

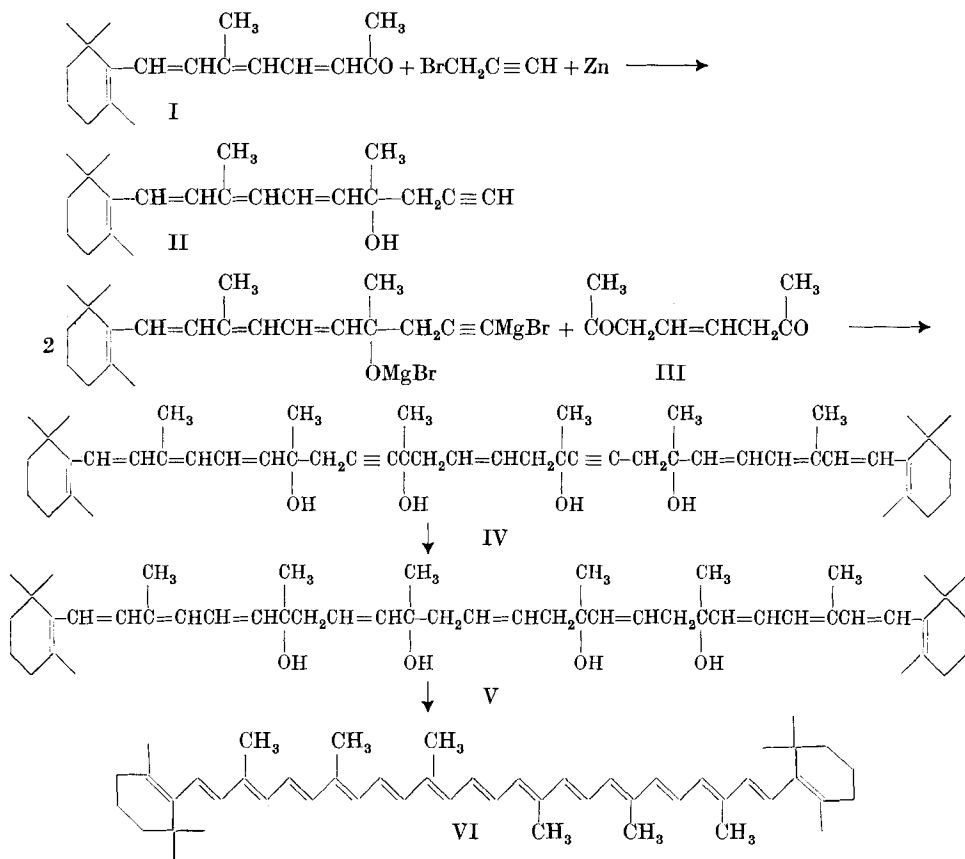
4. Synthesen von Carotinoiden VI.

Synthese eines Homologen des β -Carotins mit 15 konjugierten Doppelbindungen: Decapreno- β -carotin

von P. Karrer und C.H. Eugster.

(17. XI. 50.)

Unsere Synthese des β -Carotins¹⁾ und anderer Carotinoidfarbstoffe²⁾ lässt sich auch zur künstlichen Herstellung von carotinoid-ähnlichen Pigmenten verwenden, die aus mehr als 8 Isoprengruppen bestehen und eine grössere Anzahl konjugierter Kohlenstoff-Doppelbindungen enthalten als die bisher bekannten natürlichen Carotinoide.



¹⁾ Helv. **33**, 1172 (1950); C. r. **230**, 1920 (1950).

²⁾ Helv. **33**, 1349, 1433, 1952 (1950).

Im folgenden berichten wir über einen Farbstoff, den man aus dem C_{18} -Keton I¹⁾ herstellen kann. Dieses Keton haben wir mittels Propargylbromid und Zink in das Acetylderivat II übergeführt (4,8-Dimethyl-10-[1',1',5'-trimethyl-c-hexen-(5')-yl-(6')]-deca-trien-(5,7,9)-in-(1)-ol-(4)) und dessen Dimagnesiumsalz mit Octen-(4)-dion-(2,7) (III) umgesetzt. Dabei erhielt man eine Mischung von Stereoisomeren des Tetraols IV und nach Reduktion der Acetylenbindungen zu Äthylenbindungen das Tetraol V. Durch kurze Einwirkung von Toluolsulfonsäure auf V in siedendem Toluol entstand eine Mischung von Pigmenten, aus der sich durch Chromatographie das trans-Decapreno- β -carotin VI gewinnen liess. Ausbeute ca. 20 mg kristallisierte Verbindung aus 5 g des Tetraols IV.

Der neue Kohlenwasserstoff VI besitzt analogen Bau wie β -Carotin, ist aber aus 10 Isopreneinheiten zusammengesetzt und enthält dementsprechend 15 konjugierte Doppelbindungen. Er hat die Summenformel $C_{50}H_{68}$ und das Molekulargewicht 669. Zu seiner Benennung kann man den Namen des verwandten Carotins mit der Anzahl der Isopreneinheiten, die sich in dem Pigment vorfinden, kombinieren. Die neue Bezeichnung lautet dann: Decaisopreno- β -carotin oder vereinfacht Decapreno- β -carotin. Diese Nomenklatur gibt Aufschluss über die Konstitution und lässt sich sinngemäss auf alle nach der Isoprenregel aufgebauten carotinoid-ähnlichen Pigmente übertragen.

Polyene mit 15 konjugierten Doppelbindungen sind erst zwei bekannt, das Diphenyl-triaconta-pentadecaen²⁾ und das Dehydrolycopin³⁾. Bei beiden hat die sehr geringe Löslichkeit ihre Reinigung erschwert, so dass man beim Diphenyl-polyen nur aus dem spektroskopischen Befund auf seine Existenz schloss.

Decapreno- β -carotin besitzt bessere Löslichkeiten; es löst sich sehr leicht in Schwefelkohlenstoff, gut in Chloroform und Benzol, weniger in Äther und fast gar nicht in Alkohol. Der Farbstoff kristallisiert aus Benzol-Petroläthergemisch in schwarzvioletten Spiessen. Im auffallenden Licht erscheinen die Kristalle fast schwarz. Die Lösung des Farbstoffs in Schwefelkohlenstoff sieht violett aus. Über die Absorptionsspektren des Decapreno- β -carotins in Schwefelkohlenstoff und in Cyclohexan orientiert Figur 1. Die Absorptionskurven entsprechen denjenigen anderer Carotinoidkohlenwasserstoffe. Die Absorptionsmaxima sind folgende:

| | | | | | |
|----------------------|----------------------|-------|-------------|-------|-------------|
| in Cyclohexan: | 328 | 405 | 479 | 509 | 544 m μ |
| | log ϵ 4,515 | 4,254 | 4,973 | 5,109 | 5,023 |
| in CS ₂ : | (515) | 542 | 582 m μ | | |
| | log ϵ 5,029 | 5,159 | 5,063 | | |

¹⁾ P. Karrer, E. Jucker & E. Schick, *Helv.* **29**, 704 (1946); Milas & Harrington, *Am. Soc.* **69**, 2247 (1947).

²⁾ R. Kuhn, *Z. Angew. Ch.* **50**, 703 (1937).

³⁾ P. Karrer & J. Rutschmann, *Helv.* **28**, 793 (1945).

In verschiedenen Lösungsmitteln wurden folgende Schwerpunkte der Absorptionsbanden gemessen (Gitterspektroskop):

| | | | |
|--------------------|-----|-----|------------------------------|
| in CS ₂ | 586 | 544 | 502 m μ |
| in Benzol | 559 | 522 | 488 m μ |
| in Chloroform | 557 | 517 | 487 m μ (etwas unscharf) |
| in Cyclohexan | 546 | 508 | 478 m μ |
| in Alkohol | 542 | 506 | (474) m μ |
| in Petroläther | 536 | 498 | 468 m μ |

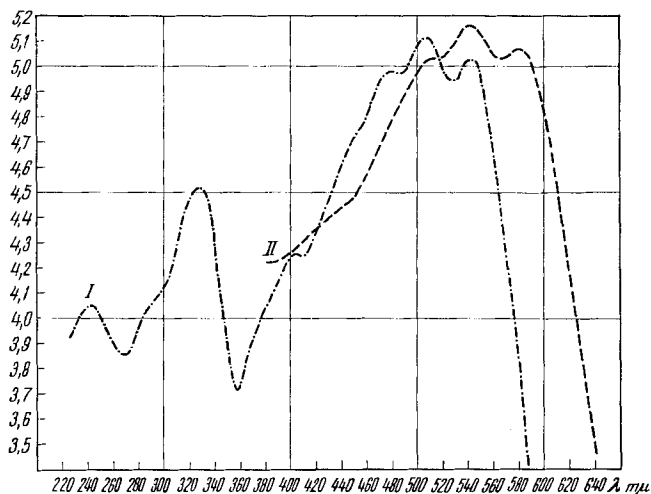


Fig. 1.

Decapreno- β -carotin.

I $c = 6,70 \cdot 10^{-6}$ Mol/l in Cyclohexan.

II $c = 7,45 \cdot 10^{-6}$ Mol/l in Schwefelkohlenstoff.

L. F. Fieser hat kürzlich¹⁾ empirische Formeln aufgestellt, die zur Berechnung der Lage der Absorptionsmaxima bei Carotinoiden dienen sollen. Wenn man nach der auf S. 930 der genannten Abhandlung gegebenen Formel 4 die Lage der mittleren Absorptionsbande des Decapreno- β -carotins für Hexanlösung berechnet, so kommt man auf 478,5 m μ ; der an reinem Decapreno- β -carotin beobachtete Wert ist dagegen 498 m μ . Der grosse Unterschied dieser beiden Zahlen zeigt, wie fragwürdig die Nützlichkeit derartiger empirischer Formeln für die Berechnung von Spektren ist.

Der Schmelzpunkt des Decapreno- β -carotins liegt bei 192° (korr., evakuierte Kapillare). Die Substanz fliesst zu einem roten Tropfen zusammen. Die geschmolzene Verbindung lässt nach dem Auflösen das Dreibandens-Spektrum der Verbindung noch erkennen, doch ist dieses unschärfer und etwas kürzerwellig geworden. Die Beständigkeit des Decapreno- β -carotins ist relativ gross; eine sehr verdünnte Lösung

¹⁾ J. Org. Chem. **15**, 930 (1950).

des Farbstoffs behielt selbst nach tagelanger Berührung mit Luft ihre Farbe und das scharfe Spektrum.

Die *Carr-Price*-Reaktion der Verbindung führt zu einer blauen Lösung, deren Absorptionsspektrum eine ziemlich breite, aber nicht sehr starke Bande mit Schwerpunkt bei ungefähr 578 m μ aufweist.

Zu unserer früheren Abhandlung über die Synthese des Lycopins¹⁾ haben wir nachzutragen, dass sich die Ausbeute an diesem Farbstoff durch Verkürzung der Einwirkungszeit der Toluolsulfosäure auf das Tetraol verbessern liess. Aus 3,1 g des Tetraols VI¹⁾ erhielten wir ca. 14 mg kristallisiertes Lycopin.

Unsere Synthese des β -Carotins²⁾ ist seither von zwei verschiedenen Arbeitskreisen bestätigt worden, von *H. H. Inhoffen* et al.³⁾ sowie von *N. A. Milas* et al.⁴⁾. Den in Aussicht genommenen Gang der Synthese haben wir bereits in einer Mitteilung skizziert, die am 1. Februar 1950 dem Druck übergeben und am 2. Mai veröffentlicht wurde⁵⁾. Das dafür notwendige Octadien-(3,5)-dion-(2,7) war schon 1 Jahr früher beschrieben worden⁶⁾.

Die Arbeit wurde teilweise durch Mittel aus den Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes unterstützt, wofür wir unseren besten Dank aussprechen.

Experimenteller Teil.

1. Umsatz des C₁₈-Ketons mit Propargylbromid. 3 g feinste, aktivierte Zinkwolle wurden in einem Kölbchen mit thiophenfreiem Benzol bedeckt und dieses zur völligen Trocknung bis auf einen kleinen Teil abgedampft. Nun gab man ein Körnchen Jod zu und kochte bis zum Verschwinden der Jodfarbe. Hierauf liess man zum warmen Benzol eine Mischung von 5,1 g C₁₈-Keton und 4 g Propargylbromid in 20 cm³ absolutem Äther zutropfen. Die Reaktion setzte rasch unter Rotfärbung und Aufsieden ein. Sie ist schwach exotherm. Man hielt sie durch Zutropfen des Gemisches in Gang. Nach dem Abklingen der Reaktion erhitzen wir noch 15 Minuten unter Rückfluss. Dann gossen wir das Reaktionsgemisch auf fein zerstoßenes Eis, dem 20 cm³ 2-n. H₂SO₄ zugesetzt worden waren, trennten die Säureschicht ab, wuschen die Ätherlösung mit Wasser und trockneten sie über MgSO₄. Nach ihrer Filtration und nach dem Eindampfen erhielten wir ein dickes, orangerotes Öl. Rohausbeute 5,70 g (97%). Eine Probe, gelöst in Alkohol, gab mit Silbernitratlösung sofort einen gelben Niederschlag. Das Produkt kam sofort zur Weiterverarbeitung, da durch den Überschuss an Zink und Propargylbromid dafür gesorgt wurde, dass kaum mehr unverbrauchtes Keton vorhanden sein konnte.

Zur Analyse haben wir eine Probe aus Petroläther an Al₂O₃ (Aktivität II) chromatographiert. Es entstanden etwa 4 undeutliche Zonen. Sie wurden getrennt eluiert (mit Äther-Methanol). Alle Eluate gaben sofort voluminöse Fällungen mit Silbernitrat. In der untersten Zone war nach Analyse und Farbe der Kohlenwasserstoff angereichert, welcher sich durch teilweise Dehydratisierung des Carbinols II gebildet hatte.

¹⁾ *P. Karrer, C. H. Eugster & E. Tobler*, *Helv.* **33**, 1349 (1950).

²⁾ *P. Karrer & C. H. Eugster*, *Helv.* **33**, 1172 (1950), vom 17. 5. 1950; *C. r.* **230**, 1920 (1950), vorgetragen in der Sitzung der Académie des Sciences am 22. 5. 1950.

³⁾ *A.* **570**, 69 (1950), eingegangen am 1. Juli 1950. Vorläufige Mitteilung *Chemiker-Zeitung* **74**, 309 (1950), eingegangen 6. Juni 1950 (ohne experimentelle Belege).

⁴⁾ *Am. Soc.* **72**, 4844 (1950). Vorläufige Mitteilung, eingegangen am 27. Juli 1950.

⁵⁾ *P. Karrer & C. H. Eugster*, *Helv.* **33**, 443 (1950).

⁶⁾ *P. Karrer, C. H. Eugster & S. Perl*, *Helv.* **32**, 1013 (1949).

Analysen der beiden mittleren Zonen:

| | | | |
|-----------------|-------------|---------|----------|
| | Ber. | C 84,49 | H 10,13% |
| $C_{21}H_{30}O$ | Gef. Zone 2 | „ 84,20 | „ 10,15% |
| (298,45) | „ Zone 3 | „ 84,39 | „ 10,29% |

2. Kondensation mit Octendion. Wir lösten 13,4 g Acetylenverbindung II in 50 cm³ trockenem, reinem Benzol und destillierten einen Teil zur völligen Trocknung ab. Dann setzte man eine Spatelspitze Kupfer(I)-chlorid zu und erhitzte im Bad auf 50°. Hierauf liessen wir so viel von einer ätherischen Äthylmagnesiumbromidlösung unter Rühren zutropfen, bis kein Äthan mehr entwickelt wurde. (Verbrauch etwas weniger als 2 Mol *Grignard*-Lösung.) Wir hielten das Reaktionsgemisch 30 Minuten bei 50° Badtemperatur und tropften dann bei gleicher Temperatur 3,1 g Octendion in 50 cm³ Äther unter gutem Rühren hinzu. Dann wurde die Mischung eine weitere halbe Stunde bei dieser Temperatur belassen und schliesslich auf Eis und verdünnte Schwefelsäure gegossen. Die gewaschenen, getrockneten und filtrierten Ätherauszüge hinterliessen 16,8 g rotes, sehr dickes Öl. Dieses löste man in Äther und chromatographierte die Lösung an Al_2O_3 . Man wusch solange, als der Äther noch gelb abliess und eluierte dann mit einer Mischung von Äther und 25% Methanol weiter. Dabei löste sich eine gelbe Zone ab. Das erste Eluat wog 10,6 g, das zweite, welches das Tetraol IV enthielt, 5,15 g. Letztere Substanz ist eine blassgelbe, pulverisierbare Masse, welche hartnäckig Wasser zurückhält; die Analyse ergab daher einen etwas zu niederen Kohlenstoffgehalt.

$C_{50}H_{72}O_4$ (737,1) Ber. C 81,5 H 9,9% Gef. C 79,9 H 9,9%

3. Hydrierung. Zur weiteren Reinigung löste man das rohe Tetraol IV in Essigester und filtrierte durch eine kleine Noritsäule. 2,25 g der so gereinigten Substanz wurden in 100 cm³ Essigester mit 50 mg Pd/BaSO₄-Katalysator (0,3-proz.) bei Zimmertemperatur hydriert. Die Hydrierung ging langsam vor sich und wurde nach Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff abgebrochen.

Wir filtrierten die dunkelbraune Lösung zur Entfernung des kolloidalen Palladiums durch eine Schicht $Ca(OH)_2$. Das eingedampfte Filtrat gab das Tetraol V als helle, feste Masse.

4. Wasserabspaltung. Die Wasserabspaltung wurde im N₂-Strom, das Eindampfen und Konzentrieren der Lösungen im Vakuum (ohne Kapillare) ausgeführt, um ein Erhitzen möglichst zu vermeiden. Luftberührung wurde durch rasches Arbeiten so gut als möglich vermindert. Alle Kristallisationen, welche mehr als eine Viertelstunde dauerten, wurden in evakuierter Ampulle vorgenommen (Vakuum unter 0,5 mm).

In Vorversuchen wurde festgestellt, dass die Farbstoffausbeute am grössten war bei Zugabe des Wasserabspaltungsmittels in der Kälte und sehr kurzem Erhitzen zum Sieden: Man löste obiges Tetraol in 50 cm³ Toluol und kühlte die Lösung auf Zimmertemperatur ab (250 cm³ Pyrex-Schliffkolben mit seitlichem Ansatz). Daneben wurden 250 mg Toluolsulfonsäure im Vakuum geschmolzen und in 50 cm³ Toluol durch Erwärmen gelöst und dann so weit abgekühlt, bis sich die Toluolsulfonsäure wieder abzuscheiden begann. Jetzt goss man sie in einem Guss zur Tetraol-Lösung und erhitzte bei aufgesetztem Steigrohr mit starkem Brenner über dem Drahtnetz rasch zum Sieden. Nach dem Aufsieden kühlte man sofort mit Wasser und goss die Flüssigkeit in einen Scheidetrichter zu Hydrogencarbonat-Lösung. Nach dem Verdünnen mit dem doppelten Volumen Petroläther entsäuerte man, wusch noch zweimal mit Wasser und zog schliesslich mit 4mal je 50 cm³ 95-proz. Methanol die hypophasischen Anteile aus. Die tiefrote Epiphase gab nach dem Eindampfen 1,65 g Rückstand. Die gelbe Hypophase wurde ebenfalls eingedampft und später nochmals einer Wasserabspaltung unterworfen. Dieses Rohprodukt haben wir einer chromatographischen Trennung an Zinkcarbonat unterworfen. Säule 3,9/20 cm. Lösungsmittel Petroläther (Kp. 30—60°). Nach längerem Waschen zeigte sich folgendes Bild:

| | | |
|------|-------------------|--------------------|
| oben | a) 1 cm hellbraun | d) 1 cm rotviolett |
| | b) 1 cm braun | e) 1,5 cm rotbraun |
| | c) 2 cm hellbraun | f) 1 cm gelb |

Langes Waschen war nötig, bis die Decapreno- β -carotin-Zone d) ihre rein violette Farbe zeigte und alle braunen Farbstoffe aus der Zone herausgewaschen waren. Man zerschnitt die Säule und eluierte mit peroxydfreiem Äther und wenig Methanol. Alle oberen Zonen wurden ebenfalls eluiert.

Man löste den eluierten Farbstoff (aus 2 Ansätzen) in wenig Petroläther und bewahrte die Lösung bei -10° auf. Der Farbstoff erschien in fast schwarzen, kugeligen Aggregaten, vermischt mit farblosen Begleitsubstanzen. Man nutschte ihn ab, wusch ihn mit kaltem Petroläther und löste ihn in wenig Benzol (tief violettrote Lösung). Dann filtrierte man die Lösung und engte sie wieder auf ein kleines Volumen ein. Nach dem Versetzen mit dem 5fachen Volumen Petroläther kristallisierten die Begleitstoffe rasch aus. Man nutschte davon ab, wusch mit kaltem Petroläther nach und dampfte das Filtrat ein. Den Rückstand löste man erneut in wenig Benzol und fügte dazu wenig Petroläther. Nochmals erschienen Begleitstoffe, diesmal aber schon vermischt mit Decapreno- β -carotin-Kristallen¹⁾ (wurde zum nächsten Chromatogramm gegeben). Man nutschte den Niederschlag ab, wusch ihn mit wenig Petroläther nach und brachte das Filtrat zur Trockene. Nach dem Lösen in wenig Benzol fällten wir den Farbstoff mit dem 3fachen Volumen Methanol aus. Er erschien als sehr feines, schwarzviolettes Pulver. Nach dem Abnutschen löste man dieses in wenig Benzol und versetzte mit dem 5fachen Volumen Petroläther. Nun erschien der Farbstoff in wohlausgebildeten, schwarzvioletten Spiessen. Menge 4,0 mg. Die Mutterlauge wurde zur Entfernung des Benzols zur Trockene gebracht und der Rückstand aus wenig Petroläther kristallisieren gelassen. Hierbei erhielten wir weitere 6 mg Kristalle.

Die Hypophase und die Stoffe, welche im Chromatogramm über der Decapreno- β -carotin-Zone lagen, wurden erneut einer Wasserabspaltung mit Toluolsulfonsäure unterworfen und die Farbstoffe wie oben an ZnCO_3 chromatographiert. Noch einmal konnte etwas Decapreno- β -carotin abgetrennt werden, welches wir zusammen mit den Mutterlauen der ersten Kristallisationen aufarbeiteten und chromatographisch in der schon beschriebenen Weise reinigten. So konnten weitere 10 mg kristallisiertes Decapreno- β -carotin erhalten werden.

$\text{C}_{50}\text{H}_{88}$ (669,06) Ber. C 89,75 H 10,25% Gef. C 89,48 H 10,28%

Carr-Price-Reaktion: sehr beständige, tiefblaue Farbe mit breiter Bande um 578 μ . Diese wurde beim Stehen diffuser, dafür trat eine sehr starke Bande bei 495 μ auf (daneben noch schwächere Banden).

Zusammenfassung.

Aus dem C_{18} -Keton I und Octen-(4)-dion-(2,7) (III) wurde in ähnlicher Weise, wie dies bei der früher beschriebenen Synthese des β -Carotins geschah, ein neuer Carotinoidfarbstoff künstlich aufgebaut, welcher der Summenformel $\text{C}_{50}\text{H}_{88}$ entspricht, aus 10 Isopren-Einheiten zusammengesetzt ist und dementsprechend 15 konjugierte Doppelbindungen enthält. Dieser Kohlenwasserstoff, der als Decapreno- β -carotin bezeichnet wird, hat die Konstitution VI und ist als ein höheres Isoprenhomologes des β -Carotins aufzufassen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Die Begleitstoffe liessen sich auch durch Lösen in CS_2 und starkes Kühlen gut abtrennen, denn sie sind im Gegensatz zum Farbstoff in kaltem Schwefelkohlenstoff fast unlöslich.