

milien<sup>19, 20</sup>). Ob die bei Gangliosid-Speicherkrankheiten auftretenden Ganglioside identisch sind mit denjenigen, die wir bisher aus Rinderhirn kennen, weiß man nicht.

Die letzte Frage wäre, wieweit Untersuchungen der angedeuteten Art überhaupt dazu beitragen können, elektrophysiologische und sinnesphysiologische Erscheinungen besser zu verstehen. Auf diese Frage wäre folgende Antwort zu geben: Man stelle sich vor, daß es irgendwo in der Welt Chemiker gäbe, die noch nie von einem Magnetophonband etwas erfahren haben; diese kämen plötzlich in den Besitz eines solchen, und sie würden ausfindig machen wollen, woraus es besteht. Vielleicht gelänge es ihnen auch zu erfahren, wozu ein solches Band dient, nämlich die menschliche Sprache, Musik und andere Laute zu speichern und wiederzugeben. Diese Chemiker würden feststellen,

<sup>19)</sup> P. B. Diezel: Die Stoffwechselstörungen der Sphingolipoide. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.

<sup>20)</sup> Yi-Yung-David-Hsia: Inborn Errors of Metabolism, Hsia Publishers, Chicago 1959.

daß es sich um einen Kunststoff handelt, der aus lauter  $-\text{CH}_2-\text{CHCl}-$ Gruppen besteht, die Anorganiker würden die Formel des  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  wiedererkennen, die Kristallographen die genaue räumliche Anordnung der Eisen- und Sauerstoffatome festlegen, die Physiker schließlich würden erklären können, wieso die nachgewiesenen Kristallflitter ferromagnetisch sind. Aber all diese physikalisch-chemisch-analytische Arbeit zusammen würde nur besagen, woraus das Magnetophonband besteht. Sie würde noch nicht erklären, wie es eigentlich funktioniert. In einem ähnlichen Sinne haben wir wohl auch alle rein chemischen Untersuchungen auf dem Gebiet der Gehirnlipoide zu bewerten, die so mühsam sind. Sie sind nur ein Schritt auf einem Weg, der noch viele weitere Schritte erfordert, zu denen die Physiologen, die Elektrophysiologen und andere beitragen werden. Was wir anstreben ist, das Stoffliche zu klären, um ein besseres Verständnis des Physiologischen, des Funktionellen, anzubauen.

Eingegangen am 2. September 1960 [A 83]

## Synthesen in der Vitamin-A-Reihe

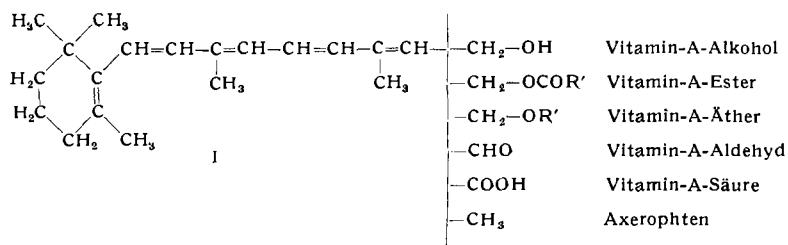
Von Dr.-Ing. HORST POMMER

Hauptlaboratorium der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG, Ludwigshafen am Rhein

Als der Verfasser vor fast 8 Jahren von dem damaligen Leiter der Forschung der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik, Prof. Dr. W. Reppe, den Auftrag erhielt, eine neue Vitamin-A-Synthese zu entwickeln, lag eine Fülle meist nicht zum Ziel führender Arbeiten auf diesem Gebiet vor und die ausgezeichnete, technische Synthese des Vitamin A von O. Isler schien die einzige brauchbare zu bleiben. Ohne neue präparative Erkenntnisse wäre es, zumindest auf neuen Pfaden, nicht möglich gewesen, die Aufgabe zu bewältigen. Erst eine neue Reaktion, die Wittigsche Olefinsynthese, gab das Werkzeug für Arbeiten, in deren Verlauf zahlreiche neue Synthesen des Vitamins A und seiner biologisch wirksamen Derivate gefunden wurden und die mit der Ausarbeitung eines technischen Verfahrens zur Darstellung des Vitamins A einen vorläufigen Abschluß erreicht haben.

Neue Synthesen des Vitamins A wurden in den letzten 10 Jahren überwiegend in Industrielaboratorien ausgearbeitet. Sie sind daher zumeist nur in Form von Patentanmeldungen bekanntgemacht worden. Einen Überblick geben zusammenfassende Darstellungen<sup>1)</sup>. Unsere Arbeiten begannen Ende 1952. Sie haben jetzt mit einem neuen technischen Verfahren zur Synthese des Vitamins A einen gewissen Abschluß erreicht.

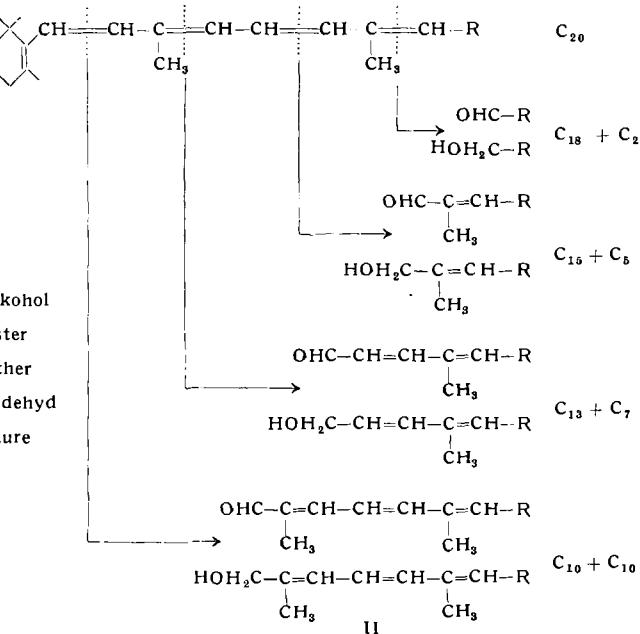
Zum besseren Verständnis sei zunächst die Konstitution des Vitamins A beschrieben: man kann es sich aus 4 Isoprenresten aufgebaut denken. Charakteristisch sind der Trimethylcyclohexen-Ring und die Polyen-Seitenkette. In der Natur kommt das Vitamin A als Alkohol, meist verestert, vor. Vitamin-A-Aldehyd, das Retinol, spielt eine hervorragende Rolle beim Sehvorgang. Kunstprodukte sind die biologisch ebenfalls wirksamen Vitamin-A-Äther, die Vitamin-A-Säure und ihre Ester sowie das Desoxy-Vitamin A, das sog. Axerophthen. Auf das Vitamin A<sub>2</sub>, das in den Leibern von Süßwasserfischen vorkommt und einen Trimethylcyclohexadien-Ring aufweist, soll nicht weiter eingegangen werden.



<sup>1)</sup> O. Isler, Chimia [Zürich] 4, 103 [1950]; E. Vogel u. H. Knobloch: Chemie und Technik der Vitamine. 3. Aufl., Ferdinand Enke, Stuttgart 1950, Bd. 1, S. 18; J. G. Baxter: Fortschritte der Chemie org. Naturstoffe. J. Springer, Wien 1952, Bd. 9, S. 41; I. Heilbron u. B. C. L. Weedon, Bull. Soc. chim. France 1958, 83.

### Synthese-Möglichkeiten

Will man eine chemische Verbindung synthetisieren, so muß man das Molekül zunächst in Bruchstücke zerlegen, die für eine Rekombination geeignet erscheinen. Das folgende Schema zeigt, welche Zerlegung des Vitamin-A-Moleküls wir für unsere Synthesen — soweit sie hier beschrieben werden — gewählt haben. Zur Rekombination

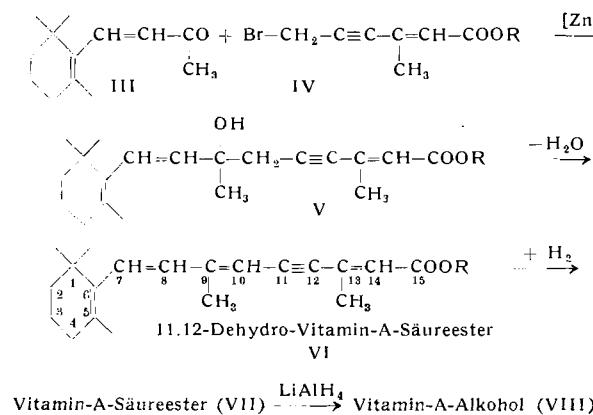


benötigt man Bruchstücke, die reaktionsfähige Gruppen enthalten. Wir haben als eine reaktionsfähige Gruppierung stets die Carbonylfunktion verwendet, der eine Verbindung mit einer Hydroxylfunktion gegenüberstand. Da der Vitamin-A-Aldehyd, die Vitamin-A-Säure und ihre Ester sowie das Axerophthen in Vitamin-A-Alkohol überführt werden können, bezeichnen wir die funktionelle Gruppe im Vitamin A mit R, das für freies und verestertes  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , für  $-\text{CHO}$  (auch maskiert als Acetal),  $-\text{COOH}$  und Ester sowie für  $-\text{CH}_3$  steht.

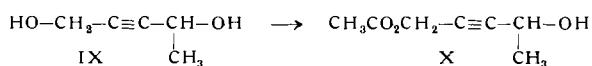
Als Trimethylcyclohexen-Verbindung mit funktioneller Carbonyl- bzw. Hydroxylgruppe dient im Schema für  $C_{10} + C_{10}$  das  $\beta$ -Cyclocitral bzw.  $\beta$ -Cyclogeraniol, für  $C_{13} + C_7$  das  $\beta$ -Jonon bzw.  $\beta$ -Jonol, für  $C_{15} + C_5$   $\beta$ -Jonylidenediacet-aldehyd bzw.  $\beta$ -Jonylidenedäthanol und für  $C_{18} + C_2$  das sog.  $\beta$ - $C_{18}$ -Keton bzw. der  $\beta$ - $C_{18}$ -Alkohol.

$$\mathbf{C}_{13} + \mathbf{C}_7$$

Zunächst versuchten wir, aus  $\beta$ -Jonon (III) und einem Ester der 6-Brom-3-methylhexen-(2)-in-(4)-säure-(1) (IV) mit Zink als Kondensationsmittel das Kohlenstoffgerüst des Vitamins A (V) aufzubauen, das Reaktionsprodukt zu dehydratisieren, die Acetylenbindung zur Doppelbindung zu hydrieren und schließlich den Vitamin-A-Säureester zum Vitamin-A-Alkohol zu reduzieren (Schema C<sub>13</sub> + C<sub>2</sub>)\*.

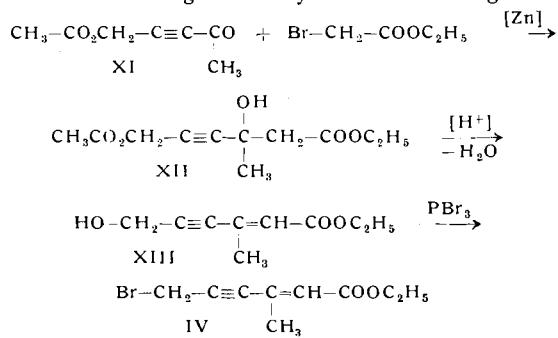


Die Darstellung des 6-Brom-3-methylhexen-(2)-in-(4)-säure-(1)-esters (IV) war schwierig. Wir fanden kein technisch befriedigendes Verfahren. Von den zahlreichen bearbeiteten Wegen sei nur einer beschrieben: Als Ausgangsmaterial diente das durch „*Reppé-Synthese*“ technisch gut zugängliche Pentin-(2)-diol-(1.4) (IX), das wir durch Erhitzen mit Eisessig in vorzüglicher Ausbeute an der primären Hydroxylgruppe zum 1-Acetoxy-pentin-(2)-ol-(4) (X) verestern konnten.



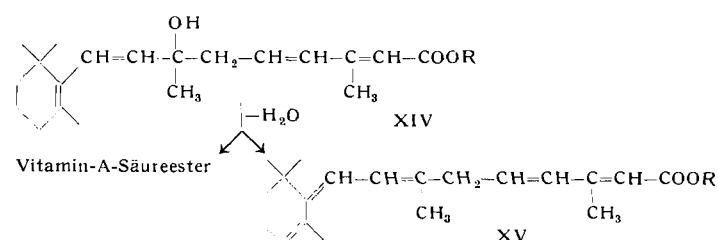
Die sekundäre Hydroxylgruppe in X oxydierten wir mit Chromsäure in Aceton nach *I. M. Heilbron* und Mitarb.<sup>3)</sup> zur Carbonylgruppe und setzten das erhaltene 1-Acetoxy-4-oxopentin-(2) (XI) nach *Reformatski* mit Bromessigester zum 6-Acetoxy-3-hydroxy-3-methyl-hexin-(4)-säure-(1)-ester (XII) um. Nach Dehydratisierung und Eliminierung der Acetoxy-Gruppe durch Umesterung erhielten wir den 6-Hydroxy-3-methyl-hexen-(2)-in-(4)-säure-(1)-ester (XIII), der mit Phosphortribromid den gesuchten Brom-

ester IV ergab. Die Gesamtausbeute der von zahlreichen Nebenreaktionen begleiteten Synthese war mäßig.



Die eigentliche Synthese des Vitamins A über die Stufen V, VI und VII hingegen konnte zufriedenstellend ausgearbeitet werden. Die *Reformatzki*-Reaktion zwischen  $\beta$ -Jonnin und dem Bromester IV in Tetrahydrofuran ergibt über 80% V. Man dehydratisiert durch Erhitzen in Benzol in Gegenwart kleiner Mengen p-Toluolsulfinsäure. Die partielle Hydrierung verläuft praktisch quantitativ, wenn man einen mit Blei vergifteten Palladium-Katalysator<sup>4)</sup> verwendet. Die Reduktion des Vitamin-A-Säureäthylesters mit  $\text{LiAlH}_4$  wurde bereits beschrieben<sup>5)</sup> (vgl. auch S. 819). Unsere Erwartung, daß bei der Wasserabspaltung aus V nur in untergeordnetem Maße Retro-Verschiebung eintreten würde, erfüllte sich. Weniger befriedigend verläuft die Dehydratisierung, wenn man in V zunächst die Dreifachbindung zur Doppelbindung (XIV) hydriert. Es entstehen dann erhebliche Mengen Retro-Vitamin-A-Säureester (XV).

Für die Synthese von XIV fanden wir später in der Umsetzung von  $\beta$ -Jonon mit dem leicht zugänglichen  $\omega$ -Brom- $\beta$ -methyl-sorbinsäureester (s. S. 813) in Gegenwart von Zink in Tetrahydrofuran einen neuen Weg (Ausb. ca. 50%). Es ist bekannt, daß bei gleicher Arbeitsweise der  $\omega$ -Bromsorbinsäureester nicht mit  $\beta$ -Jonon reagiert, sondern entbromiert wird<sup>6</sup>). Offenbar stabilisiert die Methylgruppe in



$\beta$ -Stellung die intermediär auftretende zinkorganische Verbindung und ermöglicht so einen normalen Ablauf der Reaktion. Da es uns jedoch nicht gelang, die Ausbeute über 50 % zu steigern, haben wir uns anderen Aufbaureaktionen für das Vitamin A und seine Derivate zugewandt.

### **$\beta$ -Formyl-crotonsäureester**

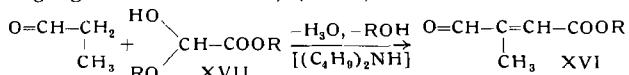
In diesem Zusammenhang stellte sich uns die Aufgabe, als  $C_5$ -Komponente den  $\beta$ -Formylcrotonsäureester (XVI) herzustellen. In kleiner Ausbeute erhielten wir ihn durch Kondensation von Glyoxylsäureester mit Propionaldehyd in Gegenwart von sekundären Aminen. Zu einem auch technisch brauchbaren Verfahren konnten wir die Reaktion gestalten, als wir fanden, daß man anstelle des wenig bestän-

<sup>4)</sup> *H. Lindlar*, *Helv. chim. Acta* **35**, 446 [1952].

<sup>5)</sup> O. Schwarzkopf, H. J. Cahnmann, A. D. Lewis, J. Swidinsky u. H. M. Wuest, Helv. chim. Acta 32, 443 [1949].

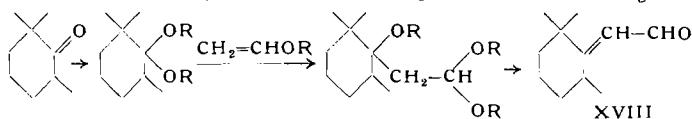
<sup>6)</sup> P. Karrer u. R. Schwyzer, *Helv. chim. Acta* **29**, 1191 [1946]; J. Heilbron, E. R. H. Jones u. D. G. O'Sullivan, *J. chem. Soc. [London]* 1946, 866; K. Bartram, *Dissertation T. H. Braunschweig* 1949.

digen Glyoxylsäureesters auch dessen sehr stabiles und gut zugängliches Halbacetal<sup>7)</sup> (XVII) einsetzen kann.

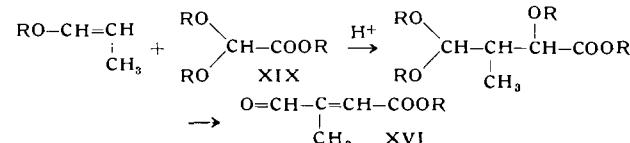


Der  $\beta$ -Formylcrotonsäureester (XVI) diente als Ausgangsmaterial für weitere  $C_5$ -,  $C_7$ - und  $C_{10}$ -Seitenkettenbruchstücke. Zur Kettenverlängerung benutzten wir die Reaktion von *M. Müller-Cunradi* und *K. Pieroh*<sup>8)</sup>, die inzwischen – unabhängig von uns – auch von anderen Autoren für die Darstellung von Polyenaldehyden herangezogen worden ist.

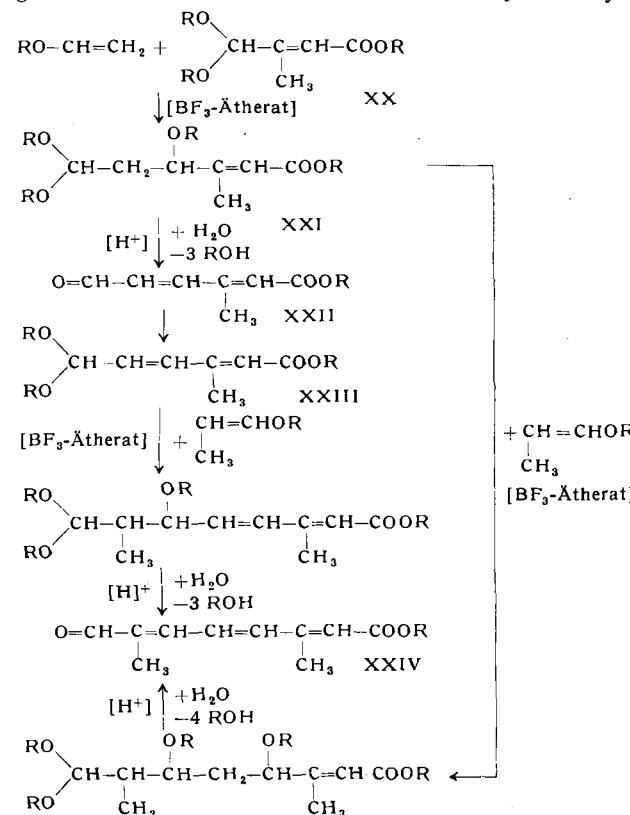
Außer einer Arbeit von *R. J. Hoaglin* und *D. H. Hirsh*<sup>9)</sup> wurde 1952 ein Patent bekannt, in dem *J. W. Copenhaver*<sup>10)</sup> die Synthese des Vitamin-A-Aldehyds aus  $\beta$ -Ionen mit Hilfe der *Müller-Cunradi-Pieroh*-Reaktion beschreibt. Obwohl diese Synthese bis heute nicht nachgearbeitet werden konnte, hat sie auf die präparative Chemie der Carotinoide außerordentlich befriedigend gewirkt und seinerzeit auch uns zu einer intensiven Beschäftigung mit der oben genannten, in Vergessenheit geratenen Methode veranlaßt. Es sei hier nur vermerkt, daß es uns nicht gelang, über die Reaktionsfolge



den Trimethylcyclohexylidene-acetaldehyd (XVIII) herzustellen, und auch der Diethoxyessigester (XIX) widerstand der Umsetzung mit Propenyläther zum  $\beta$ -Formyl-crotonsäureester (XVI)



Hingegen konnten wir das Acetal des  $\beta$ -Formyl-crotonsäureesters (XX) in Gegenwart von Bortrifluoridätherat glatt über die Zwischenstufe XXI zum 5-Formyl-3-methyl-



<sup>7)</sup> *H. Pommer u. W. Arend*, DBP 1008729 (1955), BASF.

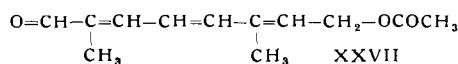
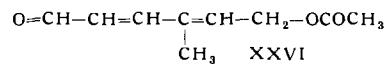
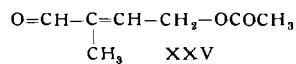
<sup>8)</sup> *M. Müller-Cunradi u. K. Pieroh*, US-Pat. 2165962 (1937), 1.G.-Farbenind.

<sup>9)</sup> *R. J. Hoaglin u. D. H. Hirsh*, J. Amer. chem. Soc. 71, 3468 [1949].

<sup>10)</sup> *J. W. Copenhaver*, US-Pat. 2586305, 2586306 (1949), General Aniline Film Corp.

pentadien-(2,4)-säureester (XXII) (Gesamtausb. über 75%) und ebenso dessen Acetal (XXIII) mit Propenyläther in fast 80-proz. Ausbeute zum 7-Formyl-3-methyl-octatrien-(2,4,6)-säureester (XXIV) umsetzen.

Damit hatten wir einige  $C_5$ -,  $C_7$ - und  $C_{10}$ -Bruchstücke aufgebaut. Durch Reduktion nach *Meerwein-Ponndorf* konnten wir in XVI, XXII und XXIV die Formylgruppe in Ausbeuten zwischen 70 und 80% zur Hydroxylgruppe reduzieren und über die acetalisierten Formylverbindungen erhielten wir durch Reduktion der Carboxylgruppe mit  $\text{LiAlH}_4$  oder später mit  $\text{Na}[\text{AlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_5)(\text{C}_2\text{H}_5)]$  bzw.  $\text{Na}[\text{AlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_5)_2]$  (s. S. 819), Acetylierung und Entacetalisierung  $\beta$ -Formylcrotylacetat (XXV),  $\omega$ -Acetoxy- $\gamma$ -methyl-hexadien (XXVI) und 1-Acetoxy-3-methyl-7-formyl-octatrien-(2,4,6) (XXVII).

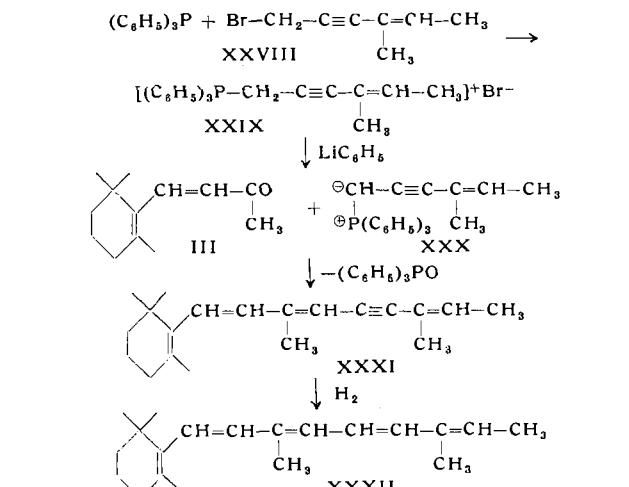


Schließlich konnten wir in gleicher Reaktionsfolge aus dem Acetaldehydacetat bzw. besser aus dem Acetal des Tiginaldehyds den  $\gamma$ -Methyl-sorbinaldehyd und das 2,5-Dimethyl-octatrien-(2,4,6)-al-(1) aufbauen<sup>11)</sup>.

### Wittig-Reaktion

Während wir noch mit den Arbeiten zum Aufbau der Seitenkette des Vitamins A und anderen Synthesen des Vitamins A bzw. der Vitamin-A-Säure beschäftigt waren, erhielten wir durch Privatmitteilung von *G. Wittig* Kenntnis von Arbeiten, die später unter dem Titel „Über Triphenylphosphinmethylene als olefinbildende Reagentien“ veröffentlicht wurden<sup>12)</sup>. Wir erkannten sehr bald, daß sich die neue Reaktion vorzüglich für den Aufbau von Polyenen eignet.

Schon bald hatten wir das Desoxy-Vitamin-A, das sog. Axerophthen (XXXII), in Händen. Diese Verbindung war bis dahin nicht bekannt<sup>13)</sup>, denn bei allen Verbindungen, die vorher unter diesem Namen beschrieben worden waren, handelte es sich in Wirklichkeit um das Retro-Axerophthen<sup>14)</sup>.



<sup>11)</sup> *H. Pommer*, Franz. Pat. 1140283 (1955, Dtsch. Prior. 1955); DBP 1031301 (1956), BASF.

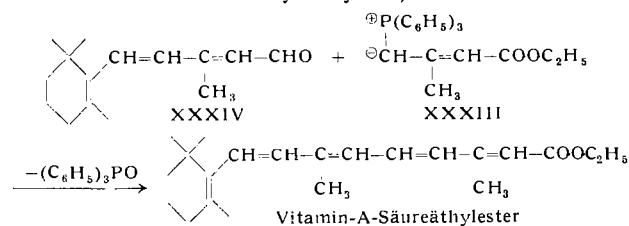
<sup>12)</sup> *G. Wittig u. U. Schölkopf*, Chem. Ber. 87, 1318 [1954].

<sup>13)</sup> Vor uns hat *C. D. Robeson* das Axerophthen auf anderem Wege synthetisiert. Die entsprechende deutsche Auslegeschrift 1001258, Eastman Kodak, wurde aber erst am 24. 1. 1957 bekanntgemacht.

<sup>14)</sup> Vgl. *P. Karrer u. J. Kehrle*, Helv. chim. Acta 35, 2570 [1952].

Die Synthese führten wir nach dem Schema  $C_{18} + C_7$  aus. 1-Brom-4-methyl-hexen-(4)-in-(2) (XXVIII) wurde mit Triphenylphosphin in Benzol zum 4-Methyl-hexen-(4)-in-(2)-yl-(1)-triphenyl-phosphoniumbromid (XXIX) umgesetzt und dieses mit Phenyllithium in Tetrahydrofuran in sein Ylid (XXX) überführt, das mit  $\beta$ -Jonon (III) schon bei Zimmertemperatur zum 11,12-Dehydro-axerophthenen (XXXI) reagiert<sup>15)</sup>. Das 11,12-Dehydro-axerophthenen wurde mit Hilfe des *Lindlar*-Katalysators<sup>4)</sup> partiell zum Axerophthenen (XXXII) hydriert, das wir als Gemisch der stereomeren Formen erhalten. Beim Stehen kristallisierte all-trans-Axerophthenen aus ( $F_p$  76 °C,  $\epsilon_{328} = 50000$  in Hexan).

Wir interessierten uns nun für die Frage, ob Phenyllithium durch andere, technisch einfacher zu handhabende Reagentien ersetzt werden kann. Sehr bald zeigte sich, daß praktisch alle Triphenylphosphoniumsalze mit einer negativierenden Gruppe am  $\alpha$ -C-Atom auch mit schwächeren Basen als Phenyllithium in meist vorzüglichen Ausbeuten die entsprechenden Ylide ergeben. Als negativierende Gruppen erwiesen sich Kohlenstoff-Kohlenstoff-, Kohlenstoff-Sauerstoff-, Kohlenstoff-Stickstoff-Doppel- und -Dreifachbindungen; als Protonenacceptoren eigneten sich Natrium-acetylid, *Grignard*-Verbindungen, Alkalialkoholate, Natriumamide und Alkalihydroxyde<sup>16)</sup>. Wir beobachteten



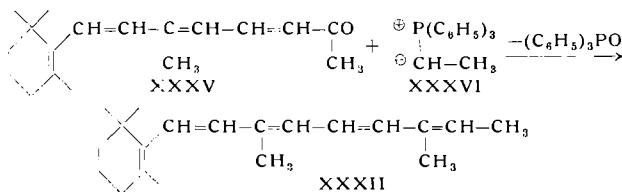
weiter, daß die Umsetzungsgeschwindigkeit der Phosphinylide mit steigender Resonanzstabilität stark abnimmt, wobei sie sich mit Aldehyden, insbesondere  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden, meist noch momentan umsetzen, während Ketone längere Reaktionszeiten benötigen und Carbonsäureester, mit Ausnahme der Ameisensäureester, praktisch nicht mehr in Reaktion treten. Diese Ergebnisse ermunterten uns zu dem Versuch, den  $\gamma$ -Brom- $\beta$ -methylcrotonsäure-äthylester mit Triphenylphosphin zum Phosphoniumsalz umzusetzen, dieses mit Natriummethylat in das Ylid (XXXIII) zu überführen und das Ylid mit  $\beta$ -Jonylid-acetaldehyd (XXXIV) reagieren zu lassen.

Wir erhielten in guter Ausbeute den Vitamin-A-säureäthylester<sup>17)</sup>. Nebenreaktionen an der Carboxylgruppe wurden nicht beobachtet. Nachdem wir so mit Hilfe der *Wittig*-Reaktion erstmals eine Verbindung der Vitamin-A-Reihe mit einer endständigen funktionellen Gruppe aufgebaut hatten, haben wir systematisch die im Schema I angeführten Synthesemöglichkeiten zu realisieren versucht.

#### $C_{18} + C_2$

Das  $\beta$ -C<sub>18</sub>-Keton (XXXV) reagiert ebenso wie  $\beta$ -Jonon relativ schwer mit Triphenylphosphinyliden. Als Beispiel für eine Umsetzung sei die Synthese von Axerophthenen (XXXII) aus  $\beta$ -C<sub>18</sub>-

Keton (XXXV) und Äthylidetriphenylphosphin (XXXVI) wiedergegeben. In der (C<sub>18</sub> + C<sub>2</sub>)-Reihe verläuft nur diese Umsetzung zufriedenstellend.



In Tabelle 1 sind von uns durchgeführte Umsetzungen zusammengefaßt. Die Triphenylphosphoniumsalze wurden mit den oben erwähnten Protonenacceptoren in indifferenten Lösungsmitteln in ihre Phosphinylide überführt und mit  $\beta$ -C<sub>18</sub>-Keton umgesetzt.

C <sub>2</sub> -Triphenylphosphoniumsalz	Produkt	Ausb. [%]
[(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> . . . . .	Axerophthenen	> 60
[(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> . . . . .	Vitamin-A-Alkohol	< 3
[(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> . . . . .	Vitamin-A-Methyläther <sup>18)</sup>	< 10
[(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OCOCH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> . . . . .	Vitamin-A-Acetat	< 3
[(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P-CH <sub>2</sub> -CH(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> . . . . .	Vitamin-A-Aldehyd	< 3
[(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P-CH <sub>2</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> . . . . .	Vitamin-A-Säureäthylester	< 15
[(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P-CH <sub>2</sub> -CN] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> . . . . .	Vitamin-A-Säurenitril	< 15
[(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P-CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> . . . . .	Vitamin-A-Säureamid	< 15

Tabelle 1. Umsetzung von  $\beta$ -C<sub>18</sub>-Keton mit C<sub>2</sub>-Phosphinyliden

#### $C_{18} + C_5$

Unsere Ergebnisse zeigt Tabelle 2. Alle C<sub>5</sub>-Phosphinylide wurden aus den entsprechenden Triphenylphosphoniumsalzen mit Natriummethylat in Dimethylformamid hergestellt.

#### $C_{18} + C_7$

Alle in Tabelle 3 aufgeführten C<sub>7</sub>-Phosphinylide wurden in Dimethylformamid mit Natriummethylat hergestellt; als C<sub>18</sub>-Komponente diente  $\beta$ -Jonon (III).

C <sub>5</sub> -Triphenylphosphinylid	Produkt	Ausb. [%]
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P <sup>⊕</sup> -CH <sup>⊖</sup> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>3</sub>	Axerophthenen	70
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P <sup>⊕</sup> -CH <sup>⊖</sup> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	Vitamin-A-Methyläther	< 15
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P <sup>⊕</sup> -CH <sup>⊖</sup> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -OCOCH <sub>3</sub>	Vitamin-A-Acetat	< 5
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P <sup>⊕</sup> -CH <sup>⊖</sup> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-COOCH <sub>3</sub>	Vitamin-A-Säuremethylester	50

Tabelle 2. Umsetzung von  $\beta$ -Jonylid-acetaldehyd (XXXIV) (C<sub>18</sub>) mit C<sub>5</sub>-Phosphinyliden

Die Ergebnisse unserer Versuche lassen sich an Hand der in den Tabellen angegebenen Ausbeuten leicht zusammenfassen: Verwendet man  $\beta$ -Cyclocitral (C<sub>10</sub>),  $\beta$ -Jonon (C<sub>18</sub>),

C <sub>7</sub> -Triphenylphosphinylid	Produkt	Ausb. [%]
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P <sup>⊕</sup> -CH <sup>⊖</sup> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH=C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>3</sub>	Axerophthenen <sup>19)</sup>	70
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P <sup>⊕</sup> -CH <sup>⊖</sup> -C≡C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>3</sub>	11,12-Dehydro-axerophthenen <sup>15)</sup>	60
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P <sup>⊕</sup> -CH <sup>⊖</sup> -CH=CH-C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	Vitamin-A-Methyläther <sup>20)</sup>	< 10
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P <sup>⊕</sup> -CH <sup>⊖</sup> -C≡C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	11,12-Dehydro-Vitamin-A-Methyläther <sup>20)</sup>	< 10
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> P <sup>⊕</sup> -CH <sup>⊖</sup> -CH=CH-C(CH <sub>3</sub> )=CH-COOCH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Vitamin-A-Säureäthylester	< 3

Tabelle 3. Umsetzung von  $\beta$ -Jonon (III) (C<sub>18</sub>) mit C<sub>7</sub>-Triphenylphosphinyliden

<sup>15)</sup> G. Wittig u. H. Pommer, DBP 971986 (1954), BASF.

<sup>16)</sup> G. Wittig u. H. Pommer, DBP 1003730 (1954), 943648 (1954), BASF; H. Pommer, G. Wittig u. W. Sarnecki, DBP 1026745 (1956), BASF.

<sup>17)</sup> G. Wittig u. H. Pommer, DBP 950552 (1954), BASF.

<sup>18)</sup> Vgl. O. Isler, M. Montavon, R. Rüegg u. P. Zeller, DBP 1017163 (1956, schw. Prior, 1955), Hoffmann-La Roche.

<sup>19)</sup> H. Pommer u. G. Wittig, DBP 1029366 (1956), BASF.

<sup>20)</sup> G. Wittig, H. Pommer u. E. Hartwig, DBP 957942 (1955), BASF.

$\beta$ -Jonylidenacetaldehyd ( $C_{15}$ ) oder  $\beta$ - $C_{18}$ -Keton ( $C_{18}$ ) als Ausgangsmaterial, so läßt sich nur Axerophthen in befriedigenden Ausbeuten herstellen. Eine Ausnahme macht die Synthese des Vitamin-A-Säureesters aus  $\beta$ -Jonyliden-acetaldehyd und dem Ylid aus dem Triphenylphosphoniumsalz des  $\beta$ -Methyl- $\gamma$ -bromcrotonsäureesters ( $C_{15} + C_5$ ).

### Umsetzung von Yliden mit Formyl-Verbindungen

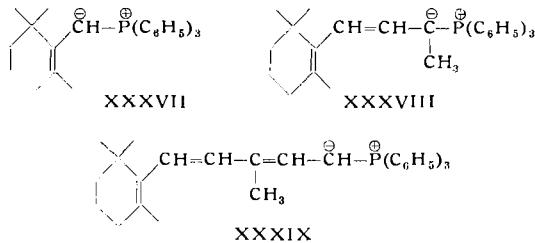
Es lag nun nahe, als Carbonyl-Komponenten die auf S. 813 beschriebenen  $C_2$ -,  $C_5$ -,  $C_7$ - und  $C_{10}$ -Formyl-Verbindungen zu verwenden und mit  $C_{10}$ -,  $C_{13}$ -,  $C_{15}$ - und  $C_{18}$ -Triphenylphosphinyliden umzusetzen.

$\beta$ -Cyclogeranyl-bromid ( $C_{10}$ ) war bereits von *R. Kuhn* und *M. Hoffer*<sup>21)</sup> hergestellt worden, die diese Verbindung seinerzeit mit Magnesium nicht in die *Grignard*-Verbindung überführen konnten. Auch mit Triphenylphosphin können bei zu hohen Temperaturen Nebenreaktionen auftreten. Bei vorsichtiger Arbeitsweise erhält man jedoch glatt das  $\beta$ -Cyclogeranyl-triphenylphosphoniumbromid.

$\beta$ -Jonylbromid,  $\beta$ -Jonyliden-äthylbromid oder  $\beta$ - $C_{18}$ -Bromid waren nicht bekannt und mußten, wenn sie überhaupt darstellbar waren, außerordentlich labile Verbindungen sein.

$\beta$ -Cyclogeranyl-triphenylphosphoniumbromid konnten wir kristallin erhalten ( $F_p$  197 bis 199 °C). Für die Darstellung von  $\beta$ -Jonyl-triphenylphosphoniumbromid und  $\beta$ -Jonylidenäthyl-triphenylphosphoniumbromid haben wir  $\beta$ -Jonol bzw.  $\beta$ -Jonylidenäthanol in ätherischer Lösung mit Phosphortribromid umgesetzt, mit Eiswasser gewaschen

und den Äther bei Zimmertemperatur im Vakuum weitgehend abgedampft. Der Rückstand wurde dann mit der äquivalenten Menge Triphenylphosphin in Dimethylformamid versetzt, wobei sich in exothermer Reaktion das Triphenylphosphoniumsalz bildete. In reiner, kristalliner Form haben wir  $\beta$ -Jonyl- und  $\beta$ -Jonylidenäthyl-triphenylphosphoniumbromid aus diesen Ansätzen nicht isolieren können und auch die Reindarstellung von  $\beta$ -Jonyl- und  $\beta$ -Jonylidenäthyl-bromid gelang nicht. Für unsere weiteren Versuche haben wir stets die rohe Reaktionslösung verwendet. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Ausbeuten. Das Ylid wurde stets mit Natriummethylat erzeugt.



Die in den Tabellen 1 bis 4 angegebenen Ausbeuten sind Gesamtausbeuten und sagen nichts über die sterische Einheitlichkeit der Reaktionsprodukte aus. Es sei vorweggenommen, daß fast ausnahmslos Gemische von cis-trans-Isomeren erhalten werden. Vergleicht man die in Tabelle 4 angeführten Ausbeuten mit denen in Tabelle 1, 2 und 3, so fällt auf, daß auch die funktionellen Verbindungen der Vitamin-A-Reihe durchweg in befriedigenden Ausbeuten erhalten werden, die für das Schema  $C_{18} + C_7$  ein Maximum zeigen. Wir fanden dieses Ergebnis etwas überraschend, zumal es uns nie gelang, z.B.  $\beta$ -Jonylbromid oder -chlorid rein darzustellen. Das genaue Studium der Umsetzung von  $\beta$ -Jonol mit Phosphortribromid und Triphenylphosphin brachte uns die Lösung und eine neue Erkenntnis, die für unsere weiteren Arbeiten nützlich war.

### Reaktionsverlauf

Wir fanden, daß sich aus dem sehr labilen  $\beta$ -Jonylbromid (XL) bei der Einwirkung von Triphenylphosphin zunächst Bromwasserstoff abspaltet. Es entsteht Triphenylphosphoniumbromid und ein ungesättigter Kohlenwasserstoff der Konstitution XLI (4-[2',6',6'-Trimethylcyclohexen-(2')-yliden-(1')]-buten-(2)).

In einer Sekundärreaktion, die besonders in Gegenwart polarer Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Acetonitril, stattfindet, lagert sich das Triphenylphosphoniumbromid in 1,6-Stellung unter Bildung von  $\beta$ -Jonyl-triphenylphosphoniumbromid (XLII) an das Trien XLI an. Wir konnten dies beweisen, indem wir den reinen  $C_{18}$ -Trien-Kohlenwasserstoff (XLI) in Acetonitril mit kristallinem

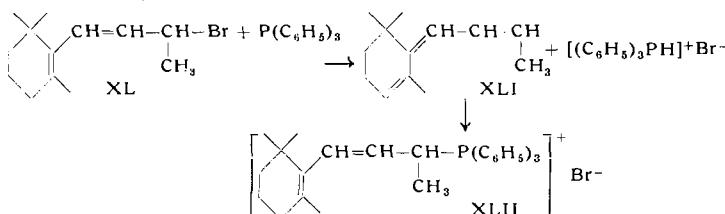
	Ylid	Formylverbindung	Produkt	Ausb. [%]
$C_{10} + C_{10}$	XXXVII	$O=CH-C(=CH-C(=O)-CH_3)=CH-C(=CH-C(=O)-CH_3)CH_3$	Axerophthen	60
$C_{13} + C_7$	XXXVIII	$O=CH-C(=CH-C(=O)-CH_3)=CH-C(=CH-C(=O)-CH_3)CH_3$	Axerophthen	70
$C_{15} + C_5$	XXXIX	$O=CH-C(=CH-C(=O)-CH_3)CH_3$	Axerophthen	20
$C_{10} + C_{10}$	XXXVII	$O=CH-C(=CH-C(=O)-CH_3)=CH-C(=CH-C(=O)-COOC_2H_5)CH_3$	Vitamin-A-Säureäthylester	65
$C_{13} + C_7$	XXXVIII	$O=CH-C(=CH-C(=O)-CH_3)=CH-C(=CH-C(=O)-COOC_2H_5)CH_3$	Vitamin-A-Säureäthylester	70
$C_{15} + C_5$	XXXIX	$O=CH-C(=CH-C(=O)-COOC_2H_5)CH_3$	Vitamin-A-Säureäthylester	40
$C_{10} + C_{10}$	XXXVII	$O=CH-C(=CH-C(=O)-CH_3)=CH-C(=CH-C(=O)-COOH)CH_3$	Vitamin-A-Säure	60
$C_{13} + C_7$	XXXVIII	$O=CH-C(=CH-C(=O)-CH_3)=CH-C(=CH-C(=O)-COOH)CH_3$	Vitamin-A-Säure	70
$C_{15} + C_5$	XXXIX	$O=CH-C(=CH-C(=O)-COOH)CH_3$	Vitamin-A-Säure	35
$C_{10} + C_{10}$	XXXVII	$O=CH-C(=CH-C(=O)-CH_3)=CH-C(=CH-CH_2-OCOCH_3)CH_3$	Vitamin-A-Acetat	55
$C_{13} + C_7$	XXXVIII	$O=CH-C(=CH-C(=O)-CH_3)=CH-C(=CH-CH_2-OCOCH_3)CH_3$	Vitamin-A-Acetat	60
$C_{15} + C_5$	XXXIX	$O=CH-C(=CH-C(=O)-OCOCH_3)CH_3$	Vitamin-A-Acetat	20

Tabelle 4. Umsetzung der Ylide XXXVII–XXXIX mit  $C_{10}$ -,  $C_7$ - und  $C_5$ -Formylverbindungen<sup>22)</sup>

<sup>21)</sup> R. Kuhn u. M. Hoffer, Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 357 [1934].

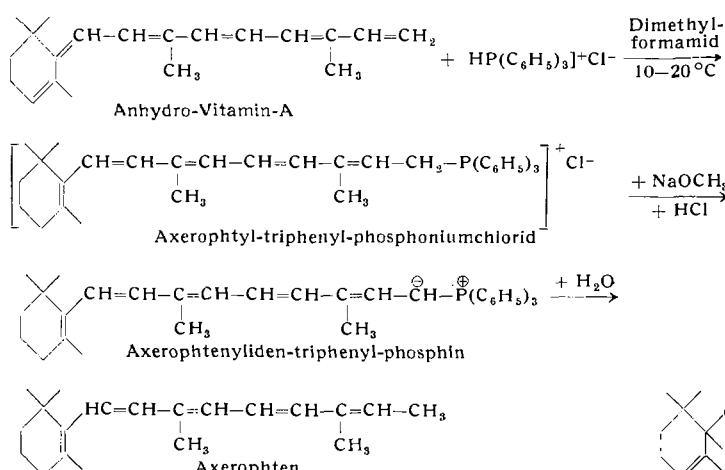
<sup>22)</sup> H. Pommer u. G. Wittig, DBP 951212 (1955), 1001256 (1955), BASF; H. Pommer, W. Sarnecki u. G. Wittig, DBP 1025869 (1956), BASF; H. Pommer u. G. Wittig, DBP 1029366 (1956), BASF.

Triphenylphosphoniumbromid umsetzen und  $\beta$ -Jonyl-triphenylphosphoniumbromid erhalten. Die Verbindung XLII ist leicht aus  $\beta$ -Jonol durch Behandeln mit katalytischen Mengen p-Tolulsulfinsäure erhältlich.

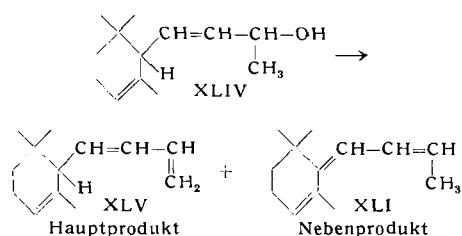


Das neue Verfahren ist allgemein anwendbar. In der Carotinoid-Reihe verläuft die Anlagerung einsinnig, d.h. wir konnten bisher nie die Bildung von Phosphoniumsalzen beobachten, deren Phosphoratom an ein C-Atom des Trimethylcyclohexen-Rings gebunden war. Mit Ausnahme des  $C_{10}$ -Dienkohlenwasserstoffes XLIII, des 1-Methylen-2,6,6-trimethylcyclohexens-(2), verläuft die Anlagerung von Triarylpophoniumsalzen an die entsprechenden Kohlenwasserstoffe der  $C_{13}$ -,  $C_{15}$ -,  $C_{18}$ - und  $C_{20}$ -Reihe mit sehr guten Ausbeuten, bemerkenswerterweise beim Anhydro-Vitamin A ( $C_{20}$ ) zu über 80%. Anhydro-Vitamin A läßt sich so mit vorzüglicher Ausbeute in Axerophthenen überführen, als Nebenprodukt erhält man wenig  $\beta$ -Carotin.

Compound XLIII (1-methylen-2,6,6-trimethylcyclohexene) reacts with triphenylphosphonium bromide to form compound XLII (a bicyclic phosphonium salt with a methyl group) and a protonated phosphorus compound ([(C6H5)3PH]Br+).

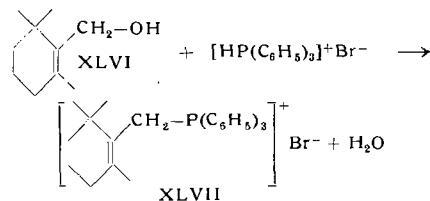


Bei diesem Stande unserer Versuche hofften wir, als Ausgangsprodukt auch Verbindungen der  $\alpha$ -Reihe verwenden zu können, die sich im Verlauf der Synthese zu den gewünschten  $\beta$ -Jonylidien-Verbindungen umlagern sollten. Wir versuchten daher, das rohe Cyclisierungsprodukt des Pseudojonons mit einem  $\alpha$ -Anteil von etwa 30% direkt in die Synthese nach dem Schema  $C_{13} + C_7$  einzusetzen und überführten das Jonon-Isomerengemisch durch Reduktion nach Meerwein-Ponndorf in ein  $\alpha$ - und  $\beta$ -Jonol-Gemisch. Alle Versuche zur Abspaltung von  $H_2O$  verliefen jedoch wenig zufriedenstellend. Wie wir an Hand reinen  $\alpha$ -Jonols (XLIV) feststellen mußten, läßt sich das Wasser in der gewünschten Weise, und das gilt allgemein, nur aus der  $\beta$ -Reihe eliminieren. In der  $\alpha$ -Reihe tritt überwiegend Abspaltung unter Bildung einer Methylen-Gruppe ein (XLV):



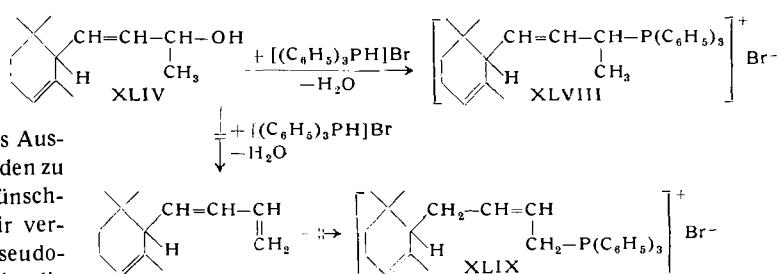
Die Aufklärung des Reaktionsmechanismus der Bildung des Triphenylphosphoniumsalzes aus  $\beta$ -Jonylbromid und seinen Vinylogenen führte uns zu der Frage, ob nicht die stark sauer reagierenden Triphenylphosphoniumsalze in der Lage seien, aus Alkoholen zunächst Wasser abzuspalten und sich dann an die entstehende Doppelbindung bzw. an ein in Konjugation stehendes Doppelbindungssystem anzulagern. Unsere Versuche hatten Erfolg<sup>23)</sup>. Allerdings mußten wir bald erkennen, daß dann der Reaktionsmechanismus zumindest teilweise anders als durch die primäre Abspaltung von Wasser interpretiert werden muß.

So konnten wir  $\beta$ -Cyclogeraniol (XLVI) bei Zimmertemperatur mit Triphenylphosphoniumbromid in Tetrahydrofuran mit Ausbeuten von über 65% in das  $\beta$ -Cyclogeranyl-triphenylphosphoniumbromid (XLVII) überführen. Die gleiche Reaktion mit dem Dehydratisierungsprodukt des Cyclogeraniols, dem 1-Methylen-2,6,6-trimethylcyclohexen (XLIII), ergab auch unter extremen Bedingungen nur weniger als 10% des gesuchten Phosphoniumsalzes (XLVII).



Diesen Befund konnten wir an einer großen Zahl von Verbindungen bestätigen. So geht 1,4-Butandiol beim Behandeln mit Triphenylphosphonium-bromid leicht in guter Ausbeute in 1,4-Butan-bistriphenyl-phosphoniumbromid über, während Butadien die gleiche Verbindung nur in Spuren liefert.

Einen weiteren Beweis für die Annahme eines Reaktionsmechanismus ohne primäre Abspaltung von Wasser sehen wir in der Umsetzung von  $\alpha$ -Jonol (XLIV) mit Triphenylphosphoniumbromid, wobei man in glatter Reaktion  $\alpha$ -Jonyl-triphenyl-phosphoniumbromid (XLVIII) erhält, eine Verbindung der Konstitution XLIX konnte nicht gefunden werden. Sie hätte bei primärer Eliminierung von  $H_2O$  als Hauptprodukt auftreten sollen.



### Vereinfachung der Wittig-Reaktion

Dieses allgemein anwendbare und technisch leicht durchführbare Verfahren zur Herstellung von Alkyl-triphenylphosphoniumsalzen eröffnete uns ein weites Feld, besonders für die Anwendung der Wittig-Olefinition. Wir konnten diese von Wittig angegebene Methode wesentlich vereinfachen, da wir fanden, daß es nicht notwendig ist, die Triphenylphosphoniumsalze gesondert herzustellen, weil sie auch in *statu nascendi* mit Alkoholen reagieren<sup>23)</sup>. In vielen Fällen ist auch die Isolierung der gebildeten Alkyl-triphenylphosphoniumsalze unnötig. Man versetzt also einen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Alkohol in Gegenwart von Triarylpophphin in einem (zumeist) stark polaren Lösungsmittel mit einem Protonendonator und setzt das Produkt mit einer Oxoverbindung und einem Protonenacceptor um.

<sup>23)</sup> W. Sarnecki u. H. Pommer, DBP 1046046 (1956), BASF.

Schema	Unges. Alkohol	Oxo-Verbindung	H <sup>+</sup> - Don.	Lösungsmittel	H <sup>+</sup> - Acc.	Produkt	Ausb. [ % ]
C <sub>10</sub> + C <sub>10</sub>	XLVI	LIV, R = CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HBr	Dimethylformamid	NaOCH <sub>3</sub>	Vitamin-A-Säureäthylester	60
C <sub>10</sub> + C <sub>10</sub>	XLVI	LIV, R = CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	HCl	Dimethylformamid	NaOCH <sub>3</sub>	Vitamin-A-Acetat	45
C <sub>10</sub> + C <sub>10</sub>	L	LIV, R = CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HCl	Dimethylformamid	NaOCH <sub>3</sub>	A	35
C <sub>13</sub> + C <sub>7</sub>	LI	LV, R = CH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Dimethylformamid/ Methanol	meth. KOH	Axerophthen	75
C <sub>13</sub> + C <sub>7</sub>	LI	HCO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HCl	Dimethylformamid	NaOCH <sub>3</sub>	B	62
C <sub>13</sub> + C <sub>7</sub>	LI	LV, R = CO <sub>2</sub> H	HCl	Acetonitril/Isopropanol	NaOCH <sub>3</sub>	Vitamin-A-Säure	80
C <sub>13</sub> + C <sub>7</sub>	LI	LV, R = CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Methanol	NaOCH <sub>3</sub>	Vitamin-A-Säuremethylester	75
C <sub>15</sub> + C <sub>5</sub>	LII	LVI, R = CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	HBr	Dimethylformamid	meth. KOH	Vitamin-A-Säuremethylester	55
C <sub>15</sub> + C <sub>5</sub>	LII	LVI, R = CO <sub>2</sub> H	HCl	Methanol	NaOCH <sub>3</sub>	Vitamin-A-Säure	58
C <sub>15</sub> + C <sub>5</sub>	LII	LVI, R = CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	HCl	Dimethylformamid	NaOCH <sub>3</sub>	Vitamin-A-Acetat	40
C <sub>18</sub> + C <sub>2</sub>	LIII	LVII, R = CH <sub>3</sub>	HBr	Dimethylformamid	NaOCH <sub>3</sub>	Axerophthen	65
C <sub>20</sub> + C <sub>5</sub>	VIII	LVI, R = CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Dimethylformamid	NaOCH <sub>3</sub>	C	62
C <sub>20</sub> + C <sub>10</sub>	VIII	LV, R = CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HBr	Dimethylformamid	NaOCH <sub>3</sub>	D	51

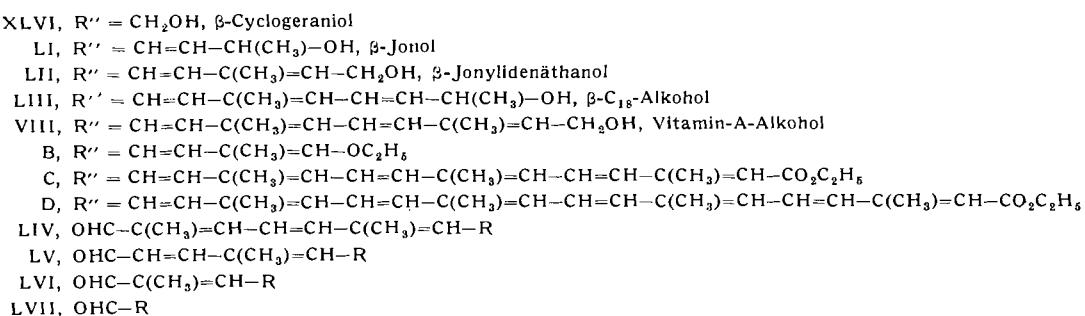
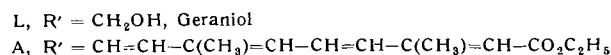


Tabelle 5. Darstellung von Verbindungen der Vitamin-A-Reihe durch Umsetzung ungesättigter Alkohole mit Triphenylphosphin und Oxooverbindungen

Wir haben eine große Zahl von Protonendonatoren und -acceptoren geprüft. Brauchbar sind u.a.: Halogenwasserstoffsäuren, Sauerstoffsäuren des Schwefels, organische Sulfonsäuren und Phosphorsäuren als Protonendonatoren, metallorganische Verbindungen, Alkali- und Erdalkalihydroxyde, -alkoholate und -amide, Ammoniak und Amine als Protonenacceptoren.

Tabelle 5 zeigt einige Umsetzungen mit Triphenylphosphin. Bei geeigneter Reaktionsführung hindert das aus der Umsetzung des Alkohols entstehende Wasser den Ablauf der Synthese nicht<sup>24)</sup>.

### Sterische Verhältnisse

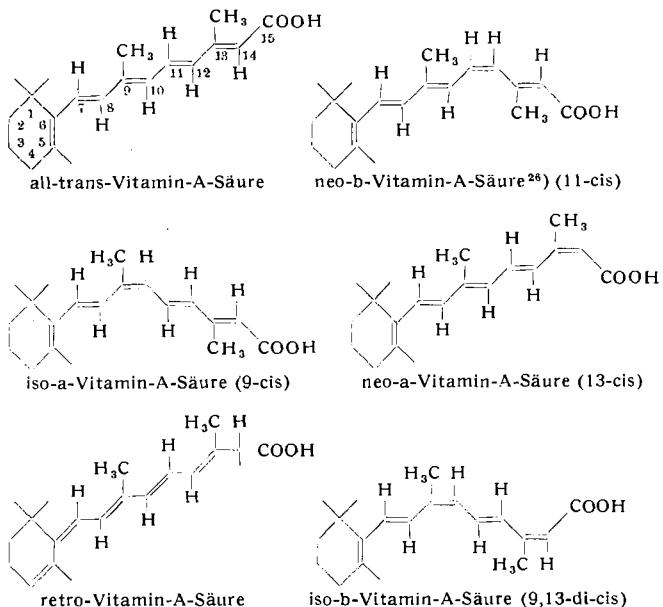
Nach Abschluß dieser Versuche überblickten wir ein großes und, wie es zunächst schien, fast lückenloses Versuchsmaterial. Der Aufbau nach dem Schema C<sub>13</sub> + C<sub>7</sub> hatte mit Abstand die besten Ausbeuten geliefert. Wenn uns das Ergebnis dennoch nicht voll befriedigte, so lag das daran, daß gerade dieser Syntheseweg sterisch nicht eindeutig verläuft und überwiegend 9-cis-Verbindungen der Vitamin-A-Reihe erhalten werden. Wir hatten dieser Tatsache zunächst nur geringe Beachtung geschenkt, da es als Regel galt, daß sich alle cis-Verbindungen der Vitamin-A-Reihe mehr oder minder leicht in die all-trans-Verbindungen umlagern lassen. Wir mußten uns später durch das Experiment überzeugen lassen, daß diese Annahme nicht stichhaltig ist. Während wir noch mit den zeitraubenden und nur langsam vorangehenden Arbeiten zur Isomerisierung unserer nach dem Schema C<sub>13</sub> + C<sub>7</sub> erhaltenen Verbindungen der Vitamin-A-Reihe beschäftigt waren, erschien eine Veröffentlichung von C. D. Robeson und Mitarbeitern<sup>25)</sup>, der die gleiche Problemstellung zugrundelag

<sup>24)</sup> H. Pommer u. W. Sarnecki, DBP 1035647 (1957), 1068709 (1958), 1068710 (1958), BASF.

<sup>25)</sup> C. D. Robeson, J. D. Cawley, L. Weisler, M. H. Stern, C. C. Edinger u. A. J. Chechak, J. Amer. chem. Soc. 77, 4111 [1955].

und deren Ergebnisse sich mit denen unserer Isomerisierungsuntersuchungen deckten.

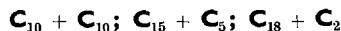
Das folgende Schema gibt einen Überblick der von C. D. Robeson<sup>25)</sup> und uns isolierten Stereoisomeren der Vitamin-A-Säure<sup>26)</sup>.



Die 13-cis-Vitamin-A-Säure läßt sich mit Jod, Wärme oder Licht leicht in all-trans-Vitamin-A-Säure überführen. Die 9,13-Di-cis-Vitamin-A-Säure geht bei der Isomerisierung quantitativ in 9-cis-Vitamin-A-Säure über, die der

<sup>26)</sup> Die 11-cis-Vitamin-A-Säure wird von C. D. Robeson u. Mitarb.<sup>26)</sup> nicht beschrieben. Auch wir konnten sie nicht erhalten, da sie sich der Isolierung durch Isomerisierung zu all-trans-Vitamin-A-Säure entzog. Bekannt sind jedoch 11-cis-Vitamin-A-Aldehyd und 11-cis-Vitamin-A (W. Oroshnik, P. K. Brown, R. Hubbard u. G. Wald, Proc. nat. Acad. Sci. USA 42, 578 [1956]).

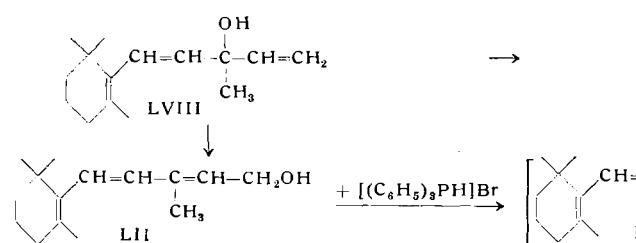
Isomerisierung widersteht und sich bei energischer Behandlung mit isomerisierenden Mitteln in retro-Vitamin-A-Säure umwandelt. Für die Isomerisierung der retro-Vitamin-A-Säure haben zwar *H. O. Huisman* und Mitarbeiter<sup>27)</sup> ein Verfahren gefunden, doch war dieser Weg für uns experimentell wenig verlockend. Nach langem Bemühen konnten wir 9-cis-Vitamin-A-Säure mit Brom in einem inerten Lösungsmittel in all-trans-Vitamin-A-Säure umlagern. Die Ausbeute beträgt aber nur etwa 60%, der Rest ist retro-Vitamin-A-Säure. Es sei vermerkt, daß auch 9-cis-Vitamin-A-Alkohol und seine Ester, 9-cis-Axerophthen und etwas weniger auch der 9-cis-Vitamin-A-Aldehyd die gleichen Schwierigkeiten bei der Umlagerung in die all-trans-Form zeigen, während sich die übrigen geometrischen Formen relativ leicht isomerisieren lassen.



Da durch die notwendige Isomerisierungsstufe die nach dem Schema  $\mathbf{C}_{13} + \mathbf{C}_7$  erhältliche höhere Ausbeute gegenüber den anderen Synthesewegen nicht mehr ins Gewicht fällt, haben wir unser Augenmerk auf den sterischen Ablauf der nach  $\mathbf{C}_{10} + \mathbf{C}_{10}$ ,  $\mathbf{C}_{15} + \mathbf{C}_5$  sowie  $\mathbf{C}_{18} + \mathbf{C}_2$  erhältlichen Verbindungen der Vitamin-A-Reihe gerichtet. Für das Schema  $\mathbf{C}_{10} + \mathbf{C}_{10}$  fanden wir, daß die Verknüpfung, wie nicht anders zu erwarten, stets zu trans-Verbindungen führt. Da die von uns verwendeten  $\mathbf{C}_{10}$ -Oxo-Verbindungen bereits all-trans-Konfiguration hatten, erhielten wir auf diesem Weg stets auch all-trans-Vitamin-A-Verbindungen.

Die Verknüpfungen  $\mathbf{C}_{15} + \mathbf{C}_5$  sowie  $\mathbf{C}_{18} + \mathbf{C}_2$  führen zwar überwiegend zu trans-Produkten, doch werden auch beträchtliche Mengen der cis-Verbindungen gebildet, die aber relativ leicht in die all-trans-Verbindungen überführt werden können, vorausgesetzt, daß die  $\mathbf{C}_{15}$ - bzw.  $\mathbf{C}_{18}$ -Komponente frei vom 9-cis-Isomer ist.

Aus stereochemischen Gründen ist also der Aufbauweg  $\mathbf{C}_{10} + \mathbf{C}_{10}$  vorzuziehen. Die Synthese der  $\mathbf{C}_{10}$ -Oxo-Verbindung erfordert größeren Aufwand, ist aber technisch leicht zu bewältigen<sup>11)</sup>. Die andere  $\mathbf{C}_{10}$ -Komponente, das  $\beta$ -Cyclogeraniol, ist leicht aus  $\beta$ -Cyclocitral herzustellen. Für die selektive Hydrierung der Aldehydgruppe im  $\beta$ -Cyclocitral entwickelten wir einen Platinoxyd-Katalysator, der die Ringdoppelbindung unangegriffen läßt und  $\beta$ -Cyclogeraniol aus  $\beta$ -Cyclocitral in über 90% Ausbeute herzustellen erlaubt.

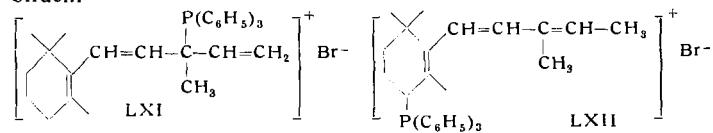


Dagegen sind die für das Schema  $\mathbf{C}_{15} + \mathbf{C}_5$  benötigten Stoffe mit 15 C-Atomen (all-trans-Jonylidenäthanol oder all-trans- $\beta$ -Jonylidenacetalddehyd) sowie die für  $\mathbf{C}_{18} + \mathbf{C}_2$  erforderlichen  $\mathbf{C}_{18}$ -Verbindungen nur nach vielstufigen, technisch nicht immer leicht realisierbaren Verfahren herstellbar<sup>1)</sup>. Die  $\mathbf{C}_5$ - und  $\mathbf{C}_2$ -Oxo-Komponenten<sup>7)</sup> sind einfach zugänglich. Wir entschlossen uns daher, das Vinyl- $\beta$ -jonol (LVIII), das mit dem  $\beta$ -Jonylidenäthanol isomer ist, in unsere Untersuchungen einzubeziehen.

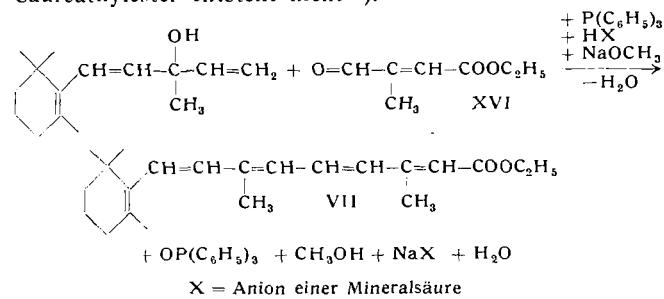
Aus unseren Arbeiten über die Anlagerung von Triphenylphosphoniumbromid an ungesättigte Verbindungen war

uns bekannt, daß die Anlagerung an den  $\mathbf{C}_{15}$ -Retrokohlenwasserstoff LX, das 5-[2'.6'.6'-Trimethylcyclohexen-(2')-yliden-(1')]-3-methylpentadien-(1,3), einsinnig verläuft. Daher war anzunehmen, daß auch das Vinyl- $\beta$ -jonol beim Behandeln mit Triphenylphosphoniumbromid entweder zunächst in den Kohlenwasserstoff LX übergehen und dann unter 1,8-Addition das gewünschte ( $\beta$ -Jonylidenäthyl)-triphenylphosphoniumbromid (LX) bilden würde, oder daß unter Allylverschiebung zunächst  $\beta$ -Jonylidenäthanol und daraus LX entstehen würde.

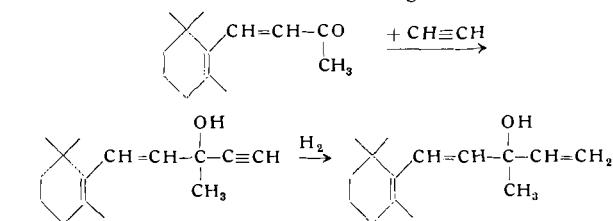
Das Experiment bestätigte unsere Überlegungen. Aus Vinyl- $\beta$ -jonol, einem Triarylphosphin und einem Protonendonator erhält man die entsprechenden Phosphoniumsalze in Ausbeuten von 60 bis 80%<sup>28)</sup>. Als Nebenprodukt können etwa 15 bis 20% des „tertiären“ Phosphoniumsalzes (LXI) auftreten, während Produkte mit einer C-P-Verknüpfung am Trimethylcyclohexen-Ring, z.B. LXII, nicht beobachtet wurden. Wir glauben, daß tatsächlich beide vorstehend postulierten Reaktionen nebeneinander ablaufen. Von besonderer Bedeutung ist, daß sich 9-cis-Verbindungen nicht bilden.



Setzt man Vinyl- $\beta$ -jonol (LVIII) mit Triphenylphosphin und einer Mineralsäure um und kondensiert das Produkt mit  $\beta$ -Formylcrotonsäure-äthylester (XVI) in Gegenwart von Natriummethylat in Methanol, so wird der Vitamin-A-Säureäthylester (VII) mit einer Ausbeute von etwa 75% erhalten. Diese Verknüpfung nach dem Schema  $\mathbf{C}_{15} + \mathbf{C}_5$  ergibt zu über 50% ein trans-Produkt. 9-cis-Vitamin-A-Säureäthylester entsteht nicht<sup>29)</sup>.



Vinyl- $\beta$ -jonol ist aus  $\beta$ -Jonalon durch Äthinylierung und partielle Hydrierung der Acetylen-Verbindung zugänglich<sup>30)</sup>. Das Verfahren konnte von *H. Pasedach* und *M. Seefelder*<sup>31)</sup> zu einem praktisch quantitativ verlaufenden Prozeß ausgearbeitet werden.

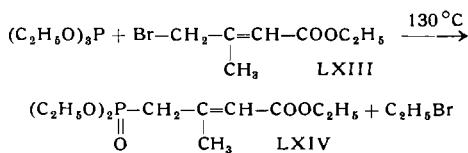


- <sup>28)</sup> W. Sarnecki u. H. Pommer, DBP 1060386 (1957), BASF.  
<sup>29)</sup> H. Pommer u. W. Sarnecki, DBP 1059900 (1957), 1068702 (1958), 1070173 (1958), BASF.  
<sup>30)</sup> W. Oroshnik, G. Karmas u. A. Melbane, J. Amer. chem. Soc. 74, 300 [1952].  
<sup>31)</sup> H. Pasedach u. M. Seefelder, DBP 1081883 (1958), Franz. Pat. 1190949 (1958), Belg. Pat. 564339 (1957), BASF.

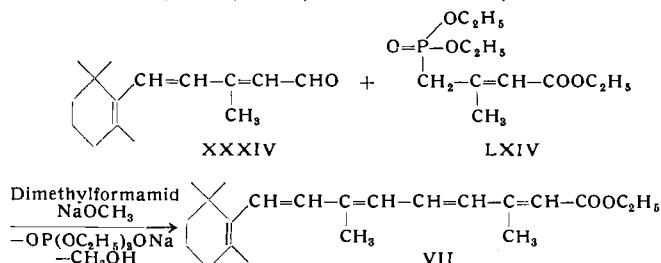
<sup>27)</sup> H. O. Huisman, A. Smit, P. H. van Leeuwen u. J. H. van Rij, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 75, 977 [1956].

## Andere Reagentien

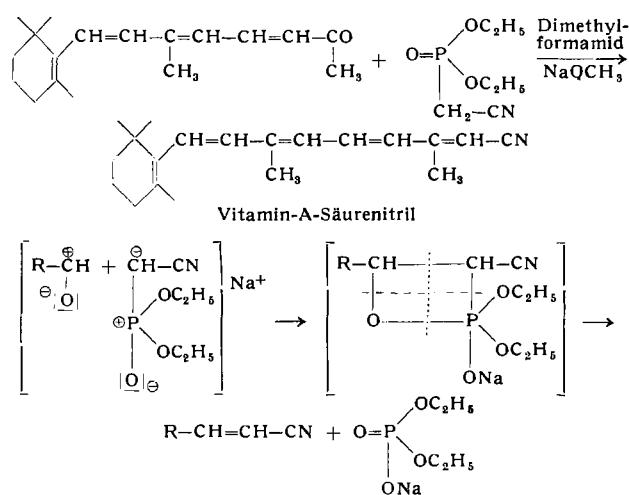
Wir versuchten auch, das *Wittig*-Reagens Triphenylphosphin u. a. durch Verbindungen zu ersetzen, die 1, 2 oder 3 Sauerstoff- oder Stickstoffatome am Phosphor oder statt Phosphor z. B. Schwefel, Arsen oder Antimon enthalten. Auch aliphatische und aliphatisch-aromatische Phosphine haben wir eingesetzt. Inzwischen haben *L. Horner*, *H. Hoffmann* und *H. G. Wippel*<sup>32)</sup> Olefinierungsreaktionen mit Diphenylphosphinoxyden und Phosphonaten beschrieben. *G. Wittig* und *R. Polster*<sup>33)</sup> fanden, daß bei der Umsetzung von Triphenoxyphosphin mit Methyljodid bei hoher Temperatur und Behandlung des rohen Produktes mit Natriumphenolat in Gegenwart von Benzophenon 1,1-Diphenyläthylene gebildet wird. Da über unsere gemeinsam mit *W. Stilz* unternommenen Versuche an anderer Stelle berichtet werden wird, sei hier nur auf zwei besonders glatt und mit guter Ausbeute verlaufende Umsetzungen in der Vitamin-A-Reihe verwiesen.



$\gamma$ -Brom- $\beta$ -methyl-crotonsäureäthylester (LXIII) setzt sich beim Erhitzen mit Triäthylphosphit zum Phosphonsäureester (LXIV) um (Arbusow-Reaktion).



Kondensiert man diesen Phosphonsäureester in Dimethylformamid in Gegenwart von Natriummethylat mit  $\beta$ -Jonyliden-acetaldehyd (XXXIV), so erhält man mit guten Ausbeuten Vitamin-A-Säuremethylester (VII).



<sup>32)</sup> *L. Horner, H. Hoffmann u. H. G. Wippel*, Chem. Ber. 91, 61 [1958]; vgl. auch *L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel u. G. Klahre*, Chem. Ber. 92, 2499 [1959].

<sup>33)</sup> *G. Wittig*, Privatmitteilung (1957).

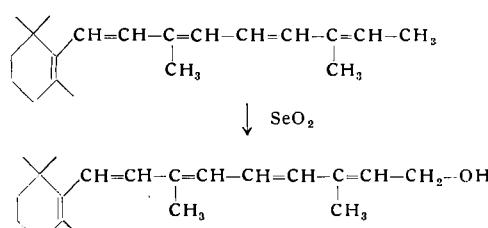
Ebenso entsteht aus  $\beta$ -Jonon bzw. aus  $\beta$ -C<sub>18</sub>-Keton und Cyanäthylphosphonsäure-diäthylester mit über 80% Ausbeute  $\beta$ -Jonylidenacetonitril bzw. Vitamin-A-Säurenitril. Der Reaktionsverlauf kann ebenfalls mit einem Vierring-Mechanismus erklärt werden.

## Reduktion der Carboxyl-Gruppe

Für die Reduktion der Carboxyl-Gruppe zum primären Alkohol sind einige Verfahren bekannt. In der Reihe der  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Carbonsäuren und ihren Estern versagen fast alle bekannten Methoden und nur das Lithiumaluminimumhydrid<sup>34)</sup> sowie neuerdings Aluminiumdialkyhydride<sup>35)</sup> liefern brauchbare Ergebnisse.

Um zum Vitamin-A-Alkohol zu gelangen, mußten wir entweder den Vitamin-A-Säureester oder die eingangs beschriebenen Oxocarbonsäureester reduzieren. Für eine technische Synthese stellte sich die Aufgabe, ein Reduktionsmittel zu finden, das die Überführung einer Carboxyl-Gruppe in die  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ -Gruppe mit praktisch quantitativer Ausbeute, in einem hochsiedenden Lösungsmittel, möglichst einem nicht zur Peroxydbildung neigenden Kohlenwasserstoff und explosionssicher gestattet. Lithiumaluminimumhydrid erfüllt diese Forderungen nicht. In Zusammenarbeit mit *G. Hamprecht* und *M. Schwarzmann*<sup>36)</sup> wurden Reduktionsmittel entwickelt, die diesen Anforderungen entsprechen. Für die Reduktion des Vitamin-A-Säureesters fanden wir im Natrium-aluminium-äthyl-äthoxydihydrid,  $\text{Na}[\text{AlH}_2(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{OC}_2\text{H}_5)]$ , für die Reduktion der acetalisierten Oxocarbonsäureester im Natrium-aluminium-diäthoxydihydrid,  $\text{Na}[\text{AlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_5)_2]$ , Reduktionsmittel, die relativ ungefährlich zu handhaben sind, sich an der Luft und bei Berührung mit Wasser nicht entzünden und in Kohlenwasserstoffen, wie Hexan, Heptan oder Octan, umgesetzt werden können. Die Reduktion von Vitamin-A-Säureäthylester in n-Octan mit  $\text{Na}[\text{AlH}_2(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{OC}_2\text{H}_5)]$  verläuft mit etwa 95% Ausbeute.

Es gelang uns auch, Axerophthen durch Oxydation mit Selendioxyd in Vitamin-A-Alkohol zu überführen<sup>37)</sup>. Da Axerophthen sehr einfach zugänglich ist, ist dieses Ergebnis auch technisch interessant.



An den Arbeiten waren außer dem Verfasser und seinem Mitarbeiter, *W. Sarnecki*, eine Reihe von Chemikern, Physikern und Ingenieuren beteiligt, von denen nur *W. Arend*, *E. Hartwig*, *P. Haug*, *W. Stilz*, *W. Reif* und *W. Rühle* genannt seien.

Eingegangen am 31. August 1960 [A 82]

<sup>34)</sup> *R. H. De Wolfe u. W. G. Young*, Chem. Reviews 56, 753 [1956].  
<sup>35)</sup> *H. O. Huisman*, Belg. Pat. 550988 (1956), N. V. Philips Gloeilampenfabrieken.

<sup>36)</sup> *W. Sarnecki, M. Schwarzmann, H. Pommer, G. Hamprecht u. G. Hummel*, Belg. Pat. 583531 (1959), BASF.

<sup>37)</sup> *H. Pommer*, DBP 1026307 (1956), BASF.