessig/konz. Schwefelsäure¹⁷⁾ bei -20° resultiert zu über 80% ein etwa hälftiges Gemisch der Cyclohexen-Isomeren **11** und **12**. Das Auftreten von Chlorwasserstoff und nicht näher untersuchten niedrigsiedenden Produkten deutet auf neben der Cyclisierung untergeordnet ablaufende Spaltungsreaktionen hin.

¹²⁾ Vgl. *E. A. Braude, T. Bruun, B. C. L. Weedon und R. J. Woods*, *J. chem. Soc. [London]* **1952**, 1414, 1419.

¹³⁾ Privatmitteilung von *E. A. Braude* an *H. Pommer*.

¹⁴⁾ *G. Wittig und M. Schlosser*, *Chem. Ber.* **94**, 1373 (1961).

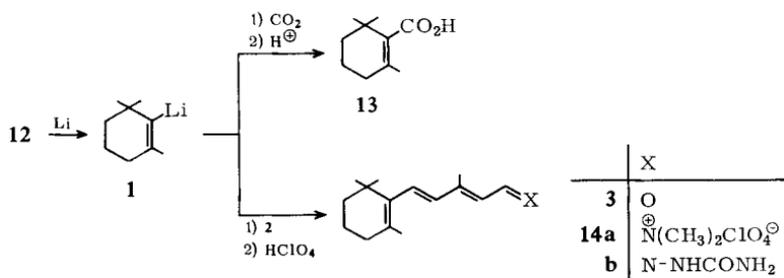
¹⁵⁾ *G. Köbrich, H. Trapp, K. Flory und W. Drischel*, *Chem. Ber.* **99**, 689 (1966).

¹⁶⁾ Bei der Deprotonierung des Phosphoniumsalzes mit Phenyl- oder Butyllithium erhält man nur ca. 10% **9**. Eine ähnlich magere Ausbeute erzielten *M. F. Ansell und D. A. Thomas*, *J. chem. Soc. [London]* **1961**, 539, bei der Darstellung von **9** (H statt Cl) aus **8** und Triphenylmethylphosphoniumsalz.

¹⁷⁾ Wie sie *E. Earl Royals*, *Ind. Engng. Chem.* **38**, 546 (1946), für die Cyclisierung von Pseudojonon als optimal erkannt hat.

Zur Abtrennung des unerwünschten α -Isomeren **11** kann man die größere Reaktivität des allyl-ständigen Chlors ausnutzen. Seine Umsetzung mit Triphenylphosphin liefert ein öliges Phosphoniumsalz (mutmaßlich **10**), während **12** nicht angegriffen wird. Einfacher gelingt die Trennung säulenchromatographisch an Al_2O_3 , welches **11** zersetzt und festhält. Eine Umlagerung des α - zum β -Isomeren in der beim Cyclocitral bewährten Kalium-tert.-butylat/tert.-Butanol-Mischung¹⁸⁾ mißlingt nicht unerwartet, da die Möglichkeit zur Ausbildung eines konjugierten Systems als der beim Cyclocitral treibenden Kraft bei **11** nicht gegeben ist.

Die Struktur des Chlorolefins **12**, einer intensiv riechenden und wegen ihres kugligen Baues ungemein flüchtigen Flüssigkeit, sichert der Nachweis einer tetrasubstituierten Doppelbindung, die sich im IR-Spektrum durch die Abwesenheit von Vinylwasserstoffen und durch die $\nu(\text{C}=\text{C})$ -Absorption bei 1652 cm^{-1} zu erkennen gibt, sowie die Abwandlung in β -Cyclogeraniumsäure (**13**). Hierzu setzt man **12** bei $5-10^\circ$ mit Lithiummetall um; die Reaktion bedarf sorgfältiger Kontrolle, da sich das Lithiumorganyl **1** bereits unter den schonenden Bildungsbedingungen recht schnell zersetzt. Nach der Carboxylierung resultieren 30% **13**, welches man mit einem Vergleichspräparat identifizierte.



Setzt man die so gewonnene Lithiumverbindung **1** mit dem Aminoaldehyd **2** um, so resultiert nach der Hydrolyse mit verdünnter Perchlorsäure²⁾ in 18- bzw. 61-proz. Ausbeute (bezogen auf **1** bzw. **2**) das rostrote Imoniumperchlorat (**14a**) des β -Jonyliden-acetaldehyds. Es besitzt ein UV-Maximum bei $386\text{ m}\mu$ (Methanol) und eine von der $\nu(\text{C}=\text{N}^{\oplus})$ -Schwingung herrührende starke IR-Bande bei 1650 cm^{-1} . Der Strukturbeweis gründet sich auf die Überführung in das Semicarbazon **14b**, welches nach Mischprobe und Spektren mit dem des *trans*-Jonyliden-acetaldehyds identisch ist¹⁹⁾.

Bei direkter Umsetzung des Addukts aus **1** und **2** mit Semicarbazid (anstelle der Perchlorsäurehydrolyse) erhält man in vergleichbarer Ausbeute eine Verbindung

¹⁸⁾ H. Köster, Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 553 (1944).

¹⁹⁾ Für authentische Proben von **14b** haben wir Herrn Prof. C. D. Robeson (Rochester/USA), Herrn Dr. P. H. van Leeuwen (Weesp/Holland) sowie Herrn Prof. Dr. G. Wittig und Herrn Dr. H.-D. Frommelt (Heidelberg) zu danken.

vom Schmp. 174–176° (Zers.) mit gleicher Zusammensetzung wie **14b**. Sie ist nicht identisch mit 9-*cis*- β -Jonyliden-acetaldehydsemicarbazon (Schmp. 175–176°), wie die starke Schmelzpunktsdepression mit authentischem Material zeigt. Die weitgehende Übereinstimmung mit **14b** im IR-Spektrum und der längstwelligigen UV-Absorption (Tab. 1) läßt eine enge strukturelle Verwandtschaft vermuten. Daß es sich um die „Retроверbindung“ **16** handelt, ist eine plausible, wenn auch vorerst ungesicherte Annahme.

Den gleichen Chromophor wie **16** und die gleiche Lage des UV-Maximums besitzt z. B. die von *Oroshnik* und Mitarbeitern²⁰⁾ beschriebene Verbindung **17** ($\lambda_{\max} = 317 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 47000$). Allerdings sollte **16** wegen des NH-Auxochroms gegenüber **17** eigentlich eine Bathochromie und Hyperchromie aufweisen. – **16** könnte entstehen, wenn im Verlauf der Umsetzung ein C-7-Carbonium-Ion (**15**) aufträte, was²¹ bekanntlich^{20,21)} eine Retroumlagerung zur Folge haben würde.

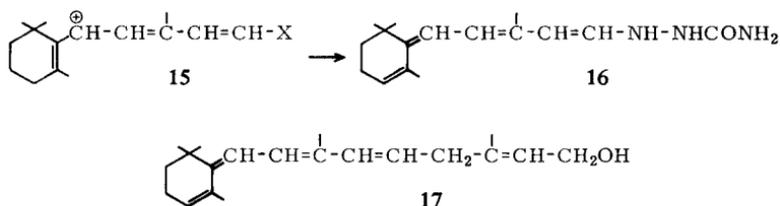


Tabelle 1. Vergleich physikalischer Daten von **14b** und **16**

	9- <i>trans</i> - 14b	9- <i>cis</i> - 14b	16
Schmp. (Zers.)	196.5–197.5° ²¹⁾ 195–196° ²²⁾ 194.5–196° ²³⁾ 194–195° ²⁴⁾	175–176° ²²⁾ 172–174° ²⁴⁾	174–176°
λ_{\max} [m μ] ^{a)}	323 (35 500) ²⁴⁾	317.5 (27 500) ²²⁾	317 (34 800)
(ϵ)	320 (34 000) ^{b)23)}	316 (29 700) ^{a)24)}	

a) In Chloroform. – b) In Äthanol.

Unabhängig von dieser Überlegung ergibt sich der Schluß, daß bei der Bildung des Imoniumsalszes **14a** aus dem Primäraddukt intermediär *kein* Carbonium-Ion an C-7

20) *W. Oroshnik, G. Karmas und A.-D. Mebane, J. Amer. chem. Soc. 74, 295 (1952).*

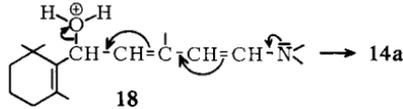
21) *H. O. Huisman, A. Smit, S. Vromen und L. G. M. Fisscher, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 71, 899 (1952).*

22) *N. L. Wendler, H. L. Slates, N. R. Trenner und M. Tishler, J. Amer. chem. Soc. 73, 719 (1951).*

23) *J. F. Arens und D. A. van Dorp, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 67, 973 (1948).*

24) *C. D. Robeson, J. D. Cawley, L. Weisler, M. H. Stern, C. C. Eddinger und A. J. Checkak, J. Amer. chem. Soc. 77, 4111 (1955).*

(15) ausgebildet wird, aus der eine Retroverbindung entstehen müßte. Man hat sich daher die OH-Abspaltung als einen Synchronprozeß vorzustellen, bei dem der Elektronenfehlbedarf an C-7 vom Stickstoff über das konjugierte Doppelbindungssystem ausgeglichen wird (Formel 18)²⁵).

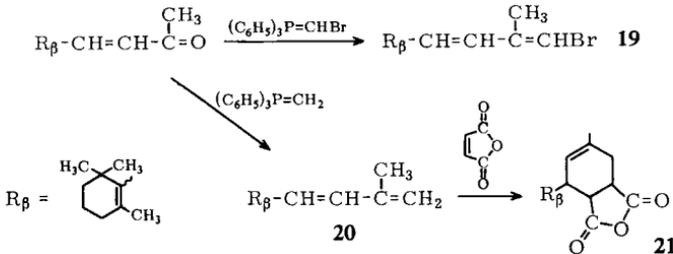


Reihe des β -Retinens

Versuche zur Darstellung von β -Jonyliden-methylithium

Die Übertragung der 2-Kondensation von einfachen Vinylolithiumverbindungen auf die eingangs skizzierte Synthese von β -Retinen ist insofern problematischer, als Lithiumverbindungen von aliphatisch substituierten konjugierten Doppelbindungssystemen bisher nicht beschrieben wurden. Braude und Evans²⁶) berichteten von Versuchen zur Gewinnung verschiedener cyclischer und acyclischer Vertreter, bei denen sie stets umgelagerte, strukturell wohl nicht immer gesicherte Folgeprodukte erhielten.

Ähnlichen Schwierigkeiten begegnet die Darstellung des β -Jonyliden-methylithiums (4). Das als Substrat benötigte β -Jonyliden-brommethan (19) ist in guter Ausbeute durch Brommethylenierung von β -Ionon zugänglich^{15,27}). Bei der Umsetzung mit Lithium, die man in zahlreichen Varianten unter Veränderung des Lösungsmittels, der Reaktionstemperatur (-40 bis $+60^\circ$) und der Beschaffenheit des Metalls erprobte, ließ sich 4 jedoch in keinem Falle abfangen.



In THF zeigt sich bei 0° eine tiefblaue, bei höherer Temperatur nach rot umschlagende Färbung, die auch bei Zugabe von Benzophenon bestehen bleibt und nach der

²⁵) Vgl. den Chemismus der Bildung von Azomethin-Derivaten aus Carbonylverbindungen: J. E. Reimann und W. P. Jencks, J. Amer. chem. Soc. **88**, 3973 (1966); dort weitere Literatur.

²⁶) E. A. Braude und E. A. Evans, J. chem. Soc. [London] **1954**, 607.

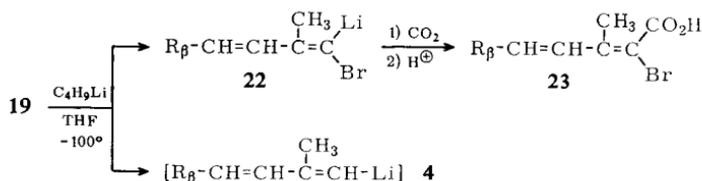
²⁷) G. Köbrich, Angew. Chem. **74**, 33 (1962).

Titration mit Methanol in absolutem THF von einer geringfügigen Verunreinigung, vermutlich einem Radikal-Anion herrührt. Man isoliert hauptsächlich Polymere, daneben auch β -Jonyliden-methan²⁸⁾ (**20**), welches als Maleinsäureanhydrid-Addukt **21** mit authentischem Material identifiziert werden kann.

Die Umsetzung bei Raumtemperatur und darüber führt zwar zu einem am positiven Gilman-Test erkennlichen Lithiumorganyl, dieses liefert jedoch ein undestillierbares Hydrolyseprodukt und ist daher wohl ein Polymeres.

Synthese von Carbenoiden

Durch die Unzugänglichkeit von **4** läßt sich die Synthese von β -Retinen in der ursprünglich konzipierten Form nicht verwirklichen. Eine andere Möglichkeit zeichnete sich ab, als uns Lithium- α -halogenorganyle (Carbenoide) in stabiler Form zugänglich wurden²⁹⁾. Bringt man β -Jonylidenbrommethan (**19**) unter den für die Bildung dieser Verbindungen üblichen Bedingungen mit Butyllithium zur Reaktion (in THF bei -100°), so erhält man nach Carboxylierung 24% einer Carbonsäure, bei der es sich nach Analyse und Spektren um 10-Brom- β -jonylidenessigsäure (**23**) handelt³⁰⁾. Die relativ geringe Ausbeute führen wir auf einen mit der Metallierung zu **22** erfolgreich konkurrierenden Halogen-Metall-Austausch zum bromfreien **4** zurück, welches sich selbst unter diesen sehr milden Bedingungen dem Nachweis als Carbonsäure durch rasche Folgereaktionen entzieht³¹⁾.



Bei der Umsetzung des aus β -Jonon (entsprechend **19**) gewonnenen β -Jonylidenchloromethans (**25**) (9-*cis* + *trans*) mit Butyllithium bei -100° ist erwartungsgemäß die Metallierung vorrangig, und es resultieren 82% der Säure **24** als 9-*cis* + *trans*-Mischung

28) G. Rapp, Dissertation Univ. Tübingen 1955; vgl. G. Wittig, in Festschrift A. Stoll (Herausgeber Sandoz AG), S. 48, Basel 1957. (Bei einer früher durch Dehydratisierung von Methyl- β -jonol hergestellten, als **20** angesprochenen Verbindung handelt es sich nach Lit. 20), und zwar S. 299, um das Retroisomere.)

29) G. Köbrich und H. Trapp, Z. Naturforsch. **18b**, 1125 (1963); Übersicht: G. Köbrich und Mitarbeiter, Angew. Chem. **79**, 15 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 41 (1967).

30) G. Köbrich, W. E. Breckoff, H. Heinemann und A. Akhtar, J. organometallic. Chem. [Amsterdam] **3**, 492 (1965).

31) Daß der Br/Li-Austausch den Vorzug vor der Metallierung genießt, entspricht einer von Wittig³²⁾ formulierten Regel und läßt sich durch den Befund stützen, daß 1-Brom-2,2-diphenyl-äthylen durch Butyllithium bei -90° in THF zu ca. 80% in 2,2-Diphenyl-vinyl-lithium (nachgewiesen als Carbonsäure) übergeführt wird; s. G. Köbrich und H. Trapp, Chem. Ber. **99**, 670 (1966).

32) G. Wittig und H. Witt, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1474 (1941).

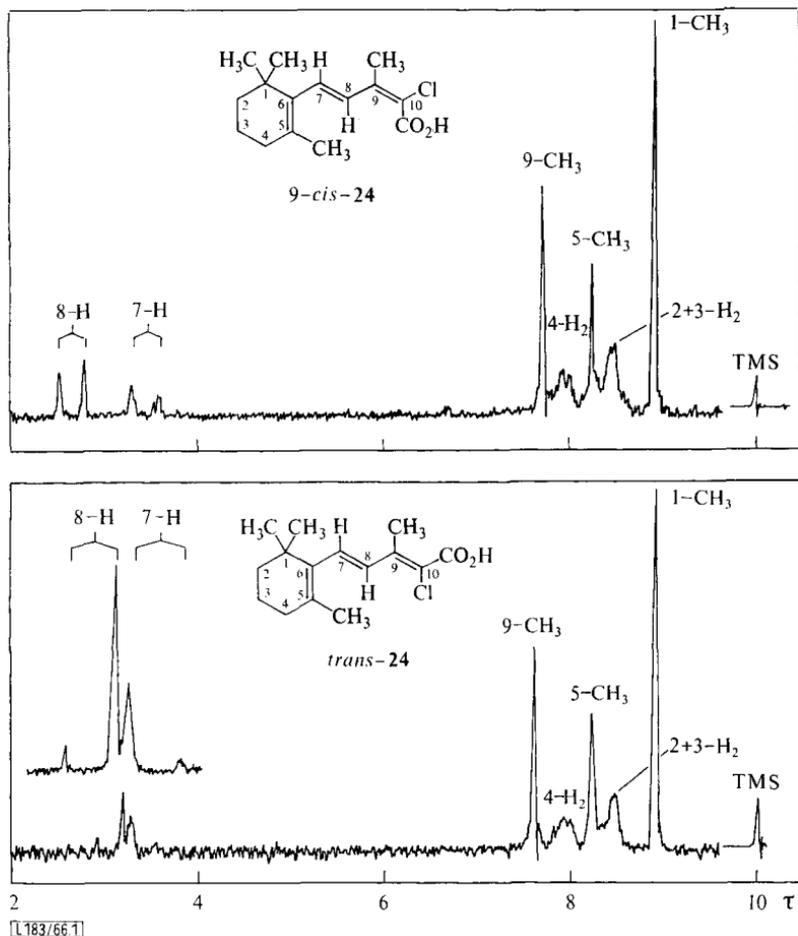


Abbildung 1. NMR-Spektrum (CCl₄) von 9-*cis*-10-Chlor-jonylideneessigsäure (9-*cis*-**24**) und von *trans*-10-Chlor-jonylideneessigsäure (*trans*-**24**)

(s. S. 60). Die Spektren der reinen Isomeren erlauben eine eindeutige sterische Zuordnung, wobei sich die Präorientierung an den fast gleichen Schmelzpunkten der halogenfreien β -Jonylideneessigsäuren als zutreffend erweist (Tab. 2). Beide besitzen das gleiche UV-Maximum (in Cyclohexan³³), doch ist das gelbe *trans*-Isomere gegenüber dem farblosen *cis*-**24** hyperchrom verlagert. Im NMR-Spektrum von *cis*-**24** erscheint 8-H bei niedrigerem und 9-CH₃ bei höherem Feld als beim *trans*-Isomeren

³³) In Methanol ist λ_{\max} bei beiden Isomeren konzentrationsabhängig, was bei Angaben über verwandte Verbindungen beachtet werden sollte.

(Abb. 1). Dies entspricht der Erwartung, da die Carboxylfunktion räumlich benachbarten Protonen eine größere chemische Verschiebung zuerteilt als ein Chloratom in

Tabelle 2. Vergleich von 10-Chlor- und 10-H- β -Jonylidenessigsäuren

	9- <i>cis</i> - 24	9- <i>cis</i> - 24 (H statt Cl)	<i>trans</i> - 24	<i>trans</i> - 24 (H statt Cl)
Schmp.	99–100°	99–100° ³⁴⁾ 98.5–99.5° ²⁴⁾	124°	127–128° ³⁴⁾ 126–127° ²⁴⁾
λ_{\max} [m μ] (ϵ)	316 (11 100)	310 (12 600) ³⁴⁾	316 (14 500)	304 (15 400) ³⁴⁾
(Cyclohexan)	270 (Sch.)	257 (9500)	270 (Sch.)	258 (11 800)

gleicher Position³⁵⁾. Im übrigen sind beide Spektren sehr ähnlich; es fehlt das olefinische 10-H³⁶⁾, und die Kopplungskonstante der Wasserstoffe an Δ -7 beträgt beidesmal 18 Hz.

Mit der Konstitution der Carbonsäuren ist auch die der intermediären Lithiumorganyle **26** und **27** festgelegt. Daß sie im Gegensatz zu **4** dargestellt werden können, zeigt, daß α -Halogene einen *stabilisierenden* Einfluß auf Vinylithium-Derivate zu entfalten vermögen, falls man den für Carbenoide typischen α -Zerfall (d. h. ihre elektrophilen Folgereaktionen) durch hinreichend tiefe Temperatur unterdrückt.

Synthese halogenerter β -Retinene

Nach dem Ergebnis eines orientierenden Versuches läßt sich das Bromcarbenoid **22** mit dem Aminoaldehyd **2** umsetzen. Da man hier nicht über das Imoniumsalz, sondern direkt mit Semicarbazid aufarbeitete, ist es wegen der beim C-15-Aldhyd besprochenen (S. 54) Komplikation nicht völlig sicher, wenn auch angesichts der Spektren wahrscheinlich, daß es sich bei der isolierten Verbindung richtiger Zusammensetzung um **28c** (Br statt Cl) handelt³⁷⁾.

Die Umsetzung der Carbenoide **26** und **27** mit dem Aminoaldehyd **2** führt bei nachfolgender Behandlung mit verdünnter Perchlorsäure in 68-proz. Ausbeute (bez. auf **25**) zu einem rotbraunen Imoniumperchlorat ($\lambda_{\max} = 413$ m μ , Abb. 2), das nach Bildungsweise, Zusammensetzung und den folgenden Abwandlungen als ein Gemisch

³⁴⁾ H. O. Huisman, A. Smit, P. H. van Leeuwen und J. H. van Rij, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **75**, 977 (1956).

³⁵⁾ Vgl. ^{35a)} G. Köbrich und K. Flory, Chem. Ber. **99**, 1773 (1966).— ^{35b)} G. Köbrich und F. Ansari, Chem. Ber., im Druck.

³⁶⁾ Vgl. die NMR-Spektren von 9-*cis*- und 9-*trans*- β -Jonylidenessigsäuremethylester: P. K. Korver, C. Kruk, P. J. van der Haak, J. L. Baas und H. O. Huisman, Tetrahedron [London] **22**, 277 (1966).

³⁷⁾ W. E. Breckoff, Dissertation Univ. Heidelberg 1964.

Die niedriger schmelzenden 9-*cis*-Verbindungen unterscheiden sich von den *all-trans*-Isomeren durch Hypso- und Hypochromie ihrer UV-Maxima und durch den zusätzlichen, charakteristischen *cis*-Peak unterhalb von 300 m μ (Abb. 2). Sämtliche UV-Spektren stimmen, abgesehen von ihrer durchweg hypochromen Verlagerung, mit denen der halogenfreien β -Retinene befriedigend überein³⁹⁾ (Tab. 3).

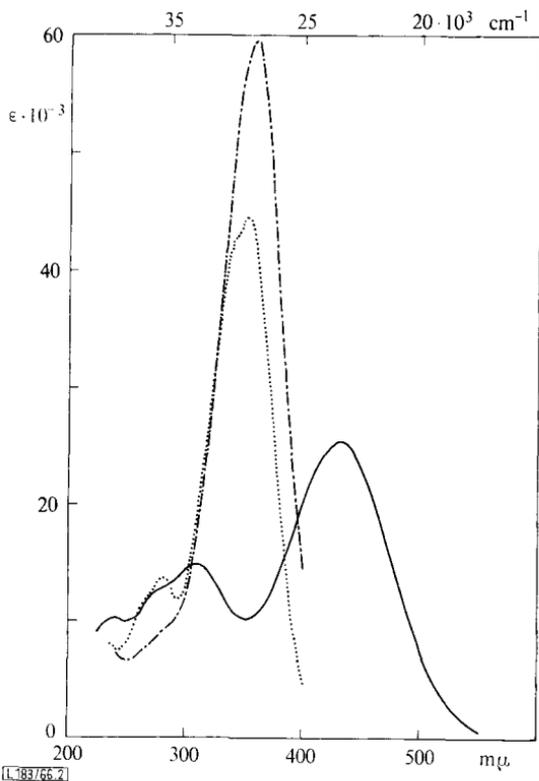


Abbildung 2
UV-Spektren von **28a** (—),
all-trans-**28d** (---) und
9-*cis*-**28d** (.....)

Die 9-*cis*-Verbindungen der Vitamin A-Reihe gehören zu den sterisch ungehinderten Isomeren. Daher ist eine Umlagerung in die *all-trans*-Form weder zu erwarten noch experimentell zu beobachten. Daß die Isomeren in etwa gleichem Ausmaß, bei Bevorzugung der 9-*cis*-Form, gebildet werden, ist auf das Bildungsverhältnis der isomeren β -Jonyliden-chlormethane bei der Wittig-Reaktion zurückzuführen. Es wird möglicherweise durch eine (bei anderen Vertretern bekannte^{35b)}) *cis-trans*-Isomerisierung der intermediären Carbenoide **26** \rightleftharpoons **27** geringfügig modifiziert.

³⁹⁾ L. Zechmeister, *Cis-trans* Isomeric Carotenoids, Vitamins A and Arylpolyenes, S. 121 ff., Springer-Verlag, Wien 1962.

Tabelle 3. UV-Daten von 10-Chlor- β -retinen-Derivaten

Verbindung	Schmp. (Zers.)	λ_{\max} (ϵ)	Solvens
28 a (9-cis + all-trans)	175–176°	431 m μ (25 600) ^{a)} 309 (15 000)	Acetonitril
all-trans- 28 b		365, 355 ^{b)}	Hexan
9-cis- 28 b		357 ^{b)} , 350, 274.5	Hexan
all-trans- 28 c	196–197°	381 (72 500) 365 (67 200)	Glykolmono- methyläther
9-cis- 28 c	171–172°	374 (56 800) 366 ^{b)} (56 200) 298 (12 600)	Glykolmono- methyläther
9-cis- 28 c (Br statt Cl)	198–201°	372 (49 500) 298 (11 000)	Glykolmono- methyläther
all-trans- 28 d (D)	174°	358 (59 500) ^{a)} 345 (54 000)	Methanol
all-trans- 28 d (B)	157–158°	358 (54 000) 345 ^{b)} (49 000)	Methanol
9-cis- 28 d (A)	126.5–127°	350 (44 300) ^{a)} 342 ^{b)} (43 200) 281 (13 200)	Methanol
9-cis- 28 d (C)	138–141°	351 (42 100) 342 ^{b)} (41 100) 284 (12 600)	Methanol

a) Vgl. Abb. 2. — b) Schulter.

Wir besitzen bislang keine Anhaltspunkte für Schwierigkeiten, die einer Übertragung des beschriebenen Syntheschemas auf andere Polyenverbindungen im Wege stünden. Ob sich die halogenierten β -Retinen-Derivate in die natürlichen Vertreter überführen lassen, müssen künftige Versuche entscheiden.

Herrn Professor G. Wittig haben wir für zahlreiche anregende Diskussionen und für die Bekanntgabe unveröffentlichter Versuchsergebnisse herzlich zu danken. Unser Dank gilt weiter Frl. S. Rincke für die Aufnahme zahlreicher Spektren, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Wirtschaftsministerium des Landes Baden-Württemberg und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung dieser Untersuchungen sowie der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG, für die uns kostenlos überlassenen Chemikalien.

Beschreibung der Versuche

Die *Schmelzpunkte* sind korrigiert. — Alle Arbeiten mit metallorganischen Verbindungen führte man in zweifach ausgeheizten Apparaturen unter Schutzgas (N₂ oder Argon) aus und benutzte gereinigte und getrocknete Lösungsmittel^{35a}). — Die Registrierung der *IR-Spektren*⁴⁰) geschah mit einem Perkin-Elmer PE 21, die der *UV-Spektren* z. Tl. mit einem Modell PE 350 der gleichen Firma, im übrigen mit einem Beckman DK 2-Gerät. — Die *NMR-Spektren* wurden mit einem Varian A 60 in CCl₄ und TMS als innerem Standard aufgezeichnet. — Zur *Säulenchromatographie* diene, falls nicht anders angegeben, neutrales Al₂O₃ (Woelm, Eschwege) der Aktivitätsstufe 1, zur *Schichtchromatographie* Kieselgel PF₂₅₄ (Merck, Darmstadt). Unter Petroläther ist — mit den vermerkten Ausnahmen — eine bis 40° siedende Fraktion zu verstehen.

1) *3-Methyl-5-[cyclohexen-(1)-yl]-pentadien-(2.4)-al* (7). — 42 mMol einer aus *1-Chlorcyclohexen* und metallischem *Lithium* bereiteten äther. Lösung von *Cyclohexen-(1)-yl-lithium*¹⁰) (6) (Ausbeute an 6 nach der Alkalititration einer hydrolysierten Probe ca. 50%, bez. auf eingesetztes Chlorcyclohexen) werden bei -50° unter Rühren tropfenweise mit 5.0 g (40 mMol) 2⁸) in 40 ccm THF versetzt. Nach 1-stdg. Rühren (Gilman-Test negativ) läßt man zur Abscheidung von Feststoffen für einige Zeit bei -70° stehen, dekantiert anschließend unter N₂ in einen (zuvor ausgeheizten) angeschlossenen Kolben in eine Lösung von 7.5 g freiem *Semicarbazid* in absol. Pyridin ein und hält die langsam erwärmte Mischung insges. 18 Stdn. bei +70°. Beim Versetzen mit Wasser scheidet sich eine voluminöse Masse ab, aus der man nach mehrfacher Kristallisation aus Äthanol das *Semicarbazon* 7b in zartgelben Nadeln vom Schmp. 210° gewinnt, Ausbeute 5.3 g (57%, bez. auf 2). — *UV-Spektrum* (Chloroform): λ_{max} (ε) = 345.5 (56600) und 330.5 mμ (62900), λ_{min} = 339 mμ (ε 52500). Lit.¹¹): Schmp. 201° (Zers.), λ_{max} (ε) = 340 (38000) und 328 mμ (42000).

C₁₃H₁₉N₃O (233.3) Ber. C 66.92 H 8.21 N 18.01 Gef. C 66.97 H 8.09 N 17.98

Der aus der Verseifung von 7b oder aus der Hydrolyse des Adduktes von 6 und 2 mit verd. Schwefelsäure erhältliche, nicht in Substanz isolierte Aldehyd 7a zeigt *UV-Maxima* (in Cyclohexan) bei 325, 310 und 298 mμ (Schulter); Lit.¹¹): λ_{max} (ε) = 324 (24000), 308 (29000) und 294 mμ (19000).

Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 212° (Zers.); Lit.¹¹) 211° (Zers.).

7b entsteht ebenfalls, jedoch in geringerer Ausbeute, wenn man nach dem Ende der metallorganischen Reaktion mit überschüssigem, wäbr. Semicarbazidhydrochlorid versetzt, eindampft, den festen Rückstand in Äthanol aufnimmt und neutralisiert. Im Neutralpunkt fallen gelbe Flocken aus.

2) *1-Chlor-2.6-dimethyl-heptadien-(1.5)* (9). — Man rührt in eine Mischung aus 346 g (1 Mol) *Triphenylchlormethylphosphoniumchlorid*, 85.2 g (1 Mol) absol. *Piperidin* und 400 ccm Äther unter N₂ in 3 Stdn. tropfenweise 1 Mol *Phenyllithium* in 900 ccm Äther ein. Nach dem Abklingen der Reaktion rührt man 1 Stde. und läßt danach 126 g (1 Mol) *2-Methyl-hepten-(2)-on-(5)* (8) in 100 ccm Äther langsam (ca. 2.5 Stdn.) zutropfen. Danach läßt man über Nacht stehen, saugt das abgeschiedene Triphenylphosphinoxid ab und wäscht es mehrfach

⁴⁰) Abkürzungen: s = stark, m = mittel, w = schwach.

mit kaltem Äther nach. Die vereinigten Filtrate werden eingedampft, der Rückstand mit Petroläther verrührt und nach Filtration des dabei abgeschiedenen Triphenylphosphinoxids über 550 g Al_2O_3 filtriert, wobei man mit Petroläther eluiert. Das Eluat liefert nach Abziehen des Lösungsmittels und Destillation des Rückstandes 135 g (85%) **9** als wasserklare Flüssigkeit vom Sdp.₁₄ 69–72°, $n_D^{20} = 1.4687$. Nach dem Gaschromatogramm (Apiezonfett L, 142°) handelt es sich um ein Gemisch beider möglichen Isomeren. — *IR* (Kapillarfilm): 1675 (w) und 1640 cm^{-1} (m) (C=C).

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{Cl}$ (158.7) Ber. C 68.12 H 9.52 Cl 22.34 Gef. C 68.20 H 9.47 Cl 22.32

Als Nachlauf erhält man 6.5 g (3%) einer ebenfalls farblosen Flüssigkeit, Sdp.₁₄ 88°, $n_D^{20} = 1.4840$, bei der es sich nach der Analyse um 1.1-Dichlor-2.6-dimethyl-heptadien-(1.5) handelt. *IR* (Kapillarfilm): 1675 (w) und 1625 cm^{-1} (m) (C=C).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{Cl}_2$ (193.1) Ber. C 55.97 H 7.31 Cl 36.72 Gef. C 56.10 H 7.33 Cl 36.95

3a) 2-Chlor-1.1.3-trimethyl-cyclohexen-(3) (**11**) und -cyclohexen-(2) (**12**). — Man vermischt 350 g konz. Schwefelsäure in einem Kältebad bei –20° vorsichtig unter strömendem Stickstoff mit 120 g Eisessig und tropft wieder bei –20° langsam 54 g **9** hinzu. Man rührt die rotgefärbte Mischung insges. 18 Stdn. bei dieser Temperatur und gießt anschließend auf ca. 1 kg zerstoßenes Eis (HCl-Geruch). Man extrahiert 3mal mit je 200 ccm Äther (das letzte Mal nach Zugabe von Kochsalz), schüttelt die vereinigten organischen Extrakte mehrfach mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung, danach mit Wasser aus, trocknet sie mit CaCl_2 und dampft ein. Die Destillation liefert nach geringem Vorlauf 45.0 g (83%) eines Gemisches von **11** und **12**, Sdp.₁₄ 62–70°, $n_D^{20} = 1.4828$, in der sich das α -Isomere **11** durch die Fällung von AgCl aus alkohol. AgNO_3 zu erkennen gibt. Der Anteil von **11** im Gemisch beträgt 53–54% (Chloridbestimmung in Äthanol/Wasser mit 0.1n AgNO_3 nach Mohr).

b) *Varianten*: Die Ausbeute an **12** läßt sich durch Änderung des Cyclisierungsgemisches nicht verbessern: Mehr H_2SO_4 bewirkt zunehmende Verharzung. Zusatz von Diisopropyläther⁴¹⁾ bringt keinen Vorteil.

c) *Versuchte Umlagerung von 11 in 12*: 0.68 g (6 mMol) Kalium-tert.-butylat in 3.32 g tert.-Butanol rührt man unter N_2 18 Stdn. mit 0.95 g (6 mMol) **11**+**12**-Gemisch. Die Aufarbeitung liefert 70% unveränderte Ausgangsmischung zurück.

d) *Chromatographische Trennung von 11 und 12*: 2.1 g **11**+**12**-Gemisch chromatographiert man mit Petroläther an Al_2O_3 (Säule 3.2 × 18 cm) und eluiert 0.92 g (44%) **12** (keine AgCl -Ausfällung mit alkohol. AgNO_3 -Lösung). Das Gaschromatogramm (Apiezon-Fett L, 148°) läßt eine sehr geringfügige Verunreinigung erkennen. Zur Analyse kam eine gaschromatographisch gereinigte Probe vom Sdp.₁₄ 68°, $n_D^{20} = 1.4832$. — *IR* (Kapillarfilm): 1652 (C=C), 1385, 1380, 1170 und 1140 cm^{-1} [$>\text{C}(\text{CH}_3)_2$], keine Absorption zwischen 3100 und 3000 cm^{-1} (LiF-Prisma).

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{Cl}$ (158.7) Ber. C 68.12 H 9.52 Cl 22.34 Gef. C 68.11 H 9.03 Cl 22.32

e) *Abtrennung von 11 durch Triphenylphosphin*: 9.5 g (60 mMol) **11**+**12**-Gemisch erhitzt man mit 10.5 g (40 mMol) Triphenylphosphin in 10 ccm Toluol 5 Tage lang im Bombenrohr

⁴¹⁾ T. R. Carrington und P. A. Wilkinson, Brit. Pat. 833088 v. 21. 4. 1960 [C. A. **54**, 19755 (1960)].

auf 120°. Das als honigartiges Harz abgeschiedene Phosphoniumsalz wird abgetrennt (es läßt sich nach monatelangem Stehenlassen in Dichlormethan/Essigester teilweise kristallin, doch nicht analysenrein gewinnen) und mit warmem Benzol (50°) extrahiert. Aus den vereinigten organischen Phasen (mit Alkohol. Silbernitrat keine AgCl-Ausfällung) destilliert man die Lösungsmittel über eine Kolonne ab und versetzt den Rückstand mit Petroläther zwecks Ausscheidung von unumgesetztem Triphenylphosphin, welches man nach Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank abfiltriert. Das eingeeengte Filtrat chromatographiert man mit Petroläther an Al₂O₃ (Akt.-St. III) und erhält nach Eindampfen des Eluats und Destillation des Rückstandes über eine Vigreux-Kolonne 3.8 g (40%) **12**.

4) 2.6.6-Trimethyl-cyclohexen-(1)-yl-lithium (**1**). — Man versetzt 6 ccm THF und 0.4 g Lithiumschnitzel mit etwa der Hälfte einer Lösung von 1.0 g (6.3 mMol) **12** in 4 ccm THF und läßt die Reaktion durch vorsichtiges Erwärmen mit heißem Wasser anspringen. Sodann wird rasch auf 5–10° abgekühlt und bei dieser Temperatur die restliche **12**-Lösung zügig zugetropft. — Nach 90 Min. (Gilman-Test kräftig blaugrün) gießt man die so gewonnene Lösung von **1** auf eine Aufschlammung von überschüssigem *Trockeneis* in Äther und spült mit Äther nach. Bei Raumtemperatur schüttelt man 3mal mit je 30 ccm Wasser aus, säuert die vereinten wäßr. Extrakte mit verd. Schwefelsäure an und äthert sie aus. Die gesammelten Ätherextrakte hinterlassen nach Trocknen (CaCl₂) und Einengen 320 mg (30%) β-Cyclogeraniumsäure (**13**). Aus Petroläther farblose Prismen, Schmp. und Mischprobe⁴²⁾ 93–94°.

5) β-Jonylidacetaldehyd (1.1.3-Trimethyl-2-[5-oxo-3-methyl-pentadien-(1.3)-yl]-cyclohexen-(2), **3**). — a) Aufarbeitung mit Perchlorsäure: Die aus 2.0 g (12.6 mMol) **12** hergestellte **1**-Lösung filtriert man über Glaswolle unter strömendem N₂ in einen ausgeheizten Dreihalskolben (bestückt mit mechanischem Rührer, N₂-Zuleitung, Tropftrichter und Thermometer) und läßt bei –30° (innen) in 30 Min. eine Lösung von 550 mg (3.8 mMol) **2** in 8 ccm THF zutropfen.

Imoniumperchlorat 14a: Anschließend gießt man den Kolbeninhalt in einen Scheidetrichter auf 15 ccm ca. 20-proz. HClO₄, schüttelt kräftig durch, saugt den rotbraun schimmernden Kristallbrei ab, wäscht mit Äther und trocknet über P₂O₅ i. Vak.; Ausbeute 800 mg (61%, bez. auf **2**, 18%, bez. auf **1**), Roh-Schmp. 145–148° (Zers.); Schmp. 158–159° (Zers.) (aus Methanol). — UV (Methanol): λ_{max} = 386 mμ (nach kurzer Zeit treten weitere, kürzerwellige Maxima auf). — IR (KBr): 1650 cm⁻¹ (C=N[⊕]).

C₁₇H₂₈ClNO₄ (345.9) Ber. C 59.03 H 8.16 Cl 10.25 Gef. C 59.24 H 8.20 Cl 10.79

Semicarbazon 14b: 150 mg reines **14a** in 16 ccm Äthanol + 6 ccm Wasser versetzt man mit 150 mg *Semicarbazid-hydrochlorid* und 220 mg Natriumacetat (siccum), erhitzt kurz zum Sieden, gibt 3 ccm Wasser zu und beläßt über Nacht im Kühlschrank. Die mit wenig verd. Äthanol gewaschenen gelben Kristalle (110 mg, 92%) Schmp. 190–191° (aus Methanol) ergeben mit authent. *trans-14b* keine Depression (Vergleich der IR- und UV-Spektren).

C₁₆H₂₅N₃O (275.4) Ber. N 15.26 Gef. N 15.05

b) Aufarbeitung mit *Semicarbazid-hydrochlorid*: Das aus 4.8 g (31 mMol) **12** nach 4) bereitete **1** (der Cl/Li-Austausch wird durch 1.5 g **12** eingeleitet, die Reaktion springt nach

⁴²⁾ Authent. Präparat durch Oxydation von β-Cyclocitral: H. Hennecke, in Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. VIII, S. 412, Thieme-Verlag, Stuttgart 1954.

20–30 Min. an) setzt man mit 0.85 g (6 mMol) in 10 ccm THF gelöstem **2** um und rührt 15 Min. (Gilman-Test negativ). Man gießt in eine Lösung von 4 g *Semicarbazid-hydrochlorid* in 20 ccm Wasser, wobei sich auch bei Zusatz von Äthanol zwei Phasen ausbilden. Die sich nach Einengen i. Vak. abscheidende gelbe Masse (0.7 g **16**) schmilzt aus Äthanol bei 174–176° (Zers.) und mit authent. *cis-14b* unter starker Depression. Bei der Aufarbeitung mit freiem Semicarbazid in Pyridin analog 1a) isoliert man keine definierten Produkte.

$C_{16}H_{25}N_3O$ (275.4) Ber. C 69.78 H 9.15 N 15.26 Gef. C 69.78 H 9.06 N 14.46

6) *Umsetzungen mit β -Jonyliden-brommethan (1.1.3-Trimethyl-2-[4-brom-3-methyl-butadien-(1.3)-yl]-cyclohexen-(2), 19)*. — a) Zu 14.6 g (33 mMol) in 50 ccm Äther suspendiertem *Brommethyl-triphenyl-phosphoniumbromid*¹⁵⁾ tropft man in 20 Min. eine aus 2.6 g Piperidin und 30 mMol Phenyllithium bereitete äther. Lösung von *Lithiumpiperidid*, rührt 10 Min. und versetzt anschließend in 5 Min. mit 5.4 g (28 mMol) frisch dest. β -Jonon in 10 ccm Äther, wobei erforderlichenfalls durch Außenkühlung etwa 25° eingehalten werden. Nach weiteren 5 Min. saugt man ab, wäscht 2mal mit je 20 ccm Äther und schüttelt die vereinigten, mit einigen Kristallen Hydrochinon versetzten Filtrate bei 0° mit 40 ccm verd. Schwefelsäure durch. Die abgetrennte organische Phase wäscht man nacheinander mit Wasser, gesätt. wäbr. $NaHCO_3$ und Wasser, trocknet kurz mit $CaCl_2$ und dampft ein, zuletzt i. Vak. Der in 30 ccm Petroläther aufgenommene Rückstand wird von ungelöstem Triphenylphosphinoxid befreit und an Al_2O_3 (Akt.-St. III, Säule 3.5×12 cm) chromatographiert. Die Elution mit etwa 100 ccm Petroläther erbringt nach Zusatz von etwas Hydrochinon und schonendem Abziehen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer ein zartgelbes Öl, welches sich beim Stehen verfärbt und beim Versuch einer Destillation i. Vak. vollständig zersetzt. Ausbeute 5.3–5.95 g (73–79%), $n_D^{20} = 1.5569$ –1.5580. — *UV-Spektrum* (Methanol): $\lambda_{max} = 269$ m μ (breit, $\log \epsilon = 4.18$). Die nicht ganz reine Verbindung wird unmittelbar nach der Herstellung weiterverarbeitet.

b) *Umsetzung mit Lithium*: Zu 25 ccm THF und 0.7 g *Lithium (Suspension)* in Paraffin gibt man unter Rühren bei 0° in 50 Min. 3.1 g frisch bereitetes **19** in 25 ccm THF, rührt die tiefdunkelblaue Mischung einige Zeit weiter und gießt sie anschließend unter Filtration (Glaswolle) in überschüss. ca. 2n H_2SO_4 ein. Die übliche Aufarbeitung liefert nach der Chromatographie (Akt.-St. III) mit Petroläther als 1. Fraktion 2.1 g eines zartgelben Öles, $n_D^{20} = 1.5305$, dessen IR-Spektrum (Kapillarfilm) neben den für **19** typischen Banden eine Absorption bei 881 cm^{-1} ($C=CH_2$) besitzt. Sie weist auf β -Jonylidenmethan²⁸⁾ (**20**). $n_D^{20} = 1.5145$. — *UV-Spektrum* (Methanol): $\lambda_{max} = 260.5$ ($\epsilon = 9700$) und 231 m μ ($\epsilon = 11500$). Aus 1.85 g Öl erhält man mit 0.95 g Maleinsäureanhydrid in Äther 0.45 g farbloses Addukt **21**²⁸⁾ vom Schmp. und Misch-Schmp. 175–176°.

c) *1-Brom-2-methyl-4-[2.6.6-trimethyl-hexen-(1)-yl]-butadien-(1.3)-yl-lithium (22)*: 4.05 g (15 mMol) **19** löst man in 48 ccm Trapp-Mischung (THF/Äther/Petroläther, 50–70°, im Verhältnis 4:1:1) und versetzt unter Rühren bei –95 bis –100° in 30 Min. tropfenweise mit 15 mMol äther. *Butyllithium-Lösung* (kräftige Grünfärbung). — Nach weiteren 30 Min. gibt man zu der so gewonnenen Lösung von **22** möglichst rasch einen großen Überschuss gepulvertes Trockeneis zu und läßt unter Rühren langsam auf Raumtemperatur kommen. Man hydrolysiert mit 2n $NaOH$, äthert den Neutralanteil aus, säuert die wäbr. Phase an und äthert nochmals erschöpfend aus. Dieser Extrakt hinterläßt nach Trocknen (Na_2SO_4) und Eindam-

pfen 1.15 g (24%) 10-Brom- β -jonylidenessigsäure (**23**) in fast farblosen Kristallen vom Schmp. 116° (aus Cyclohexan). — IR (KBr): 1670 (s) (C=O), 1588 (m-s) und 1525 (s) (C=C), 966 cm⁻¹ (m) (*trans* -CH=CH-); UV (Methanol, *c* = 31.35 mg/l): λ_{\max} = 290 m μ (ϵ 10900).

C₁₅H₂₁BrO₂ (313.2) Ber. C 57.51 H 6.75 Br 25.51 Gef. C 57.67 H 6.76 Br 24.96

d) 10-Brom- β -retinen (1.1.3-Trimethyl-2-[4-brom-9-oxo-3.7-dimethyl-nonatetraen-(1.3.5.7)-yl]-cyclohexen (**28**), Br statt Cl): Das aus 3.2 g (12 mMol) **19** nach 6c) bereitete **22** versetzt man bei -95° tropfenweise mit 1.6 g (11.5 mMol) **2** in 15 ccm THF und läßt in ca. 5 Stdn. auf Raumtemperatur kommen. Nach dem Vermischen mit einer wäßr.-alkohol. Lösung von 5 g Semicarbazid-hydrochlorid und 8 g Natriumacetat dampft man ein; das dabei ausfallende Semicarbazon **28c** (1.0 g, 21%) liefert aus Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 198–201° (Zers.); UV-Spektrum: Tab. 3.

C₂₁H₃₀BrN₃O (420.4) Ber. C 60.00 H 7.19 N 10.00 Gef. C 59.96 H 7.09 N 10.24

7) 10-Chlor- β -jonylidenessigsäure (1.1.3-Trimethyl-2-[4-carboxy-4-chlor-3-methyl-butadien-(1.3)-yl]-cyclohexen-(2), **24**). — a) β -Jonyliden-chlormethan (**25**): Das aus 69.2 g (0.2 Mol) Chlormethyl-triphenyl-phosphoniumchlorid und 17.2 g (0.2 Mol) Piperidin in 100 ccm Äther mit 0.2 Mol petroläther. Butyllithium analog 2) hergestellte Triphenylchlormethylenphosphoran versetzt man in 30 Min. in 38.5 g (0.2 Mol) frisch dest. β -Jonon in 40 ccm Äther und rührt über Nacht bei Raumtemperatur weiter. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene gelbbraune Öl wird mit Petroläther an Al₂O₃ (Säule 4 × 65 cm) chromatographiert und liefert 25.8 g (58%) **25** (Isomerenmischung) als farblose Flüssigkeit, die sich beim Stehen verfärbt und sich beim Versuch einer Destillation zersetzt; n_D^{20} = 1.5370. — IR (Kapillarfilm): 1642, 1600 und 1582 cm⁻¹ (C=C).

C₁₄H₂₁Cl (224.8) Ber. C 74.81 H 9.42 Cl 15.77 Gef. C 74.88 H 9.52 Cl 15.69

b) Metallierung von **25**: 4.5 g (20 mMol) **25** in 48 ccm Trapp-Mischung versetzt man zwischen -105° und -100° (innen) in 10 Min. mit 20 mMol petroläther. Butyllithium und rührt 15 Stdn. bei -105° weiter. Nach Carboxylierung und üblicher Aufarbeitung erhält man 0.7 g Neutralauszug und im Säureanteil 4.42 g (82%) eines zartgelben Öles, welches im Kühlschrank teils zu gelben und (überwiegend) farblosen Kristallen erstarrt. Die Kristalle sind nach einmaligem Waschen mit Petroläther analysenrein (sie zersetzen sich bei normaler Aufbewahrung nach einiger Zeit). Die Isomeren werden durch mechanische Auslese getrennt und bis zur Schmp.-Konstanz aus Petroläther (60–70°) umkristallisiert.

Cis-**24**: Farblose Kristalle, Schmp. 99–100°. — IR (KBr): 1680 (s) (C=O), 1610 (w) und 1570 (s) (C=C), 967 cm⁻¹ (m) (*trans* -CH=CH-); UV-Spektrum Tab. 2; NMR: τ = -2.32 (s; OH), 2.63 (d; 18 Hz) (8-H); 3.44 (verbreitertes d; 18 Hz) (7-H); 7.74 (s) (9-CH₃) (Abb. 1).

Trans-**24**: Gelbe Kristalle, Schmp. 124°. — IR (KBr): 1680 (s) (C=O), 1588 (m) und 1535 (s) (C=C), 970 cm⁻¹ (m) (*trans* -CH=CH-); UV-Spektrum Tab. 2; NMR: τ = -2.27 (s; OH), 3.04 (d; 18 Hz) (8-H), 3.40 (verbreitertes d; 18 Hz) (7-H), 7.62 (s) (9-CH₃) (Abb. 1).

C₁₅H₂₁ClO₂ (268.8) Ber. C 67.03 H 7.87 Cl 13.19

Gef. 67.33 7.86 13.27 (*cis*)

66.76 7.79 13.39 (*trans*)

8) 10-Chlor- β -retinen-Derivate. — a) Dimethylimonium-perchlorat **28a**: Die aus 4.5 g (20 mMol) **25** und Butyllithium nach 7b) bereiteten Carbenoide **26** und **27** (15 Min. Zutropfen;

15 Stdn. Nachrühren) versetzt man bei -105° bis -110° in 40 Min. mit 2.8 g (20 mMol) **2** in 30 ccm THF und rührt 4 Stdn. bei dieser Temperatur weiter. Dann läßt man die Mischung nach Entfernen des Kühlbades auf etwa -60° kommen und in einen Scheidetrichter einfließen, in dem man 50 ccm 10-proz. HClO_4 vorgelegt hat. Der sofort ausfallende, rotschimmernde Kristallbrei wird nach Auftauen zentrifugiert, mit wenig Wasser und Äther gewaschen und über P_2O_5 i. Vak. getrocknet; man erhält 6.18 g (68%) **28** als rotbraunes Pulver (Roh-Schmp. $163-165^{\circ}$), welches nach einmaligem Umfällen aus Äthanol/Acetonitril (7:1) (unter Zusatz von einem Tropfen konz. HClO_4) konstant bei $175-176^{\circ}$ (Zers.) schmilzt. — *UV-Spektrum*: Abb. 2, Tab. 3. — *IR* (KBr): 1640 (s) ($\text{C}=\text{N}^{\oplus}$), 1582 (s) und 1525 (m) ($\text{C}=\text{C}$), 962 und 948 cm^{-1} (m) (*trans* $-\text{CH}=\text{CH}-$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ (446.4) Ber. C 59.19 H 7.45 N 3.14 Gef. C 59.19 H 7.67 N 2.98

b) *Aldehyd 28b*: Das aus 40 mMol **25** nach 8a) gewonnene rohe *Imoniumsalz* löst man in 200 ccm Acetonitril, versetzt mit dem gleichen Volumen Petroläther ($60-70^{\circ}$) und schüttelt bis zum Farbumschlag nach Gelb (einige Min.) mit 400 ccm 0.5*n* NaOH durch. Man trennt die petroläther. Phase ab, extrahiert die wäßr. Phase noch 3mal mit je 50 ccm Petroläther, wäscht die vereinigten Extrakte mit Wasser neutral, trocknet sie mit Na_2SO_4 und zieht das Solvens ab. Von dem verbleibenden gelbbraunen Öl (6.65 g) chromatographiert man 4.35 g an Al_2O_3 (Akt.-St. II, Säule 4×60 cm) und erhält mit Petroläther ($60-70^{\circ}$) einen Vorlauf (1.2 g), der u. a. **25** enthält. Mit Petroläther ($60-70^{\circ}$)/Benzol (4:1) eluiert man als Hauptlauf ein gelbes Öl (2.0 g) und mit Benzol und Äther als Nachlauf 1.0 g eines zähen, verharzenden, nicht näher untersuchten Öles. Vom Hauptlauf werden jeweils 0.5 g (in äther. Lösung aufgetragen) an Kieselgel schichtchromatographiert (Schicht: $60 \times 20 \times 0.2$ cm). Mit Petroläther + 5% Äther erhält man nach 6maligem Entwickeln zwei getrennte Bänder, die man mechanisch herauslöst und mit Äther extrahiert.

Die vorlaufende Zone liefert nach Filtration und Eindampfen 0.8 g gelbes Öl, bei dem es sich um nicht ganz reines 9-*cis*-**28b** handelt. — *UV*: Tab. 3. — *IR* (Kapillarfilm): 1666 (ss) ($\text{C}=\text{O}$), 1595 (s), 1580 (Sch.) und 1540 (Sch.) ($\text{C}=\text{C}$), 955 und 950 cm^{-1} (*trans* $-\text{CH}=\text{CH}-$). *Semicarbazon* (9-*cis*-**28c**): Aus 100 mg erhält man aus verd. Äthanol 40 mg vom Schmp. $171-172^{\circ}$ (Zers.) (Tab. 3).

Die nachlaufende Zone ergibt 0.5 g gelbes Öl (*all-trans*-**28b**), welches leicht zu einem Lack polymerisiert. — *UV*: Tab. 3.

Semicarbazon (*all-trans*-**28c**): Aus 100 mg erhält man 55 mg vom Schmp. $196-197^{\circ}$ (Zers.) (aus halbverd. Äthanol). — *UV*: Tab. 3.

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}$ (375.9) Ber. C 67.09 H 8.04 Cl 9.43 Gef. C 66.46 H 8.04 Cl 9.19

Carr-Price-Reaktion: Eine Probe der aus 300 mg reinem **28a** durch Verseifung gewonnenen petroläther. **28b**-Lösung (65 ccm) wird an Kieselgel (Schichtdicke 0.25 mm) dünnschichtchromatographiert. Die mit Äther/Petroläther (1:1) entwickelten beiden Zonen werden abgetrennt, mit Chloroform (spektroskopisch rein, Merck) extrahiert (je 2 ccm), mit dem gleichen Volumen gesätt. SbCl_3 -Lösung in Chloroform vermischt und möglichst rasch spektroskopiert; Hauptmaximum jeweils 670 $\text{m}\mu$, Neben-Max. bei 560 $\text{m}\mu$; beide verschwinden beim Stehenlassen zugunsten einer neuen Bande mit $\lambda_{\text{max}} = 463\text{ m}\mu$.

Oxim 28d: 2.0 g rohes, in 100 ccm Äthanol gelöstes **28a** versetzt man mit 2.0 g *Hydroxylaminhydrochlorid* und 3.0 g Natriumacetat, erhitzt kurz zum Sieden, filtriert heiß von wenig Un-

gelöstem, gibt 10 ccm Wasser zu und beläßt die gelbe Lösung über Nacht im Kühlschrank. Man erhält nach Waschen mit Äthanol 270 mg gelbes Pulver vom Schmp. 165–168° (Zers.) (9-*cis*-**28d**). Die vereinigten Filtrate werden mit dem gleichen Vol. Wasser verdünnt und mehrfach mit insgesamt 200 ccm Petroläther ausgeschüttelt. Die eingeengten Auszüge hinterlassen ein gelbbraunes Öl (1.12 g), aus dem man durch Digerieren mit Petroläther 630 mg und bei der Wiederholung weitere 200 mg eines gelben Pulvers (Schmp. 110–138°, Zers.) gewinnt. Hiervon werden 300 mg an Kieselgel schichtchromatographiert (Schicht: 60 × 20 × 0.2 cm). Nach 8maliger Entwicklung mit Petroläther/Äther (anfangs 95:5; zuletzt 80:20) werden die vier aufgetrennten Zonen einzeln mit Äther extrahiert und die nach Eindampfen der filtrierten Extrakte verbleibenden gelben Pulver aus verd. Äthanol umkristallisiert. In der Reihenfolge abnehmender Laufgeschwindigkeit erhält man die folgenden Verbindungen (UV-Spektren s. Tab. 3):

A) 9-*cis*-**28d**: (ca. 60 mg), Schmp. 126.5–127° (Zers.). — IR (KBr): 1610 (w), 1578 (w) und 1535 (w) (C=N; C=C), 980 (s), 954 (m–s) und 942 cm⁻¹ (N–O und *trans* –CH=CH–).

B) *all-trans*-**28d**: (ca. 25 mg), Schmp. 157–158° (Zers.). — IR (KBr): 1600 (w), 1568 (w) und 1530 (w) (C=N; C=C), 972 (s) und 943 cm⁻¹ (m) (N–O und *trans* –CH=CH–).

C) 9-*cis*-**28d**: (ca. 90 mg), Schmp. 138–141° (Zers.). — IR (KBr): 1620 (w), 1587 (m) und 1545 (w) (C=N; C=C), 943 (s) und 925 cm⁻¹ (N–O und *trans* –CH=CH–).

D) *all-trans*-**28d**: (ca. 130 mg), Schmp. 174° (Zers.). — IR (KBr): 1600 (w), 1568 (w) und 1530 (w) (C=N; C=C), 971 (s), 943 (s) und 919 cm⁻¹ (m) (N–O, *trans* –CH=CH–).

C₂₀H₂₈ClNO (333.9) Ber. C 71.94 H 8.45 Cl 10.62 N 4.20

Gef.	72.29	8.23	10.78	—	(A)
Gef.	71.64	8.32	—	—	(B)
Gef.	71.58	8.32	—	—	(C)
Gef.	71.20	8.38	11.12	4.14	(D)

[183/66]