

ölige Rückstand i. Hochvak. destilliert. Ausb. 2.5 g (80% d. Th.) vom Sdp.<sub>0.02</sub> 152–153°; farbloses, geruchloses, zähes Öl, das nach kurzem Stehenlassen erstarrt. Aus Äthanol farblose Blättchen vom Schmp. 87–87.5° (Lit.<sup>9)</sup>: 87.5–88°).

a) flüssige Substanz:

$C_{18}H_{18}$  (234.3) Ber. C 92.26 H 7.74 Gef. C 92.21 H 7.73

b) feste Substanz:

$C_{18}H_{18}$  (234.3) Ber. C 92.26 H 7.74 Gef. C 92.19 H 7.51

EMIL BUCHTA und FRANZ ANDREE<sup>1)</sup>

Eine Totalsynthese des „*all*“-*trans*-Crocetin-dimethylesters<sup>2)</sup>

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen

(Eingegangen am 26. Februar 1960)

Der „*all*“-*trans*-Crocetin-dimethylester entsteht durch eine Wittig-Reaktion aus „*all*“-*trans*-2,7-Dimethyl-octatrien-(2.4.6)-dial-(1.8) und 2 Moll.  $\gamma$ -Brom-tiglinsäure-methylester. Mit  $\gamma$ -Brom-crotonsäure-methylester wird in analoger Reaktion das entsprechende 2,2'-Desdimethyl-crocetin-Derivat erhalten.

Die Konstitutionsaufklärung des Crocetins, welches in Form des Digentibioseesters Crocin<sup>3)</sup> im Safran vorkommt, wurde von P. KARRER und Mitarbb.<sup>4)</sup> in den Jahren 1927–1933 durchgeführt, und sie fand ihre Bestätigung u. a. in einer Synthese des Perhydrocrocetins<sup>5)</sup>. Im Jahre 1953 gelang H. H. INHOFFEN und Mitarbb.<sup>6)</sup> die erste Totalsynthese des „*all*“-*trans*-Crocetin-dimethylesters (VIa), nachdem bereits R. AHMAD und B. C. L. WEEDON<sup>7)</sup> über Versuche mit dem gleichen Ziele berichtet hatten. Vier Jahre später folgten weitere Synthesen verschiedener „*all*“-*trans*-Crocetinester durch O. ISLER und Mitarbb.<sup>8)</sup>. Außerdem beschrieben R. AHMAD und B. C. L. WEEDON<sup>7)</sup> eine Synthese des „*all*“-*trans*-2,2'-Desdimethyl-crocetin-dimethylesters (VIb).

Im folgenden berichten wir über eine neue Totalsynthese des „*all*“-*trans*-Crocetin-dimethylesters (VIa) und seines 2,2'-Desdimethyl-Derivates (VIb).

<sup>1)</sup> Teil der Dissertat. F. ANDREE, Univ. Erlangen 1959 (experimentell abgeschlossen im November 1958).

<sup>2)</sup> Vorläufige Mitteil.: E. BUCHTA und F. ANDREE, Naturwissenschaften 46, 74 [1959].

<sup>3)</sup> P. KARRER und K. MIKI, Helv. chim. Acta 12, 985 [1929]; P. KARRER und H. SALOMON, Helv. chim. Acta 16, 643 [1933].

<sup>4)</sup> P. KARRER und H. SALOMON, Helv. chim. Acta 11, 513 [1928]; ebenda 11, 711 [1928]; P. KARRER, F. BENZ, R. MORF, H. RAUDNITZ, M. STOLL und T. TAKAHASHI, Helv. chim. Acta 15, 1218, 1399 [1932]; vgl. auch R. KUHN und F. L'ORSA, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 1732 [1931].

<sup>5)</sup> P. KARRER, F. BENZ und M. STOLL, Helv. chim. Acta 16, 297 [1933]; vgl. dazu P. KARRER, F. BENZ, R. MORF, H. RAUDNITZ, M. STOLL und T. TAKAHASHI, Helv. chim. Acta 15, 1412 [1932].

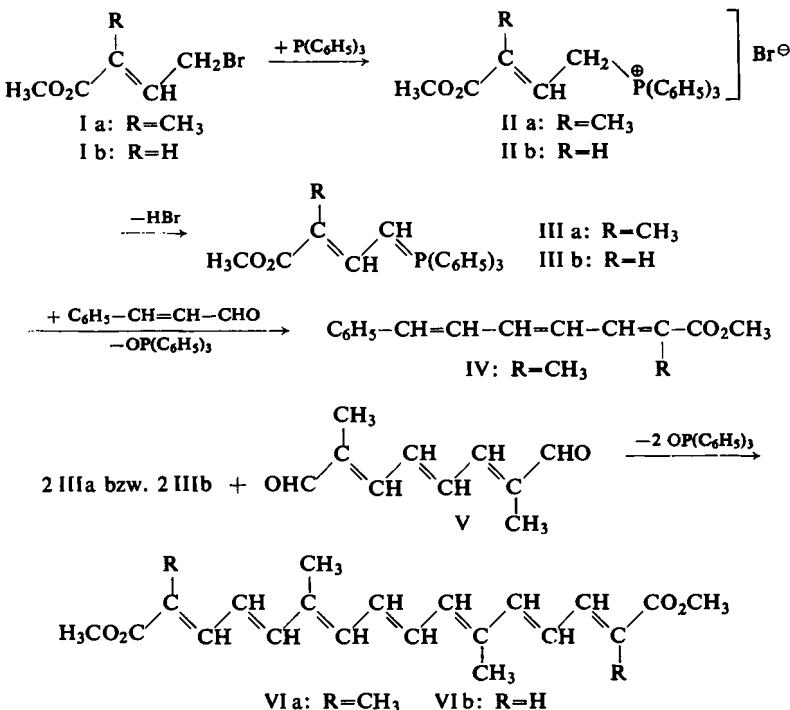
<sup>6)</sup> H. H. INHOFFEN, O. ISLER, G. VON DER BEY, G. RASPÉ, P. ZELLER und R. AHRENS, Liebigs Ann. Chem. 580, 7 [1953].

<sup>7)</sup> J. chem. Soc. [London] 1953, 3299.

<sup>8)</sup> O. ISLER, H. GUTMANN, M. MONTAVON, R. RÜEGG, G. RYSER und P. ZELLER, Helv. chim. Acta 40, 1242 [1957].

In der vor einiger Zeit veröffentlichten Arbeit von E. BUCHTA und H. SCHLESINGER<sup>9)</sup> über eine Synthese des Perhydrocrocetins ist auch eine relativ einfache, nach dem Aufbauprinzip  $C_3 + C_4 + C_3 = C_{10}$  erfolgende Darstellung des „all“-trans-2,7-Dimethyl-octatrien-(2,4,6)-dials-(1,8) (V) beschrieben und auf seine Verwendung als  $C_{10}$ -Mittelstück für symmetrisch von der Molekülmitte aus erfolgende Synthesen von Carotinoiden hingewiesen. Davon ausgehend benötigten wir demnach zum Aufbau von VIa und VIb, gemäß den Aufbauschemen  $C_5 + C_{10} + C_5 = C_{20}$  und  $C_4 + C_{10} + C_4 = C_{18}$  ein  $C_5$ - und ein  $C_4$ -Seitenstück.

H. H. INHOFFEN und Mitarbb.<sup>6)</sup> berichteten vor 7 Jahren über den  $\gamma$ -Brom-tiglinsäure-methylester und seine Umsetzung mit dem 2,7-Dimethyl-octadien-(2,6)-in-(4)-dial-(1,8) zum 8,8'-Dehydrocrocetin-dimethylester. Die Schwierigkeit dieser Synthese bestand in der Reformatsky-Reaktion und der anschließenden Wasserabspaltung. Die Autoren konnten spektroskopisch nachweisen, daß im Rohprodukt der 8,8'-Dehydroester nur zu etwa 1% vorhanden war.



Zur Synthese von VIa bzw. VIb verwendeten wir die WITTIG-Reaktion<sup>10)</sup>. Die dafür benötigte  $C_5$ -Ylen-Komponente erhielten wir aus dem  $\gamma$ -Brom-tiglinsäure-methylester (Ia) durch Umsetzung mit Triphenylphosphin zum [3-Carbomethoxy-butene-(2)-yl-(1)]-triphenylphosphoniumbromid (IIa) und anschließende Bromwasserstoff-Abspal-

9) Liebigs Ann. Chem. 598, 1 [1956].

10) G. WITTIG und U. SCHÖLLKOPF, Chem. Ber. 87, 1318 [1954]; vgl. auch G. WITTIG und G. GEISSLER, Liebigs Ann. Chem. 580, 44 [1953]; G. WITTIG, Experientia [Basel] 12, 47 [1956].

tung<sup>8)</sup> zu IIIa. Zum C<sub>4</sub>-Seitenstück IIb<sup>11)</sup> kamen wir auf analogem Weg, ausgehend von  $\gamma$ -Brom-crotonsäure-methylester (Ib) über das Phosphoniumbromid IIb<sup>11)</sup>.

Zum Studium der Wittig-Reaktion setzten wir IIIa zunächst mit Zimtaldehyd um, wobei unter Austritt von Triphenylphosphinoxid der 1-Methyl-6-phenyl-hexatrien-(1.3.5)-carbonsäure-(1)-methylester (IV)<sup>2)</sup> in 60-proz. Ausbeute entstand. Daraufhin übertrugen wir die Reaktion auf das „*all*“-*trans*-C<sub>10</sub>-Trien-dial V und konnten ohne Schwierigkeiten durch beidseitige Kondensation mit 2 Moll. IIIa bzw. IIIb in 84-proz. Ausbeute den „*all*“-*trans*-Crocin-dimethylester (VIa) bzw. in 79-proz. Ausbeute den „*all*“-*trans*-2.2'-Desdimethyl-crocin-dimethylester (VIb) gewinnen. Wir hatten bei der Umsetzung isomerisierende Einflüsse nicht ausgeschaltet, und so liegen die Diester VIa und VIb in ihrer „*all*“-*trans*-Form vor als der stabilsten aller möglichen Isomeren.

Herrn Direktor Dr. A. STEINHOFER, Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG, Ludwigshafen a. Rh., sowie der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und der VAN'T HOFF-STIFTUNG danken wir aufrichtig für die Unterstützung der Arbeit. Weiterhin gilt unser Dank dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für ein F. Andree gewährtes Stipendium.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE<sup>12)</sup>

*(3-Carbomethoxy-butene-(2)-yl-(1))-triphenylphosphoniumbromid (IIa):* Einer Lösung von 111.2 g *Triphenylphosphin* in 480 ccm absol. Benzol läßt man unter heftigem Rühren 77.2 g frisch dest.  $\gamma$ -Brom-tiglinsäure-methylester (Ia) (Sdp.<sub>10</sub> 90–94°)<sup>6)</sup> innerhalb von 1½ Std. langsam zutropfen, wobei die Temperatur im Inneren der Lösung auf 35–40° steigt und IIa zunächst ölig ausfällt. Man hält noch 24 Std. unter kräftigem Rühren bei Raumtemperatur — keinesfalls höhere Temperatur! —, wobei das ölige Salz feinkristallin wird, so daß es sich anschließend relativ leicht absaugen läßt. Es wird mit Benzol und Petroläther nachgewaschen und bei 60–80°/12 Torr 2 Std. unter öfterem Umschütteln getrocknet. Rohausb. 176 g (96.5 % d. Th.) IIa; Rohschmp. 180° (Zers.). Zur Reinigung wird portionsweise aus Wasser oder aus Acetonitril/Essigester (1:2) auf der elektr. Heizplatte umkristallisiert, um größere Verluste infolge zu langen Erhitzens zu vermeiden. Dazu löst man etwa 44 g rohes IIa in 50 ccm wasserfreiem, dest. Acetonitril in der Siedehitze auf, filtriert und versetzt die noch heiße Lösung mit 100 ccm kochendem Essigester. Durch kurzes Reiben mit dem Glasstab setzt die Kristallisation bereits in der heißen Lösung ein. Nach dem Abkühlen und Stehenlassen über Nacht im Kühlenschrank saugt man die farblosen, feinen Kristalle ab, wäscht mit wenig Acetonitril/Essigester (1:2) nach und trocknet 1 Stde. bei 80°/12 Torr unter wiederholtem Umschütteln. Durch Einengen der Mutterlaugen i. Vak. kristallisiert noch weiteres Salz aus. Gesamtausb. 140–150 g (77–82 % d. Th.) reines IIa; Schmp. 183° (Zers.). Für die Bromwasserstoff-Abspaltung ist das Salz rein genug.

Aus der Mutterlauge der Reaktionslösung wird das Benzol auf dem Wasserbad bei 40° i. Vak. abdestilliert und der geringe, schmierige Rückstand aus Acetonitril/Benzol (1:4) umkristallisiert. Man erhält noch 1.1 g IIa vom Schmp. 183°.

Zur Analyse wird ein kleiner Teil nochmals aus wenig heißem Wasser 2 mal umkristallisiert und 1 Stde. bei 100°/12 Torr getrocknet. Schmp. 187–187.5° (Zers. zu einer schwach gelben Flüssigkeit). Für die CH-Bestimmung wird die mit V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> vermischt Substanz verbrannt.

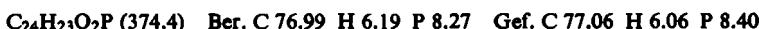
C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>BrO<sub>2</sub>P (455.3) Ber. C 63.31 H 5.32 Br 17.55 P 6.80  
Gef. C 63.50 H 5.41 Br 17.50 P 6.41

<sup>11)</sup> E. BUCHTA und F. ANDREE, Chem. Ber. 92, 3111 [1959].

<sup>12)</sup> Alle Schmpp. sind unkorrigiert.

*[3-Carbomethoxy-but-en-(2)-yliden-(1)]-triphenylphosphoran (IIIa):* 45.5 g reines IIa (Schmp. 183°) werden in 2 l kaltem Wasser unter Röhren gelöst. Danach läßt man unter heftigem Rühren im Laufe von 1 Stde. eine Lösung von 4 g Natriumhydroxyd in 200 ccm Wasser langsam zutropfen, wobei sich IIIa in gelben Flocken ausscheidet; es wird sofort abgesaugt und mit reichlichen Mengen Wasser gewaschen. Das Produkt kann jedoch nicht völlig alkalifrei gewaschen werden. Es wird auf der Nutsche abgepreßt und im Vakuum-exsikkator bei 20°/12 Torr 1–2 Tage auf Ton über Silikagel getrocknet. Rohausb. 33 g (88.3 % d. Th.) gelbes, pulvriges IIIa, das nach vorherigem Sintern (145°) bei 165° schmilzt. Die letzten Spuren Wasser werden durch 3 stdg. Trocknen bei 25–35°/0.005 Torr – unter öfterem Umschütteln – über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> entfernt. Das gelbe IIIa beginnt nun unter Rotfärbung bei 150° zu sintern und schmilzt in einem Bereich von 157–167° zu einer intensiv rot gefärbten, viskosen Flüssigkeit. Das Umkristallisieren aus trockenem Essigester geschieht in kleinen Portionen auf der elektr. Heizplatte – nicht auf dem siedenden Wasserbad! –, um die durch längeres Erhitzen und durch den Wasserdampf einsetzende Hydrolyse zu dem unerwünschten Triphenylphosphinoxid vollkommen auszuschließen. Beim Anreiben der filtrierten, heißen, roten Essigesterlösung kristallisiert IIIa während des Abkühlens in schönen chromgelben Blättchen aus. Nach einigem Stehenlassen in der Kälte saugt man ab und wäscht mit kaltem Essigester nach. Durch Einengen der Mutterlauge i. Vak. kann noch weitere Substanz erhalten werden. Es wird 1 Stde. bei 100°/12 Torr getrocknet. Ausb. 25 g (67% d. Th.) IIIa; Schmp. (nach vorherigem Sintern bei 161° unter Rotfärbung) 165–170° zu einer tiefroten, viskosen, klaren Flüssigkeit.

Zur Analyse wird nochmals aus heißem, wasserfreiem Essigester umkristallisiert und 1 Stde. bei 100°/12 Torr getrocknet. Schmp. 170° (nach Sintern bei 161°). Für die CH-Bestimmung wird die mit V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> vermischte Substanz verbrannt.



An der Luft erleidet IIIa langsam Hydrolyse, wobei es sich nach Braun verfärbt und verklebt. Im Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> aufbewahrt, ist es dagegen längere Zeit unzersetzt haltbar.

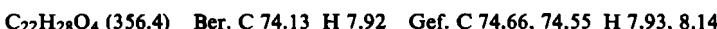
*1-Methyl-6-phenyl-hexatrien-(1.3.5)-carbonsäure-(1)-methylester (IV):* 5.61 g reines IIIa (Schmp. 165–170°) werden in 150 ccm absol. Benzol gelöst und mit 2.2 g frisch dest., schwach gelb gefärbtem Zimtaldehyd (Sdp. 10 119–122°) versetzt. Die rote Lösung wird 6 Stdn. im Ölbad (Badtemp. 130°) in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Während des Kochens hellt sich der Farnton der Lösung langsam auf und wird schwach gelb. Das Benzol wird anschließend auf dem Wasserbad (40°) i. Vak. unter Stickstoff abdestilliert und der gelbe Rückstand in wenig heißem Methanol gelöst und kurz aufgekocht. Beim Abkühlen fällt IV in schwach gelbstichigen Nadeln aus, während das entstandene, in Methanol sehr leicht lösliche Triphenylphosphinoxid in Lösung bleibt. Es wird abgesaugt, mit wenig kaltem Methanol nachgewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausb. 2.4 g (70.2 % d. Th.) schwach gelbstichige Nadeln vom Schmp. 105–107°.

Zur Analyse wird 2 mal aus Methanol umkristallisiert und 30 Min. bei 65°/12 Torr getrocknet. Schmp. 108° (zu einer gelben Flüssigkeit).



*,all'-trans-Crocin-dimethylester (VIa):* Eine Lösung von 0.82 g reinem „all'-trans-2,7-Dimethyl-octatrien-(2.4.6)-diol-(1.8) (V)<sup>9</sup> [Schmp. 162° (aus Benzol)] und 5.61 g frisch hergestelltem, reinem IIIa [Schmp. 165–170° (aus Essigester)] in 50 ccm absol. Benzol wird im Ölbad (Badtemp. 130°) 6 Stdn. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß gekocht, wobei die Lösung tief dunkelrot wird. Bei langsamem Abkühlen kristallisieren über Nacht 0.65 g VIa aus, die abfiltriert, mit Methanol gewaschen und bei 65°/12 Torr getrocknet

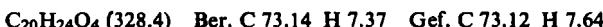
werden; Schmp. 214°. Aus der Mutterlauge wird das Benzol auf dem Wasserbad (40°) i. Vak. unter Stickstoff abdestilliert und der dunkelgefärbte Rückstand mit 30 ccm Methanol ausgekocht, wobei das bei der Reaktion entstandene Triphenylphosphinoxid in Lösung geht. Nach dem Abkühlen wird vom ungelösten Diester VIa abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und getrocknet. Ausb. 0.7 g VIa vom Schmp. 210–211°. Aus der methanol. Mutterlauge scheiden sich über Nacht noch weitere 0.15 g VIa vom Schmp. 208–210° ab. Gesamtausb. 1.5 g (84.2% d. Th.). Es wird aus heißem Benzol umkristallisiert. Die metallisch glänzenden, ziegelroten, rautenförmigen Blättchen, die sich nach Stehenlassen über Nacht ausgeschieden haben, werden bei 100°/12 Torr 1 Stde. getrocknet. Schmp. 214.5–215.5° (tiefrote Flüssigkeit). [Lit.<sup>13)</sup>: 214.7° (unkorr.), entspr. 222.3° (korrig.<sup>a)</sup>; 225–227° (unkorr.<sup>b)</sup>; 215 bis 216° (unkorr.<sup>c)</sup>; 221–222° (korrig.<sup>d)</sup>]. In konz. Schwefelsäure löst sich VIa mit intensiv blauer Farbe.  $\epsilon_{398} = 81300$ ;  $\epsilon_{420} = 129800$ ;  $\epsilon_{447} = 130500$  (in Petroläther, Sdp. 45–55°)<sup>14)</sup>. [Lit.<sup>13)</sup>:  $\epsilon_{399} = 81000$ ;  $\epsilon_{422} = 135300$ ;  $\epsilon_{448} = 139000$  (in Petroläther<sup>a)</sup>;  $\epsilon_{428} = 113000$ ;  $\epsilon_{455} = 106000$  (in Methanol<sup>a)</sup>;  $\epsilon_{415} = 80500$ ;  $\epsilon_{437} = 126000$ ;  $\epsilon_{465} = 120000$  (in Chloroform)<sup>a)</sup>;  $\epsilon_{400} = 83410$ ;  $\epsilon_{422} = 138100$ ;  $\epsilon_{450} = 141900$  (in Petroläther<sup>b)</sup>;  $\epsilon_{400} = 158000$ ;  $\epsilon_{420} = 240000$ ;  $\epsilon_{445.5} = 258000$  (in Hexan)<sup>d)</sup>].



„all“-trans-2,2'-Desdimethyl-crocin-dimethylester (VIb): 0.82 g reines V<sup>9)</sup> [Schmp. 162° (aus Benzol)] und 5.4 g frisch hergestelltes, reines [3-Carbomethoxy-propen-(2)-yilden-(1)]-triphenylphosphoran (IIIb)<sup>11)</sup> (Schmp. 175–179°) werden in 50 ccm absol. Benzol gelöst, und es wird dann wie bei VIa weiter verfahren, wobei sich die Lösung tief rotviolett färbt. Erste Ausb. (aus der benzol. Lösung) 0.6 g VIb vom Schmp. 194°; zweite Ausb. (aus der methanol. Mutterlauge) 0.6 g VIb vom Schmp. 188°; dritte Ausb. (aus der methanol. Mutterlauge) 0.1 g VIb vom Schmp. 185°. Gesamtausb. an Rohprodukt 1.3 g VIb (79.2% d. Th.). Es wird aus heißem Benzol umkristallisiert; die schillernden, blaustichigroten, rautenförmigen Blättchen werden 45 Min. bei 100°/12 Torr getrocknet. Ausb. 1.15 g VIb (70% d. Th.) vom Schmp. 196° (tiefrote Schmelze). [Lit.<sup>7)</sup>: 218–220° (im Mikroschmelzpunktsapparat nach KOFLER bestimmt)].

Die Substanz ist praktisch analysenrein. In konz. Schwefelsäure löst sie sich mit intensiv blauer Farbe, die allmählich nach Rot umschlägt. Der Diester VIb kann auch aus Methanol umkristallisiert werden (Schmp. 196–197°).

$\epsilon_{390.5} = 78200$ ;  $\epsilon_{413} = 134000$ ;  $\epsilon_{439} = 141900$  (in Petroläther, Sdp. 45–55°)<sup>14)</sup>. [Lit.<sup>7)</sup>:  $\epsilon_{427} = 110000$ ;  $\epsilon_{453} = 102000$  (in Chlf.)].



<sup>13)</sup> a) H. H. INHOFFEN, O. ISLER, G. VON DER BEY, G. RASPÉ, P. ZELLER und R. AHRENS, Liebigs Ann. Chem. **580**, 7 [1953].

b) O. ISLER, H. GUTMANN, M. MONTAVON, R. RÜEGG, G. RYSER und P. ZELLER, Helv. chim. Acta **40**, 1242 [1957]; statt der molaren Absorptionskoeffizienten  $\epsilon_\lambda$  sind die Extinktionen  $E_{\lambda 1\text{cm}}^{1\%} = \log I_0/I$  angegeben.

c) P. KARRER und A. HELFENSTEIN, Helv. chim. Acta **13**, 392 [1930]. In dieser Arbeit wird VIa als stabiler Crocetin-dimethylester ( $\gamma$ -Crocetin) bezeichnet. Ferner geben die Verfasser an, daß die Schmelz- bzw. Zersetzungspunkte der verschiedenen Crocetine stark von der Schnelligkeit des Erhitzen abhängig sind. Bei raschem Erhitzen können bis zu 12° höhere Schmpp. gefunden werden.

d) R. KUHN und A. WINTERSTEIN, Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 209, 1733 [1933]; ebenda **67**, 344 [1934].

<sup>14)</sup> Die Absorptionsspektren der Diester VIa und VIb wurden auf einem Spektralphotometer Zeiß-Opton M 4 bzw. M 4 Q im Bereich der drei charakteristischen Absorptionsbanden aufgenommen. Dabei wurden die reinen Substanzen in 2 ccm Chloroform gelöst und mit Petroläther (Sdp. 45–55°) verdünnt.