

Gemisch Wasser-Alkohol hat der Alkohol ebenfalls die Möglichkeit, an einer komplizierteren Flüssigkeitsstruktur, die beispielsweise durch Wasserstoffbrücken fixiert wird, teilzunehmen, im Gegensatz zu Dioxan im Gemisch Dioxan-Wasser. Daher sind die beobachteten Effekte im ersteren Gemisch weniger ausgeprägt als im letzteren (vgl. Fig. 2 und 3 der 2. Mitt.).

Wir danken dem *Schweiz. Nationalfonds* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Zusammenfassung.

Es wird mit Hilfe der Elektrostatik der Kontinua und einer Reihe von vereinfachenden Voraussetzungen ein Ausdruck für die freie Energie eines binären Lösungsmittelgemisches, das unipolare Ionen enthält, aufgestellt. Die Lösung, die mittels Variationsrechnung und eines Grenzüberganges für unendliche Verdünnung gefunden wird, zeigt, dass in der Umgebung des Ions die Lösungsmittelkomponente mit der grösseren dielektrischen Suszeptibilität angereichert wird. Der berechnete Feldeffekt in Wasser-Dioxan ist um ca. eine Grössenordnung zu klein, um die früher beobachteten Resultate zu erklären. Daher kann auf eine Mithilfe sterischer Effekte bei der auswählenden Solvation geschlossen werden.

Organ.-chem. Laboratorium
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

164. Carotinoidsynthesen XVII¹⁾. Synthese des 2,2'-Dimethyl- β -carotins von C. H. Eugster, A. H. Trivedi und P. Karrer.

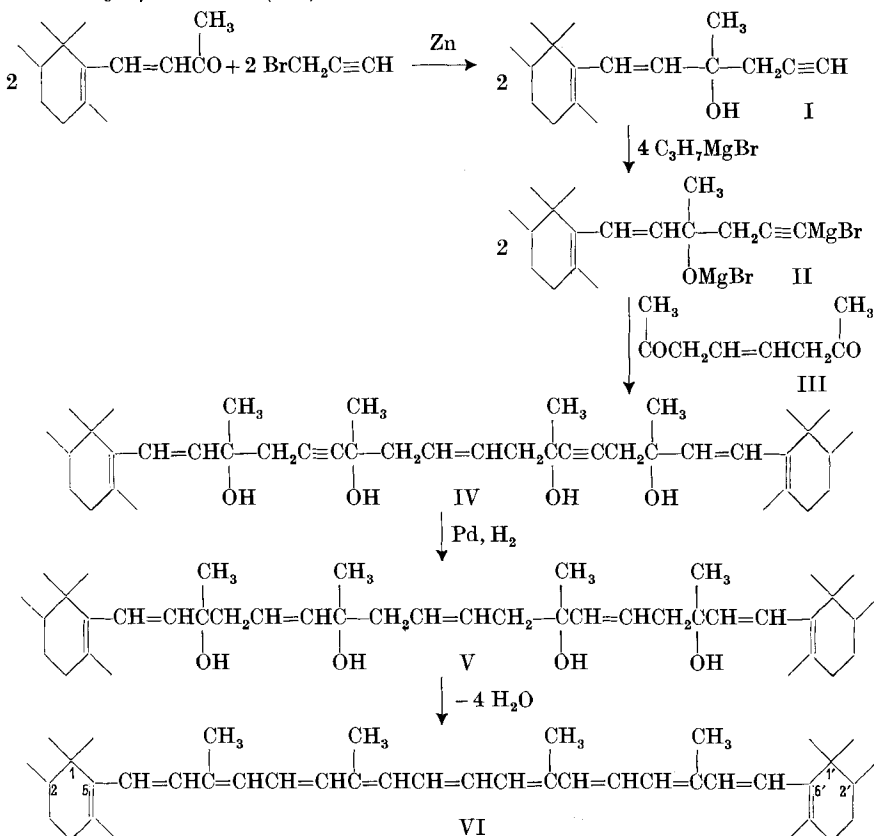
(2. VII. 55.)

Es schien uns von Interesse festzustellen, wie sich die Einführung von Methylgruppen in die Molekel des β -Carotins auf die biologische Wirkung der Verbindung auswirkt. Daher haben wir das 2,2'-Dimethyl- β -carotin (VI) hergestellt. Als Ausgangsmaterial diente β -Iron. Der übrige Weg der Synthese entspricht demjenigen, den wir s. Z. zur künstlichen Darstellung des β -Carotins benutzten²⁾, d. h. er führte über das 1-[1',1',2',5'-Tetramethyl-c.-hexen-(5')-yl-(6')]-3-methyl-hexen-(1)-in-(5)-ol-(3) (I), das 1,18-Di-[1',1',2',5'-Tetramethyl-c.-hexen-(5')-yl-(6')]-3,7,12,16-tetramethyl-octadecatrien-(1,9,17)-diin-(5,13)-tetraol-3,7,12,16 (IV) und das 1,18-Di-[1',1',2',5'-Tetramethyl-c.-hexen-(5')-yl-(6')]-3,7,12,16-tetramethyl-octadeca-

¹⁾ XVI. Mitteilung H. H. v. Ziegler, C. H. Eugster & P. Karrer, *Helv.* **38**, 613 (1955).

²⁾ P. Karrer & C. H. Eugster, *Helv.* **33**, 1172 (1950).

pentaen-(1,5,9,13,17)-tetraol-3,7,12,16 (V) zum gewünschten 2,2'-Dimethyl- β -carotin (VI).



2,2'-Dimethyl- β -carotin ist eine prächtig kristallisierte Substanz, die im evakuierten Röhrchen bei $170-170,5^\circ$ schmilzt. Da bei ihrer Synthese *d,l*- β -Iron als Ausgangsmaterial diente, liegt in ihr das *d,l*-2,2'-Dimethyl- β -carotin oder die entsprechende Mesoform vor, und zwar die ganz-*trans*-Verbindung. Über die im Gitterspektroskop bestimmten Absorptionsmaxima und die im Spektrophotometer quantitativ gemessenen Absorptionsspektren werden die diesbezüglichen Angaben im experimentellen Teil dieser Arbeit gemacht. Hervorgehoben sei, dass die visuell beobachteten Absorptionsmaxima in Schwefelkohlenstoff beim 2,2'-Dimethyl- β -carotin ca. $4 \text{ m}\mu$ kürzerwellig liegen als beim β -Carotin. Das Mischchromatogramm von β -Carotin, 2,2'-Dimethyl- β -carotin und α -Carotin an Calciumhydroxyd zeigt, wenn es mit Petroläther allein entwickelt wird, 3 scharfe Zonen: zuoberst das β -Carotin, dann die scharf getrennte Zone des 2,2'-Dimethyl- β -carotins und direkt darunter die heller gefärbte Zone des α -Carotins.

2,2'-Dimethyl- β -carotin wurde im pharmakologischen Laboratorium der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel, an Ratten auf Vitamin A-Wirkung geprüft. Der genannten Firma, sowie Frau Dr. *H. Pfaltz*, die diese Versuche ausführte, danken wir dafür bestens.

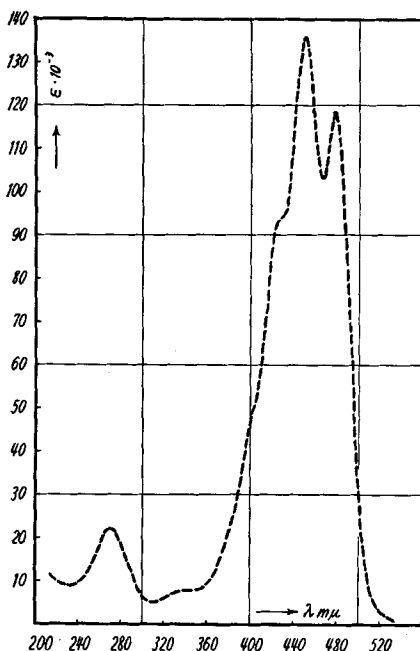


Fig. 1.

2,2'-Dimethyl- β -carotin in Hexan.

Die Prüfung erfolgte im Wachstumstest nach der üblichen Methode von *Gridgeman* im Vergleich mit dem Standard-Präparat β -Carotin und zeitigte folgende Ergebnisse:

Präparat per os	Anzahl Ratten	tägl. Dosis γ	entspr. JEA	Gewichtszunahme bei vierwöchiger Behandlg.
β -Carotin	15	0,9	1,5	60,0
	15	1,5	2,5	74,0
2,2'Dimethyl- β -carotin	9	1,5	?	54,7
	9	3,0	?	71,0
	6	6,0	?	82,1

Aus diesen Zahlen geht hervor, dass 2,2'-Dimethyl- β -carotin als Provitamin A ungefähr halb so wirksam ist als β -Carotin. Dieses Resultat ist insofern überraschend, als viele Veränderungen im β -Iononring des Vitamins A zu einem weitgehenden oder vollständigen Verlust der biologischen Wirksamkeit führen.

Dem *Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* danken wir für die uns gewährte finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil.

1-[1',1',2',5'-Tetramethyl-c.-hexen-(5')-yl-(6')]-3-methyl-hexen-(1)-in-(5)-ol-(3) (I). 15 g frisch geätzte Zinkwolle wurden in einem trockenen Zweihalskolben, der mit Kühler und Tropftrichter versehen war, mit 75 ml trockenem Benzol übergossen. Nach Erwärmen der Flüssigkeit liess man durch den Tropftrichter $\frac{1}{5}$ der vorbereiteten Mischung von 17,51 g Propargylbromid und 26,2 g β -Iron¹⁾ in 75 ml trockenem Äther zufließen. Nach Zusatz eines Jodkristalls kam die Reaktion in Gang. Sie wurde unter Erwärmen und Zufließen der gesamten Propargylbromid- β -Iron-Lösung zu Ende geführt. Die gesamte Reaktionszeit betrug 3 Std.

Hierauf hat man das Reaktionsgemisch in einen Scheidetrichter übergeführt, der 100 ml Äther und Eis enthielt, und verdünnte Schwefelsäure bis zur Lösung des Zinkhydroxyds hinzugegeben. Nach der Abtrennung der Ätherschicht hat man die wässrige Lösung noch dreimal mit Äther ausgezogen, die vereinigten Ätherextrakte mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel verdampft und den Rückstand (25 g) aus einer Kugelhöhre destilliert. Unter 0,03 mm Druck ging bei einer Luftbadtemperatur von 90° der im Titel erwähnte Acetylenalkohol als leicht gelbliches, ziemlich viskoses Öl über.

C₁₇H₂₆O (246,38) Ber. C 82,87 H 10,04% Gef. C 83,18 H 10,65%

1,18-Di-[1',1',2',5'-tetramethyl-c.-hexen-(5')-yl-(6')]-3,7,12,16-tetramethyl-octadeca-pentaen-(1,5,9,13,17)-tetraol-3,7,12,16 (V). Vor Beginn der Reaktion wurde der Apparat — ein Dreihalskolben mit *Hershberg*-Rührer, Gasmesszylinder, Tropftrichter und Rückflusskühler — mit trockenem Stickstoff gefüllt. Hierauf hat man 18,2 g des Acetylenalkohols I und 100 ml trockenen Äther in den Reaktionskolben gebracht und 132 ml einer Isopropyl-magnesiumbromidlösung, die 3,683 g Mg enthielt, in den Tropftrichter gegeben²⁾. Nachdem der Äther durch Erwärmen zum Sieden gebracht worden war, wurde die Isopropyl-magnesiumbromidlösung langsam zutropft. Etwas Kupfer(I)-chlorid diente als Katalysator. Die Reaktion setzte sofort ein und ihr Verlauf wurde durch Messen des entwickelten Propans kontrolliert. Nach 140 Min. waren 3710 ml Propan (19°, 724 mm) aufgefangen worden.

Hierauf haben wir 4,5 g Octen-4-dion-(2,7), gelöst in Toluol, innerhalb 15 Min. zum Reaktionsgemisch zutropfen gelassen und letzteres noch 90 Min. im Sieden gehalten. Die resultierende Lösung war rötlichbraun, aber klar. Sie wurde nunmehr auf kalte 2-n. Schwefelsäure gegossen, die Ätherschicht abgetrennt, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und destilliertem Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand, ein viskoses, orangegefärbtes Öl, wog 22 g. Zur Isolierung des Acetylentetraols IV chromatographierten wir an 250 g Aluminiumoxyd *Merck* (Aktivität I—II). Mit 500 ml Benzol liessen sich 6 g Substanz eluieren, mit 300 ml Äther noch 2,5 g. Das Tetraol IV wurde durch Elution mit 600 ml Äther-Methanol (85:15) erhalten (10,1 g rötliche, fast feste Substanz). Zur Reinigung vor der Hydrierung filtrierte man das Acetylentetraol, in Essigester gelöst, durch eine kleine Säule von gewaschenem Norit. Zur Reduktion der Acetylenbindungen zu Äthylenbindungen haben wir 10,1 g des Tetraols IV in thiophenfreiem Benzol mit 4 g *Lindlar*-Katalysator bei 40° bis zur Aufnahme von 2,2 Mol Wasserstoff hydriert. Da die Wasserstoffaufnahme sehr langsam vor sich ging, wurden im Verlaufe der Reduktion noch 400 mg 5-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysator zugesetzt. Hierauf wurde das Palladium abfiltriert, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand (10 g), welcher das Di-[1',1',2',5'-tetramethyl-c.-hexen-(5')-yl-(6')]-3,7,12,16-tetramethyl-octadeca-pentaen-(1,5,9,13,17)-tetraol-3,7,12,16 (V) enthielt, in 250 ml Toluol aufgenommen.

¹⁾ Präparat der Fa. *L. Givaudan & Cie.*, Genf, 96—98-proz.

²⁾ Der Acetylenalkohol I reagiert mit dem sonst verwendeten Äthylmagnesiumbromid sehr langsam und unvollständig. Zur Wahl des Isopropylmagnesiumbromids siehe die Messungen der Umsatzgeschwindigkeiten von Acetylenen mit Alkylmagnesiumhaliden von *J. H. Wotiz, C. A. Hollingsworth & R. Dessy*, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 103 (1955).

2,2'-Dimethyl- β -carotin (VI). Die Wasserabspaltung aus dem vorerwähnten Tetraol V führten wir in folgender Weise aus. Eine Lösung von 200 mg im Vakuum geschmolzener p-Toluolsulfonsäure in 10 ml Toluol, welche auf 100° erhitzt worden war, wurde in einem Guss zu 50 ml der oben erwähnten Toluollösung, die 2 g Tetraol V enthielt und ebenfalls auf 100° vorerhitzt worden war, hinzugegeben, worauf man das Reaktionsgemisch noch 70 Sek. mit freier Flamme zum Sieden erhitzte. Unmittelbar darauf wurde zur Neutralisation der p-Toluolsulfonsäure ein Überschuss von Triäthylamin hinzugesetzt, die Reaktionslösung abgekühlt, mit 200 ml Petroläther verdünnt und hierauf dreimal mit je 25 ml 90-proz. Methanol ausgeschüttelt. Dadurch wurden hypophasische Begleitstoffe ins Methanol getrieben. Hierauf haben wir die in der Petroläther-Schicht enthaltenen Farbstoffe durch Zusatz von ca. 5 mg Jod möglichst weitgehend in die *trans*-Isomeren umgelagert, die Lösung im Vakuum eingedampft und die zurückbleibende ölige Substanz chromatographiert.

Die Chromatogrammsäule bestand aus einer Kolonne von 350 g Aluminiumoxyd *Merck*, Aktivität I–II (Länge 20 cm, Durchmesser 4,5 cm). Zur Entwicklung des Chromatogramms dienten 600 ml einer Mischung von Petroläther-Benzol (8:2). Die oberste Zone des Chromatogramms, deren Länge 0,5 cm betrug, enthielt Verunreinigungen und zeigte kein charakteristisches Absorptionsspektrum. Die zweite, 8–9 cm lange Zone sah orangerot aus und liess in Schwefelkohlenstoff Absorptionsmaxima bei 512 und 485 $m\mu$ erkennen. Eine dritte, gelborange, 6 cm lange Zone zeigte Absorptionsbanden mit Maxima bei 504–506 $m\mu$ und 478–480 $m\mu$. Eine vierte, hellgelbe, unterste Bande wies kein charakteristisches Absorptionsspektrum auf.

Der in Zone 2 enthaltene Farbstoff, das *trans*-2,2'-Dimethyl- β -carotin, liess sich direkt aus Schwefelkohlenstoff-Isopropylalkohol-Mischung kristallisieren. Nach wiederholter Umkristallisation aus Schwefelkohlenstoff-Äthanol und Benzol-Methanol lag der Smp. bei 170–170,5° (evakuierte Kapillare). Die Verbindung kristallisiert in dunkelroten, metallisch glänzenden, zugespitzten Prismen, die ähnlich wie β -Carotin aussehen. Ausbeute aus 10 g rohem Tetraol V: 250 mg Rohkristallisat.

$C_{42}H_{60}$ (564,91) Ber. C 89,30 H 10,70% Gef. C 89,41 H 10,84%

Absorptionsmaxima gemessen im Gitterspektroskop:

in Petroläther	481; 451 $m\mu$	in Äthyläther	482; 452 $m\mu$
in Hexan	482; 452 $m\mu$	in Methanol	482; (450) $m\mu$
in Cyclohexan	487; 456 $m\mu$	in Chloroform	495; 462,5 $m\mu$
in Benzol	495; 464 $m\mu$	in Schwefelkohlenstoff	516; 482,5 $m\mu$

Das im Unicam-Spektrophotometer SP 500 gemessene Absorptionsspektrum in Hexan ist in Fig. 1 dargestellt und zeigt folgende Absorptionsmaxima und -minima:

$c = 1,00 \cdot 10^{-5}$ -m.		Zum Vergleich β -Carotin in Hexan ¹⁾	
$\lambda_{\max.}$	270 $m\mu$ $\epsilon = 22000$	272 $m\mu$ $\epsilon = 27200$	
	451 $m\mu$ $\epsilon = 136100$	452 $m\mu$ $\epsilon = 139000$	
	478 $m\mu$ $\epsilon = 118800$	478 $m\mu$ $\epsilon = 122000$	
$\lambda_{\min.}$	467 $m\mu$ $\epsilon = 103200$		

Zusammenfassung.

Es wird eine Synthese des 2,2'-Dimethyl- β -carotins beschrieben. Die Substanz besitzt im Rattenversuch ungefähr die Hälfte der Vitamin-A-Wirkung des β -Carotins.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ L. Zechmeister & A. Polgár, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1522 (1943).