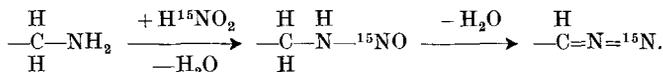
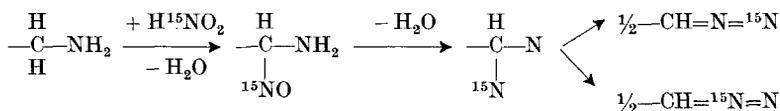


Es ist auf Grund eingehender Austauschversuche äusserst unwahrscheinlich, dass während des reduktiven Abbaus die „partiell statistische“ Verteilung eintritt. Man muss vielmehr annehmen, dass bereits bei der Synthese in gegabelter Reaktion zwei Bildungswege durchlaufen werden. Der eine dürfte im direkten Angriff der salpetrigen Säure auf die Aminogruppe bestehen und die Hauptmenge des Reaktionsproduktes liefern:



Bei dem anderen Weg muss ein in bezug auf die Stickstoffatome symmetrischer Zwischenkörper auftreten, der zu der beobachteten Isomerisation führt, z. B.:



Die Versuchsbedingungen üben keinen wesentlichen Einfluss auf die beobachtete Verzweigung der Reaktionswege aus.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Zürich.

## 55. Synthesen in der Carotinoid-Reihe.

8. Mitteilung<sup>1)2)</sup>.

### Totalsynthese von Kryptoxanthin und eine weitere Synthese von Zeaxanthin<sup>1)3)</sup>

von O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, G. Saucy und P. Zeller.

(25. I. 57.)

Kryptoxanthin (I) kommt in geringer Konzentration in zahlreichen natürlichen Materialien vor, z. B. im Mais, in Beeren, im Eigelb, in Butter und auch im Blutserum. Dieser Farbstoff wurde erstmals 1932 durch R. Yamamoto & S. Tin<sup>4)</sup> aus *Carica papaya* L. und 1 Jahr später von R. Kuhn & Ch. Grundmann<sup>5)</sup> aus Kelch und Beeren

<sup>1)</sup> 7. Mitteilung dieser Reihe, Helv. **39**, 2041 (1956).

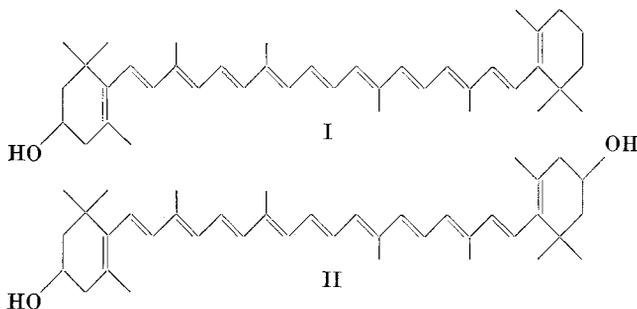
<sup>2)</sup> Teil eines Referates, das am 21. Sept. 1956 anlässlich der Jahresversammlung der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft in Basel gehalten wurde.

<sup>3)</sup> Vgl. die 9. Mitteilung dieser Reihe, O. Isler, M. Montavon, R. Rüegg & P. Zeller, Liebigs Ann. Chem. (1957) im Druck.

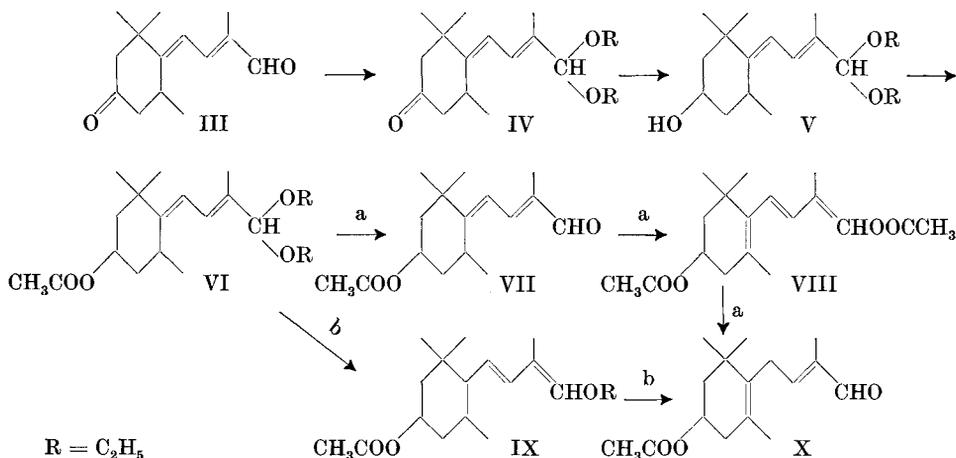
<sup>4)</sup> R. Yamamoto & S. Tin, Sci. Pap. Inst. phys. chem. Res. **20**, 411 (1933); Chem. Zbl. **1933**, I, 3090.

<sup>5)</sup> R. Kuhn & Ch. Grundmann, Ber. deutsch. chem. Ges. **66**, 1746 (1933).

von *Physalis Franchetti* isoliert. Die letzteren Autoren ermittelten die Bruttozusammensetzung  $C_{40}H_{56}O$  und stellten für das Pigment die Formel I – 3-Hydroxy- $\beta$ -carotin – auf. 1933 konnten *P. Karrer & W. Schlientz*<sup>6)</sup> zeigen, dass der von den japanischen Autoren isolierte Polyenfarbstoff mit Kryptoxanthin identisch ist.



Für die Synthese des Kryptoxanthins (I) haben wir in Analogie zum „Zweistufenverfahren“ des  $\beta$ -Carotins<sup>7)</sup> das Aufbauschema  $C_{19} + C_{21} = C_{40}$  befolgt. Als  $C_{19}$ -Baustein verwendeten wir dabei den hier erstmals beschriebenen Acetoxy- $\beta$ - $C_{19}$ -aldehyd XII, mit dem auch eine neue, verbesserte Synthese von Zeaxanthin (II) gelang.



Der aus Isophoren zugängliche<sup>1)</sup> Keto-iso- $C_{14}$ -aldehyd III wird zunächst nach dem oben angegebenen Schema in den Acetoxy- $\beta$ - $C_{14}$ -aldehyd<sup>8)</sup> X umgewandelt. Dieser ist ein Substitutionsprodukt des  $\beta$ - $C_{14}$ -Aldehydes, der bei den technischen Synthesen von Vitamin A<sup>9)</sup> und  $\beta$ -Carotin<sup>7)</sup> als Zwischenprodukt verwendet wird. Für diese Um-

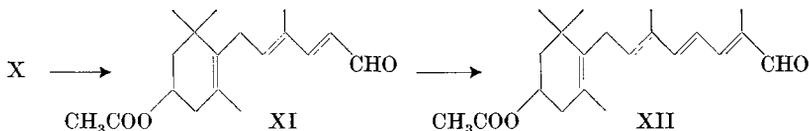
<sup>6)</sup> *P. Karrer & W. Schlientz*, *Helv.* **17**, 55 (1934).

<sup>7)</sup> *O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg & P. Zeller*, *Helv.* **39**, 249 (1956).

<sup>8)</sup> Zur Nomenklatur vgl. <sup>10)</sup>

<sup>9)</sup> *O. Isler, W. Huber, A. Ronco & M. Kofler*, *Helv.* **30**, 1911 (1947).

formung wird der Aldehyd III in sein Acetal IV und dieses durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und nachfolgende Acetylierung in das Acetoxyacetal VI übergeführt. Dieses kann nun a) über den Acetoxy-iso-C<sub>14</sub>-aldehyd VII und das entsprechende Enolacetal VIII oder b) über den entsprechenden Enoläther IX in den gewünschten Aldehyd X umgeformt werden. Die Reaktionen, welche dabei zur Anwendung gelangen, sind früher<sup>10)</sup> ausführlich beschrieben worden.



Mit der schon mehrfach<sup>11)</sup> erprobten Methode zur Kettenverlängerung wird nun der kristalline C<sub>14</sub>-Aldehyd X über sein Acetal mittels Vinyläther in den Acetoxy- $\beta$ -C<sub>16</sub>-aldehyd XI überführt, der ebenfalls in kristalliner Form gewonnen werden konnte. Durch analogen Umsatz des rohen Aldehydes XI mit Propenyläther erhält man schliesslich den kristallinen Acetoxy- $\beta$ -C<sub>19</sub>-aldehyd XII. Die Schmelzpunkte der Aldehyde X, XI und XII und diejenigen der entsprechenden Phenylsemicarbazone sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

	C <sub>14</sub>	C <sub>16</sub>	C <sub>19</sub>
Aldehyd . . . . .	39—40°	60—61°	95—96°
Phenylsemicarbazone . . . . .	198—199°	189—190°	192—193°

In Fig. 1 sind die UV.-Absorptionsspektren der freien Aldehyde abgebildet. Sie zeigen erwartungsgemäss den gleichen Verlauf wie die Kurven der entsprechenden unsubstituierten Aldehyde der  $\beta$ -Reihe<sup>7)</sup>.

In Fig. 2 sind die UV.-Absorptionskurven der Phenylsemicarbazone von X, XI und XII abgebildet. Sie zeigen wiederum den gleichen Verlauf wie die entsprechenden Kurven der Phenylsemicarbazone von  $\beta$ -C<sub>14</sub>-,  $\beta$ -C<sub>16</sub>- und  $\beta$ -C<sub>19</sub>-Aldehyd<sup>10)</sup>.

Für den weiteren Aufbau wird nun nach dem Reaktionsschema (S. 460) der Acetoxy- $\beta$ -C<sub>19</sub>-aldehyd XII mit dem  $\beta$ -C<sub>21</sub>-Carbinol XIII umgesetzt, das durch Kondensation von Acetylen mit  $\beta$ -C<sub>19</sub>-Aldehyd zugänglich ist<sup>7)</sup>. Das entstehende Acetoxy- $\beta$ -C<sub>40</sub>-diol wird nicht isoliert, sondern direkt mit Salzsäure in Äther behandelt; dabei werden die beiden freien Hydroxylgruppen unter Allylumlagerung abgespalten und es entsteht eine durchgehende Konjugation des ungesättigten Systems. Die anschliessende Verseifung des rohen Abspaltungspro-

<sup>10)</sup> O. Isler, M. Montavon, R. Rüegg & P. Zeller, *Helv.* **39**, 259 (1956).

<sup>11)</sup> Vgl. 1), 3), 7), <sup>10)</sup> sowie die 6. Mitteilung dieser Reihe, O. Isler, H. Gutmann, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser & P. Zeller, *Helv.* **39**, 463 (1956).

duktes liefert die 15,15-Dehydroverbindung XV, welche nach chromatographischer Reinigung und Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol orange glänzende Blättchen ergibt, Smp. 162–162,5°;

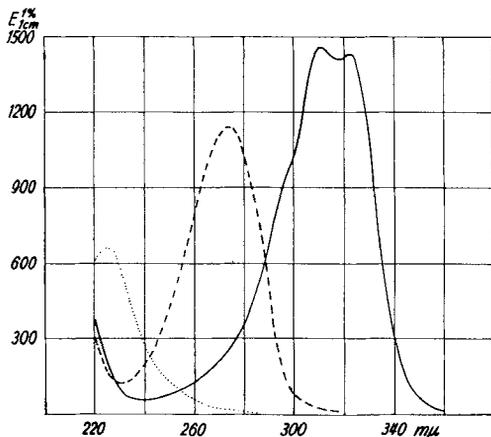


Fig. 1.

Absorptionsspektren (in Petroläther).

- ..... Acetoxy- $\beta$ -C<sub>14</sub>-aldehyd X
- Acetoxy- $\beta$ -C<sub>16</sub>-aldehyd XI
- Acetoxy- $\beta$ -C<sub>19</sub>-aldehyd XII

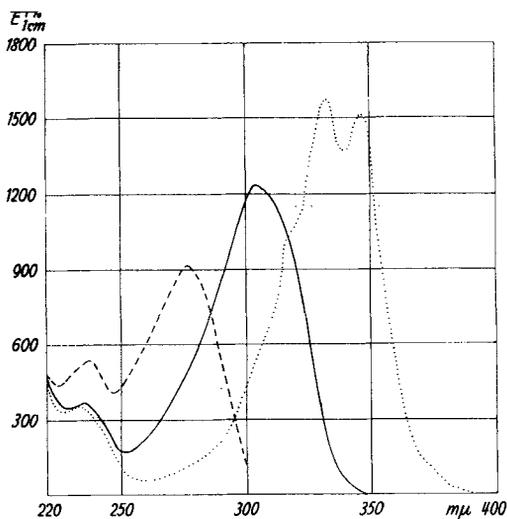
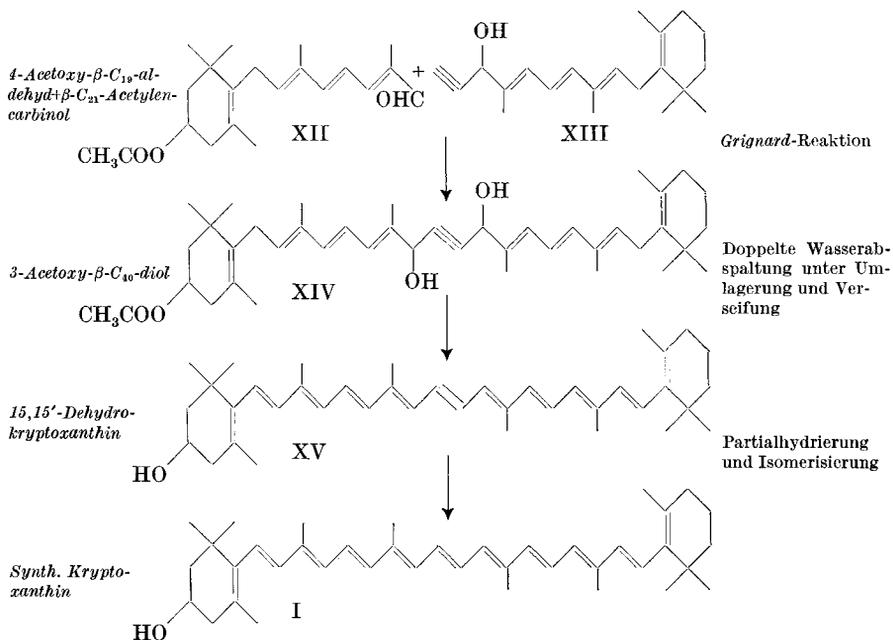


Fig. 2.

Absorptionsspektren (in Petroläther).

- Acetoxy- $\beta$ -C<sub>14</sub>-aldehyd-phenylsemicarbazon
- Acetoxy- $\beta$ -C<sub>16</sub>-aldehyd-phenylsemicarbazon
- ..... Acetoxy- $\beta$ -C<sub>19</sub>-aldehyd-phenylsemicarbazon

UV.-Absorptionsmaxima bei  $432\text{ m}\mu$  und  $458\text{ m}\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1942$  und  $1590$ ). Die Partialhydrierung der zentralen Dreifachbindung mittels *Lindlar*-Katalysator<sup>12)</sup> in Petroläther wird durch Messung des UV.-Absorptionsspektrums verfolgt. Das entstehende 15,15'-cis-Kryptoxanthin mit dem charakteristischen cis-peak bei  $338\text{ m}\mu$  wird schliesslich ohne Reinigung durch thermische Isomerisierung in Petroläther



in das all-trans-Kryptoxanthin (I) übergeführt. Die reine Verbindung kann durch Chromatographie an Aluminiumoxyd und Kristallisation aus Äther-Methanol in Form von roten Blättchen mit Metallglanz gewonnen werden, Smp.  $158-160^{\circ}$ ; UV.-Absorptionsmaxima bei  $452\text{ m}\mu$  und  $480\text{ m}\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2370$  und  $1986$ ). In Fig. 3 sind die UV.-Absorptionskurven von 15,15'-Dehydro-kryptoxanthin (XV), von 15,15'-cis-Kryptoxanthin und von all-trans-Kryptoxanthin (I) dargestellt. Die Kurven verlaufen gleich wie diejenigen der analogen Verbindungen, die bei den Synthesen von  $\beta$ -Carotin<sup>7)</sup> und Zeaxanthin<sup>1)</sup> erhalten wurden.

Der Vergleich unseres synthetisch gewonnenen Präparates<sup>13)</sup> mit natürlichem Kryptoxanthin, das von Dr. A. Winterstein aus *Physsa-*

<sup>12)</sup> H. Lindlar, Helv. **35**, 446 (1952).

<sup>13)</sup> Das Syntheseprodukt stellt das Racemat des natürlichen, optisch aktiven Kryptoxanthins dar. Da die Feststellung der optischen Aktivität im Kryptoxanthin selber mit Schwierigkeiten verbunden ist, haben wir das natürliche Präparat vollständig hydriert. Das rohe Hydrierungsprodukt hatte die Drehung  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -16,1 \pm 1^{\circ}$ . Dieser Wert ist ziemlich genau die Hälfte des Betrages, der beim Perhydroprodukt des natürlichen Zeaxanthins beobachtet wurde<sup>1)</sup>.

*lis*-Kelchen isoliert worden war, ergab im Smp., Misch.-Smp., UV.- und IR.-Spektrum völlige Übereinstimmung. Fig. 4 zeigt die IR.-Spektren von Lösungen von synthetischem und von natürlichem Kryptoxanthin.

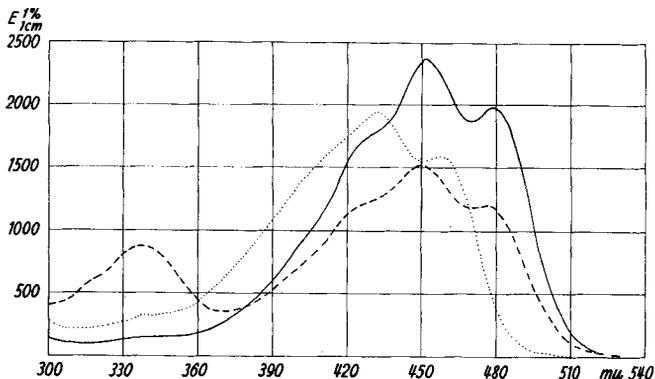


Fig. 3.

Absorptionsspektren (in Petroläther).

..... 15,15'-Dehydro-kryptoxanthin (XV)

----- 15,15'-cis-Kryptoxanthin

———— all-trans-Kryptoxanthin (I)

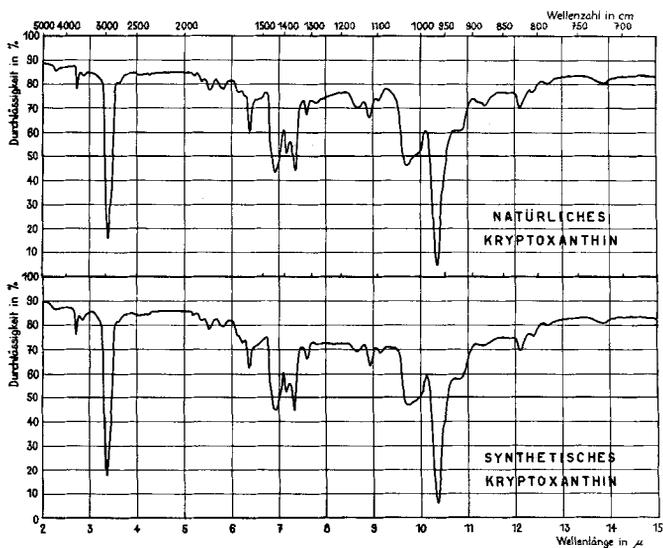


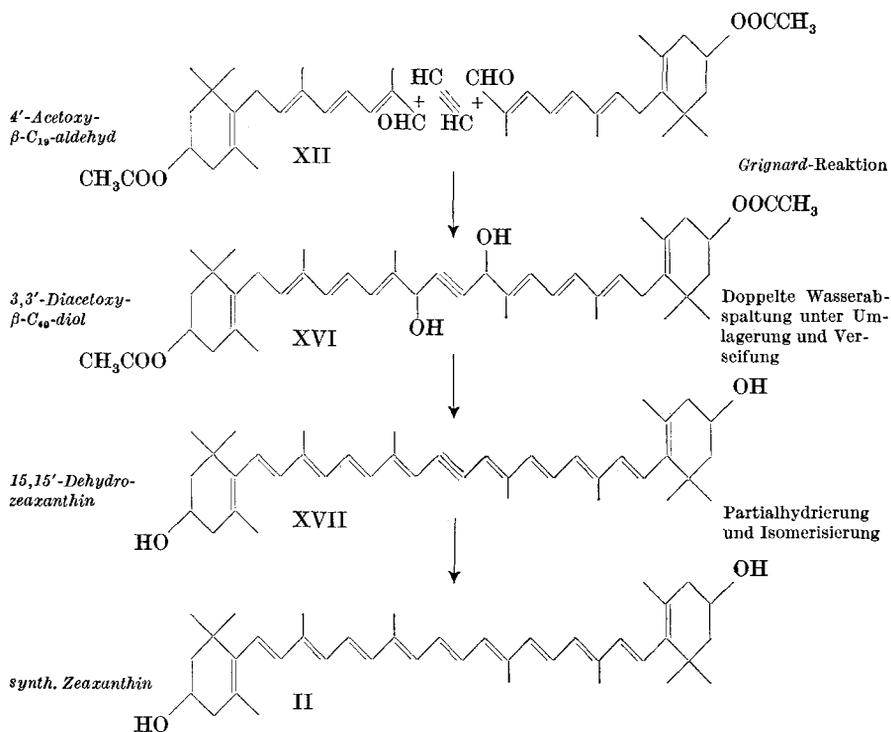
Fig. 4.

IR.-Absorptionsspektren,

von 2–12  $\mu$  in Chloroform, von 12–15  $\mu$  in Schwefelkohlenstoff aufgenommen  
(ca. 1-proz. Lösungen, Plattenabstand der KBr-Zelle 1 mm).

Wie schon erwähnt wurde, gestattet der Acetoxy- $\beta$ -C<sub>19</sub>-aldehyd XII neben der Synthese von Kryptoxanthin (I) auch eine verbesserte

Zeaxanthinsynthese. Diese ist völlig analog zu unserer ersten Synthese<sup>1)</sup> und verläuft nach dem folgenden Reaktionsschema:



In Übereinstimmung mit unseren Erfahrungen bei den Synthesen von Vitamin A und  $\beta$ -Carotin liegt jedoch im Falle des  $\beta$ -Aldehydes die Ausbeute bei der doppelten Wasserabspaltung (XVI  $\rightarrow$  XVII) wesentlich höher als bei der früheren Synthese mit dem iso-Aldehyd. Das erhaltene 15,15'-Dehydro-zeaxanthin (XVII), sowie das daraus nach Partialhydrierung und Isomerisierung gewonnene all-trans-Zeaxanthin (II), erwiesen sich nach Smp., Misch-Smp., UV.- und IR.-Absorptionsspektren mit den früher<sup>1)</sup> beschriebenen Präparaten als identisch.

### Experimenteller Teil<sup>14)</sup>.

Acetoxy- $\beta$ -C<sub>14</sub>-aldehyd X aus Keto-iso-C<sub>14</sub>-aldehyd III. a) via Enolacetat VIII. Reduktion. 130 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-oxo-cyclohexyliden]-2-methyl-1,1-diäthoxybuten-(2) (IV)<sup>1)</sup> werden in 1800 cm<sup>3</sup> abs. Äther gelöst und mit einer Lösung von 6,5 g

<sup>14)</sup> Alle Smp. sind unkorrigiert und in evakuierter Kapillare bestimmt. Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem *Beckman*-Spektrophotometer Modell DU aufgenommen; Lösungsmittel: Petroläther, sofern nicht anders vermerkt. Bei schwerer löslichen Verbindungen wurde in möglichst wenig Methylenechlorid gelöst und mit Petroläther verdünnt. Zur Chromatographie verwendetes Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> „Giulini“, Akt. I, mit 4% Wasser desaktiviert.

Lithiumaluminiumhydrid in 200 cm<sup>3</sup> abs. Äther unter Rühren bei 0° langsam versetzt. Man rührt anschliessend 2 Std. bei 20—25°, gibt dann unter Kühlung 100 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol bei 0—5° allmählich zu und giesst auf ein Gemisch von 200 m<sup>3</sup> gesättigter Ammoniumchloridlösung und 200 g Eis. Man filtriert vom Niederschlag ab, wäscht die ätherische Lösung mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft den Äther ab. Man erhält 125 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-hydroxy-cyclohexyliden]-2-methyl-1,1-diäthoxy-buten-(2) (V) als gelbliches, dickflüssiges Öl,  $n_D^{22} = 1,497$ .

Acetylierung. 28 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-hydroxy-cyclohexyliden]-2-methyl-1,1-diäthoxy-buten-(2) (V) werden mit 64 g Pyridin und 66 g Acetanhydrid bei Zimmertemperatur 20 Std. stehengelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 30 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexyliden]-2-methyl-1,1-diäthoxy-buten-(2) (VI). UV.-Max. bei 246 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 800$ ).

Verseifung. 30 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexyliden]-2-methyl-1,1-diäthoxy-buten-(2) (VI) werden mit einer Lösung von 16 g Natriumacetat in 10 cm<sup>3</sup> Wasser und 160 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und 2 Std. unter Rühren unter Stickstoff auf 95° erhitzt. Nach dem Erkalten verdünnt man mit 400 cm<sup>3</sup> Wasser und extrahiert mit Petroläther. Man wäscht die Petrolätherlösung mehrmals mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab. Man erhält 22 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexyliden]-2-methyl-buten-(2)-al(1) (VII) als gelbes Öl,  $n_D^{23} = 1,538$ ; UV.-Max. bei 285 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1000$ ).

Enolacetat VIII. 22 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexyliden]-2-methyl-buten-(2)-al(1) (VII) werden mit 40 cm<sup>3</sup> Toluol, 12 g Isopropenylacetat und 150 mg p-Toluolsulfosäure 2 Std. unter Stickstoff auf 110—130° erhitzt, wobei das entstehende Aceton fortwährend abdestilliert wird. Nach dem Erkalten wird die Reaktionslösung auf Eis-Wasser gegossen und mit Petroläther extrahiert. Man wäscht mit kalter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab. Man erhält 25,9 g rohes 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexen-(1')-yl]-2-methyl-1-acetoxy-butadien-(1,3) (VIII) als gelbbraunes Öl. UV.-Max. bei 258 bis 262 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 430$ ). Es wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

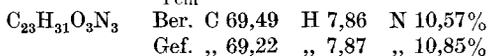
Verseifung und Acetylierung. 25,9 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexen-(1')-yl]-2-methyl-1-acetoxy-butadien-(1,3) (VIII) werden unter Stickstoff mit 17,4 g Natriumhydrogencarbonat, 50 cm<sup>3</sup> Wasser und 500 cm<sup>3</sup> Methanol 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Man verdünnt die Reaktionslösung mit Wasser und gewinnt durch Extraktion mit Petroläther in üblicher Weise 16,6 g Rohprodukt, das durch 20stündiges Stehen mit 39 cm<sup>3</sup> Pyridin und 19 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid acetyliert wird. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 18,1 g rohes 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexen-(1')-yl]-2-methyl-buten-(2)-al(1) (X), das wie unter b) beschrieben gereinigt wird.

b) *via Enoläther IX*. Acetoxyenoläther IX. 125 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-hydroxy-cyclohexyliden]-2-methyl-1,1-diäthoxy-buten-(2) (V) werden zwecks Acetylierung 20 Std. mit 64 g Pyridin und 66 g Acetanhydrid behandelt. Hierauf gibt man weitere 26 g Acetanhydrid und 200 cm<sup>3</sup> Toluol zu und erhitzt 6 Std. auf 100—130° unter Durchleiten eines schwachen Stickstoffstromes, wobei das entstehende Äthylacetat aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert wird. Nach dem Erkalten giesst man auf Eis-Wasser, trennt die organische Schicht ab und wäscht diese mit kalter, verd. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Die über Natriumsulfat getrocknete Lösung wird im Vakuum eingedampft, der erhaltene Rückstand (145 g) in Petroläther gelöst und an 1 kg Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die vereinigten Petroläthereluate (75 g) werden an 1 kg Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> erneut chromatographiert. Man erhält 50 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexen-(1')-yl]-2-methyl-1-äthoxy-butadien-(1,3) (IX) als gelbes Öl (UV.-Max. bei 256 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 560$ )), das für die Weiterverarbeitung genügend rein ist.

Verseifung zum Acetoxy- $\beta$ -C<sub>14</sub>-aldehyd X. 40 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexen-(1')-yl]-2-methyl-1-äthoxy-butadien-(1,3) (IX) werden mit einer Mischung von 20 g wasserfreiem Natriumacetat, 15 cm<sup>3</sup> Wasser und 120 cm<sup>3</sup> Eisessig ver-

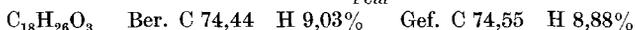
setzt und 4 Std. unter Stickstoff auf 100° erhitzt. Für die Aufarbeitung giesst man auf Eis und extrahiert mit Petroläther. Man wäscht mit Wasser und verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab. Das Rohprodukt (34,0 g) zeigt in Feinsprit ein UV.-Absorptionsmaximum bei 230 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 567$ ). Die chromatographische Reinigung an 1 kg Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> liefert mit Petroläther-Äther-(20:1)-Gemisch insgesamt 22,6 g Eluate, die in der Kälte zum Teil kristallin erstarren. Kristallisation aus tiefsiedendem Petroläther bei -20° ergibt daraus 13,7 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexen-(1')-yl]-2-methyl-buten-(2)-al-(1) (X) in mikrokristalliner Form. Smp. 39—40°; UV.-Absorptionsmaximum bei 224 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 660$ ).

Das Phenylsemicarbazon von X kristallisiert aus Methylenchlorid-Methanol in blassgelb gefärbten Nadelchen vom Smp. 198,5—199° und zeigt im UV.-Absorptionsspektrum zwei Maxima bei 238 und 276 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 525$  und 919).

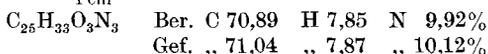


**Acetoxy- $\beta$ -C<sub>16</sub>-aldehyd XI.** Acetalisierung. 14,8 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexen-(1')-yl]-2-methyl-buten-(2)-al-(1) (X) werden in 15 cm<sup>3</sup> Orthoameisensäure-äthylester gelöst, mit einer Lösung von 0,28 cm<sup>3</sup> 85-proz. Phosphorsäure und einer Spur p-Toluolsulfosäure in 2,8 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol versetzt und 24 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Hierauf gibt man 3 cm<sup>3</sup> Pyridin zu und giesst auf eisgekühlte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Petroläther, wäscht den Extrakt mit 2-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel zuerst im Wasserstrahlvakuum, dann im Hochvakuum bei 50°. Man erhält 18,3 g rohes 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexen-(1')-yl]-2-methyl-1,1-diäthoxy-buten-(2) als gelbes Öl,  $n_D^{23} = 1,4781$ , das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

Kondensation und Hydrolyse. 18,3 g 4-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexen-(1')-yl]-2-methyl-1,1-diäthoxy-buten-(2) in 9 cm<sup>3</sup> abs. Benzol werden in einer geschlossenen Apparatur innert 30 Min. unter Rühren gleichzeitig mit 4 cm<sup>3</sup> 10-proz. Zinkchloridlösung in Essigester und 5 g Äthylvinyläther versetzt, wobei die Reaktionstemperatur ca. 30° beträgt. Man lässt 20 Std. bei Raumtemperatur stehen, versetzt mit einer Mischung von 10 g wasserfreiem Natriumacetat, 7,5 cm<sup>3</sup> Wasser und 60 cm<sup>3</sup> Eisessig und erhitzt das Reaktionsgemisch 3 Std. in Stickstoffatmosphäre auf 100°. Für die Aufarbeitung giesst man auf Eis und gewinnt das Kondensationsprodukt in üblicher Weise durch Extraktion mit Äther. Man erhält 16,5 g rohes 6-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexen-(1')-yl]-4-methyl-hexadien-(2,4)-al-(1) (XI) als gelbes Öl, das ein UV.-Absorptionsmaximum bei 276 m $\mu$  aufweist ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 736$ ). Die chromatographische Reinigung an 600 g Aluminiumoxyd ergibt mit Petroläther-Äther-(9:1)- und -(4:1)-Gemisch insgesamt 10,8 g Eluate, die zum Teil aus Petroläther in der Kälte kristallisiert werden können (2,05 g). Dreimaliges Umkristallisieren lieferte derbe, farblose Nadeln vom Smp. 60 bis 61°; UV.-Absorptionsmaximum bei 274 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1142$ ).



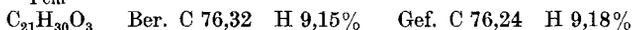
Das Phenylsemicarbazon von XI schmilzt nach Umkristallisieren aus Essigester bei 189—190° (kleine Nadeln) und weist im UV.-Absorptionsspektrum zwei Maxima bei 234 m $\mu$  und 304 m $\mu$  auf ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 367$  und 1231).



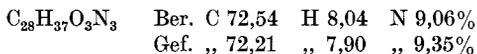
**Acetoxy- $\beta$ -C<sub>19</sub>-aldehyd XII.** Acetalisierung. 9,6 g 6-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexen-(1')-yl]-4-methyl-hexadien-(2,4)-al-(1) (XI) (Petroläther-Äther-(9:1)- und -(4:1)-Eluate aus dem obigen Chromatogramm) werden in 9 cm<sup>3</sup> Orthoameisensäure-äthylester gelöst, mit einer Lösung von 0,2 cm<sup>3</sup> 85-proz. Phosphorsäure und einer Spur p-Toluolsulfosäure in 2,0 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol versetzt und 24 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Man giesst nach Zugabe von 2,5 cm<sup>3</sup> Pyridin auf eisgekühlte Natrium-

hydrogencarbonatlösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel in üblicher Weise. Nach dem Trocknen im Hochvakuum (50°) werden 12,3 g rohes 6-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexen-(1')-yl]-4-methyl-1,1-diäthoxy-hexadien-(2,4) erhalten (zähflüssiges, gelbes Öl).

**Kondensation und Hydrolyse.** Das oben erhaltene Rohacetal (12,3 g) wird in 10 cm<sup>3</sup> Petroläther gelöst und unter Umrühren innert 20 Min. gleichzeitig mit 3 cm<sup>3</sup> einer 10-proz. Lösung von Zinkchlorid in Essigester und mit einer Lösung von 3,5 g Propenyläthyläther in 5 cm<sup>3</sup> Petroläther versetzt. Die Reaktionstemperatur beträgt anfänglich etwa 30° und sinkt allmählich wieder ab. Man lässt 24 Std. bei Raumtemperatur stehen und entfernt die leichtflüchtigen Anteile im Vakuum. Für die Hydrolyse wird der Rückstand mit 4 g Natriumacetat, 2 cm<sup>3</sup> Wasser und 40 cm<sup>3</sup> Eisessig 3 Std. unter Stickstoff auf 100° erwärmt. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt (11,3 g) weist im UV.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 311 m $\mu$  auf ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 625$ ). Die chromatographische Reinigung an Aluminiumoxyd liefert mit Petroläther-Äther-(10:1)-Gemisch insgesamt 5,4 g Eluat. Daraus lassen sich durch Kristallisation aus Petroläther insgesamt 2,9 g 8-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexen-(1')-yl]-2,6-dimethyl-octatrien-(2,4,6)-al-(1) (XII) gewinnen. Smp. 95–96°; UV.-Absorptionsmaxima bei 310 m $\mu$  und 322 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1467$  und 1432).

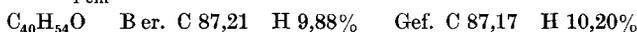


Das Phenylsemicarbazon von XII kristallisiert aus Essigester-Methanol in blassgelben Nadeln, Smp. 192–193°; UV.-Absorptionsmaxima bei 232, 332 und 346 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 355, 1575$  und 1505).



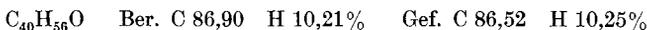
**15,15'-Dehydro-kryptoxanthin (XV).** Kondensation mit  $\beta$ -C<sub>21</sub>-Carbinol, 2,0g 10-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-4,8-dimethyl-3-hydroxy-decatrien-(4,6,8)-in-(1) ( $\beta$ -C<sub>21</sub>-Acetylen-carbinol XIII)<sup>7</sup>) in 20 cm<sup>3</sup> abs. Benzol werden unter Eiskühlung mit der berechneten Menge einer ätherischen Lösung von Äthylmagnesiumbromid versetzt und anschliessend unter Stickstoff 1 Std. auf 50° erwärmt. Nun wird auf Zimmertemperatur abgekühlt und unter Vibromischung innert 15 Min. mit einer Lösung von 1,0g 8-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexen-(1')-yl]-2,6-dimethyl-octatrien-(2,4,6)-al-(1) (Acetoxy- $\beta$ -C<sub>19</sub>-aldehyd XII) in 10 cm<sup>3</sup> abs. Benzol versetzt. Die fast klare Reaktionslösung wird dann 3 Std. auf 50° erwärmt. Für die Aufarbeitung giesst man auf eine Mischung von Eis-Ammoniumchlorid und gewinnt in üblicher Weise durch Extraktion mit Äther das Kondensationsprodukt. Dieses besteht aus 1-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexen-(1')-yl]-18-[2',6',6'-trimethyl-cyclohexen-(1')-yl]-3,7,12,16-tetramethyl-8,11-dihydroxy-octadecahexaen-(2,4,6,12,14,16)-in-(9) (Acetoxy- $\beta$ -C<sub>40</sub>-diol XIV) und überschüssigem  $\beta$ -C<sub>21</sub>-Carbinol XIII. Das Gemisch wird ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

**Wasserabspaltung und Verseifung.** Das oben erhaltene Rohprodukt wird in 30 cm<sup>3</sup> Äther gelöst und nach Zugabe von 5 cm<sup>3</sup> 8-proz. alkoholischer Salzsäure über Nacht bei 0° stehengelassen. Das in üblicher Weise gewonnene Rohprodukt ist ein dunkelrot gefärbter Schaum, der zwecks Verseifung in 30 cm<sup>3</sup> Äther gelöst und mit einer Lösung von 5 g Kaliumhydroxyd in 5 cm<sup>3</sup> Wasser und 50 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt wird. Man schüttelt das Reaktionsgemisch unter Stickstoff im Dunkeln 24 Std. bei Raumtemperatur, wobei ein orange gefärbter Niederschlag ausfällt. Man nutsch ab und erhält 526 mg 15,15'-Dehydro-kryptoxanthin (XV) als orange-rotes Pulver vom Smp. 159–160°. Das Filtrat wird wie üblich aufgearbeitet und hernach an 120 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Petroläther-Methylenchlorid-(2:1)-Fraktionen ergeben aus Äther-Methanol weitere 277 mg XV. Eine durch Umkristallisieren aus Methylenchlorid gereinigte Probe schmilzt bei 161–162,5° und weist im UV.-Absorptionsspektrum zwei Maxima bei 432 und 458 m $\mu$  auf ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1942$  und 1590).



**15, 15'-cis-Kryptoxanthin.** 43 mg 15,15'-Dehydro-kryptoxanthin (XV) werden in 43 cm<sup>3</sup> Petroläther (Siedebereich 80—100°) gelöst und nach Zugabe von 86 mg Lindlar-Katalysator<sup>12)</sup> und 10 mg Chinolin im Dunkeln unter Normalbedingungen hydriert. Das Ende der Partialhydrierung wird durch periodisches Messen der UV.-Absorption bestimmt, derart, dass jeweils in einer kleinen Probe die Extinktionswerte bei 338 m $\mu$  und 450 m $\mu$  gemessen werden. Die Hydrierung wird abgestoppt, wenn das Verhältnis der beiden Extinktionen 1:1,7 beträgt. Dies ist nach ca. 30 Min. der Fall. Die Hydrierlösung wird nun filtriert, mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum unter Lichtausschluss eingedampft. Der amorphe Rückstand weist im UV.-Absorptionsspektrum 3 Maxima bei 338, 449 und 475 m $\mu$  auf.

**all-trans-Kryptoxanthin (I).** 40 mg der rohen cis-Verbindung werden in 1,5 cm<sup>3</sup> Petroläther (Siedebereich 80—100°) gelöst und unter Stickstoff 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen fällt sofort ein voluminöser, roter Niederschlag aus, der abgutscht und zweimal aus Äther-Methanol umkristallisiert wird. Das reine all-trans-Kryptoxanthin (I) wird in Form von roten Blättchen mit Metallglanz erhalten, Smp. 158—159°; UV.-Absorptionsmaxima bei 452 m $\mu$  und 480 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 2386$  und 2080). Es zeigt in der Mischprobe mit natürlichem Kryptoxanthin (Smp. 158,5—159°) keine Depression.



**15,15'-Dehydro-zeaxanthin (XVII).** Kondensation. Man stellt zunächst in üblicher Weise aus 2,7 g Magnesium und 18,4 g Hexylbromid in 60 cm<sup>3</sup> abs. Äther eine Lösung von Hexylmagnesiumbromid dar. Diese wird anschliessend 20 Std. bei Raumtemperatur unter Acetylenatmosphäre energisch gerührt, wobei sich Acetylendimagnesiumbromid als dickflüssiges Öl abscheidet. Die überstehende Lösung wird mittels Stickstoff abgepresst und durch 50 cm<sup>3</sup> frischen Äther ersetzt. Man rührt 10 Min. gut durch, lässt absetzen und wiederholt das Abdekantieren. Für die Kondensation werden nun 6 cm<sup>3</sup> der so gereinigten Acetylendimagnesiumbromidlösung unter Stickstoff und Feuchtigkeitsverschluss in einen mit Vibromischer versehenen Dreihalskolben gebracht und tropfenweise mit einer Lösung von 997 mg 8-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexen-(1')-yl]-2,6-dimethyl-octatrien-(2,4,6)-al-(1) (Acetoxy- $\beta$ -C<sub>15</sub>-aldehyd XII) in 10 cm<sup>3</sup> abs. Benzol versetzt und anschliessend 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Der dabei entstehende Brei wird abgekühlt, auf eine Mischung von Eis und Ammoniumchlorid gegossen und in üblicher Weise aufgearbeitet. Man erhält rohes 1,18-Di-[2',6',6'-trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexen-(1')-yl]-3,7,12,16-tetramethyl-8,11-dihydroxy-octadecahexaen-(2,4,6,12,14,16)-in-(9) (XVI) mit UV.-Absorptionsmaximum bei 280 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1100$ ), das ohne Reinigung für die nächste Stufe verwendet wird.

Wasserabspaltung und Verseifung. Das oben erhaltene Rohprodukt (Di-acetoxy- $\beta$ -C<sub>40</sub>-diol XVI) wird in 12 cm<sup>3</sup> Äther gelöst, mit 2 cm<sup>3</sup> einer 8-proz. alkoholischen Salzsäure versetzt und zuerst 1 Std. bei Zimmertemperatur, dann über Nacht bei 0° stehengelassen. Man verdünnt mit Äther, wäscht mit Wasser neutral und entfernt das Lösungsmittel nach dem Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum. Für die Verseifung wird das so gewonnene Produkt in 20 cm<sup>3</sup> Äther gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 2 g Kaliumhydroxyd in 2 cm<sup>3</sup> Wasser und 40 cm<sup>3</sup> Methanol 24 Std. bei Raumtemperatur im Dunkeln unter Stickstoff geschüttelt. Dabei scheidet sich ein orange-roter Niederschlag von 15,15'-Dehydro-zeaxanthin (XVII) ab, der durch Abnutschen gewonnen wird. Man erhält 240 mg orange-rote Kristalle vom Smp. 206,5—207,5°. Das Filtrat wird nach dem Verdünnen mit Wasser in üblicher Weise aufgearbeitet und anschliessend an 100 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Methylenchlorid-Petroläther-(2:1)-Elate ergeben aus Essigester-Methanol weitere 83 mg 15,15'-Dehydro-zeaxanthin (XVII), Smp. 205—206°. Die beiden Kristallfraktionen werden vereinigt und noch zweimal umkristallisiert. Das so erhaltene Präparat schmilzt bei 207—208° und erweist sich nach Smp. und Misch-Smp. sowie im UV.- und im IR.-Absorptionsspektrum mit dem früher<sup>2)</sup> beschriebenen 15,15'-Dehydro-zeaxanthin (XVII) als identisch.

**Perhydrierung von natürlichem Kryptoxanthin.** 20 mg natürliches Kryptoxanthin werden in einer Lösung von 20 cm<sup>3</sup> Essigester und 20 cm<sup>3</sup> Eisessig unter Verwendung von Platinoyd 24 Std. bei Raumtemperatur hydriert. Das in üblicher Weise gewonnene Rohprodukt ist ein farbloses Öl;  $[\alpha]_D^{21} = -16,1^{\circ} \pm 1^{\circ}$  ( $c = 0,96$  in Chloroform).

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. H. Waldmann) ausgeführt. Die IR.-Spektren hat Dr. L. Chopard-dit-Jean in unserer physikochemischen Abteilung (Leitung Dr. M. Kofler) aufgenommen.

## SUMMARY.

Cryptoxanthin has been synthesized from acetoxy- $\beta$ -C<sub>19</sub>-aldehyde and  $\beta$ -C<sub>21</sub>-acetylenic carbinol following the scheme C<sub>19</sub> + C<sub>21</sub> = C<sub>40</sub>. The C<sub>19</sub>-aldehyde was obtained from keto-iso-C<sub>14</sub>-aldehyde *via* the acetoxy- $\beta$ -C<sub>14</sub>- and -C<sub>16</sub>-aldehydes. The optically inactive synthetic cryptoxanthin has the same melting point as the natural product, and the absorption spectra of the solutions are identical. Starting with the acetoxy- $\beta$ -C<sub>19</sub>-aldehyde, an improved synthesis of zeaxanthin was developed, following the scheme C<sub>19</sub> + C<sub>2</sub> + C<sub>19</sub>.

Chemische Forschungsabteilung  
der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel.

## 56. La (p-azophényl-phényl)-4-semicarbazide et son emploi en chimie analytique

par M. Winter, E. Demole et E. Sundt.

(25 I 57)

Pour nos recherches sur les aldéhydes et les cétones présents dans les fruits, nous devons disposer d'un réactif sensible, conduisant à des dérivés cristallisés aisément purifiables par chromatographie – laquelle est plus aisée avec des dérivés colorés – et susceptibles de régénérer facilement par hydrolyse l'aldéhyde ou la cétone fixés. Les dérivés de la dinitro-2,4-phénylhydrazine bien connue ne satisfont pas à la dernière condition, leur hydrolyse exigeant des conditions spéciales<sup>1</sup>). D'autre part, certaines dinitro-2,4-phénylhydrazones forment des isomères<sup>2</sup>), ce qui peut compliquer les séparations chromatographiques. En outre, la préparation des dérivés en milieu aqueux exige un pH fortement acide, très gênant dans notre cas.

Parmi les réactifs du groupe carbonyle remplissant les conditions ci-dessus, notre choix s'est porté sur la (p-azophényl-phényl)-4-semi-

<sup>1</sup>) J. Demaecker & R. H. Martin, Nature **173**, 266 (1954); C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1003 (1949); R. Robinson, Nature **173**, 541 (1954).

<sup>2</sup>) L. I. Braddock et collab., Analyt. Chemistry **25**, 301 (1953); B. E. Gordon et collab., *ibid.* **23**, 1754 (1951).