

b) C₁₂-Diketon. Eine Suspension von 108 g Kaliumhydroxyd in 1300 cm³ Aceton wird mit 54 cm³ Wasser und 177 g 2-Nitropropan versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung in einer Stickstoffatmosphäre energisch gerührt. Hierauf gibt man 260 g 3,8-Dimethyl-2,9-dibrom-decadien-(3,7)-in-(5) portionenweise zu. Dabei wird die Temperatur durch gelegentliches Kühlen auf 25—30° gehalten. Man röhrt weitere 16 Std. bei 25—30°, fügt dann allmählich 1900 cm³ Wasser zu und saugt die Kristalle ab. Man trocknet das Produkt im Vakuum und kristallisiert es aus Methanol um. Man erhält 86,5 g 3,8-Dimethyl-2,9-dioxo-decadien-(3,7)-in-(5) als gelbliche Nadeln; Smp. 108—109°; UV.-Absorptionsmaxima bei 309 und 329 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1540$ und 1490). Die Mischprobe mit einem auf anderem Wege hergestellten Präparat¹⁴⁾ ergibt keine Depression.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. H. Waldmann) ausgeführt.

SUMMARY.

Starting with linaloöl, citral has been prepared by reacting a geranyl halide with alkali salts of nitro paraffines. By the same method other α, β -unsaturated carbonyl compounds were obtained, which are useful intermediates for the synthesis of carotenoids.

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

141. Synthesen in der Carotinoid-Reihe.

12. Mitteilung¹⁾.

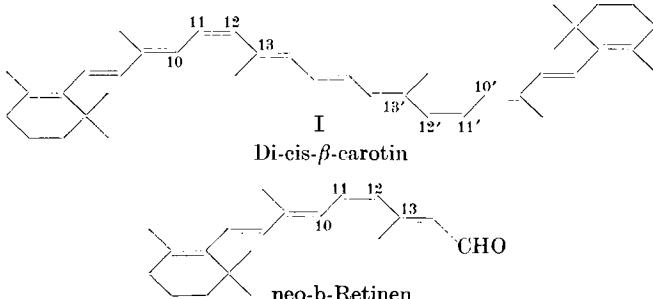
Synthese von 11,11'-Di-cis- β -carotin nach einem neuen Aufbauprinzip

von O. Isler, L. H. Chopard-dit-Jean, M. Montavon, R. Rüegg und P. Zeller.

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein zum 60. Geburtstag gewidmet.

(29. V. 57.)

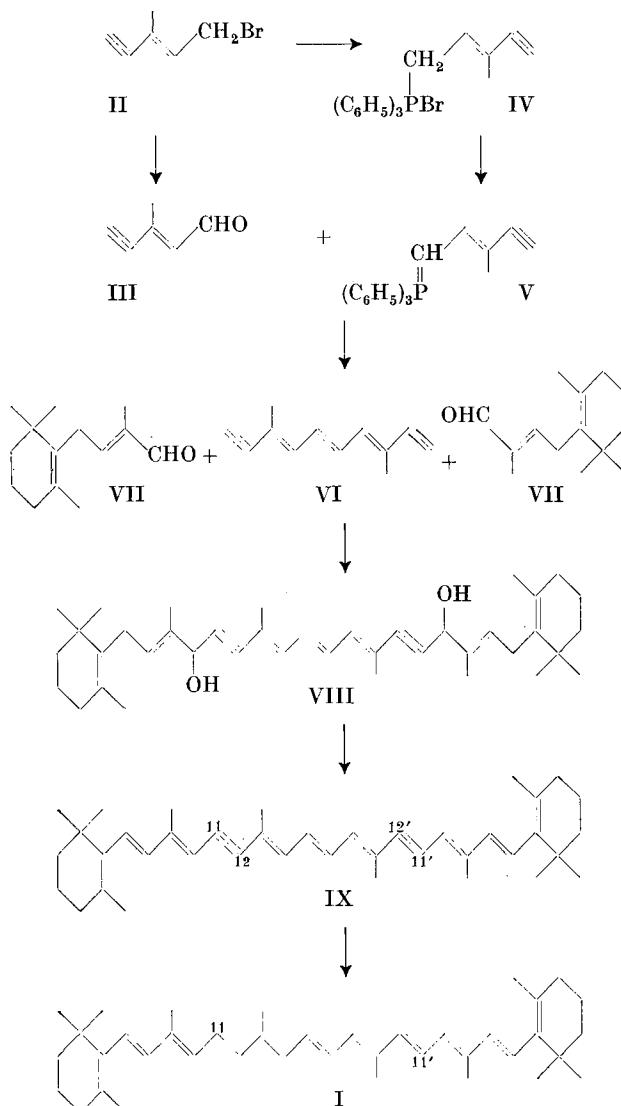
Das von P. Karrer und Mitarb.²⁾ erstmals beschriebene 11,11'-Di-cis- β -carotin (I) steht zum all-trans- β -Carotin strukturell im selben Verhältnis wie neo-b-Retinen zum all-trans-Vitamin-A-aldehyd oder Retinen.



¹⁾ 11. Mitteilung dieser Reihe: Helv. **40**, 1250 (1957).

²⁾ C. H. Eugster, C. F. Garbers & P. Karrer, Helv. **36**, 1378 (1953).

Im 11,11'-Di-cis- β -carotin und neo- β -Retinen sind die Substituenten an der 11,12-Doppelbindung in cis-Stellung angeordnet, was zu einer starken sterischen Hinderung zwischen der Methylgruppe am C-13 und dem Wasserstoffatom am C-10 führt.



G. Wald und Mitarb.³⁾, denen wir faszinierende Einblicke in den Mechanismus des Sehvorganges verdanken, haben gezeigt, dass die

³⁾ G. Wald & P. K. Brown, Nature 177, 174 (1956).

Einwirkung von Licht auf die Retina eine Spaltung von Rhodopsin in Opsin und Retinen bewirkt. Ein spezifisches Ferment, die Retinen-Isomerase, verwandelt darauf Retinen in neo-b-Retinen, welches mit Opsin wieder Rhodopsin bildet. Es schien uns deshalb von Interesse, auch die Eigenschaften des 11,11'-Di-cis- β -carotins kennen zu lernen. Wir haben diese Verbindung nach einem neuen, allgemein brauchbaren Bauprinzip über gut kristallisierende und wohldefinierte Zwischenprodukte hergestellt. Gemäss dem Aufbauschema $C_{14} + C_{12} + C_{14} = C_{40}$ wurde ein C_{12} -Kohlenwasserstoff beidseitig mit β -C₁₄-Aldehyd kondensiert und das entstandene C₄₀-Diol dehydratisiert; die Dreifachbindungen wurden schliesslich partiell hydriert.

Die Herstellung des C_{12} -Kohlenwasserstoffes VI, welcher den zentralen Teil der C₄₀-Carotinoide repräsentiert, geht vom 1-Brom-3-methyl-penten-(2)-in-(4) (II) aus, das seinerseits aus Methylpenteninol, einem Baustein unserer Vitamin-A-Synthese, leicht zugänglich ist. Dieses Bromid II wird einerseits mittels Nitropropan in 3-Methyl-penten-(2)-in-(4)-al (III)⁴⁾⁵⁾, anderseits mittels Triphenylphosphin in das Phosphoniumsalz IV übergeführt. Aus dem 3-Methyl-penten-(2)-in-(4)-yl-triphenyl-phosphoniumbromid (IV) gewinnt man 3-Methyl-penten-(2)-in-(4)-yliden-triphenylphosphoran (V) und kondensiert dieses in einer Wittig-Reaktion⁶⁾ mit 3-Methyl-penten-(2)-in-(4)-al (III) zu dem bisher unbekannten 3,8-Dimethyl-decatrien-(3,5,7)-diin-(1,9) (VI). Dieser gut kristallisierende C_{12} -Kohlenwasserstoff lässt sich im Hochvakuum sublimieren und schmilzt dann bei 96°. Die Kondensation der Di-lithiumverbindung des C_{12} -Kohlenwasserstoffs VI mit 2 Molekülen β -C₁₄-Aldehyd (VII) führt zum C₄₀-Diol VIII, welches bei der zweifachen Wasserabspaltung in 11,12;11',12'-Bis-dehydro- β -carotin (IX) übergeht. Dieser Kohlenwasserstoff kristallisiert aus Isopropanol in langen gelben Nadeln (Farbtafel, S. 1244/1245), die bei 98° schmelzen. Die Partialhydrierung der Bis-dehydroverbindung IX mit Lindlar-Katalysator in Essigester liefert das in braunroten Blättchen kristallisierende 11,11'-Di-cis- β -carotin (I) (Farbtafel, S. 1244/1245), das bei 154° schmilzt.

Fig. 1 zeigt die starke Gliederung des Absorptionsspektrums von 3,8-Dimethyl-decatrien-diin (VI), welche beim Bis-dehydro- β -carotin (IX) verschwunden ist. Beim Übergang zum Di-cis- β -carotin (I) sinkt die Extinktion des Hauptmaximums erwartungsgemäss als Folge der starken sterischen Hinderung, während die Isomerisierung zur all-trans-Verbindung, welche in Benzol bei 70° sehr langsam erfolgt, durch gleichzeitige Verschiebung der Maxima und starken Anstieg der Extinktion gekennzeichnet ist.

⁴⁾ I. Heilbron, E. R. H. Jones & M. Julia, J. chem. Soc. 1949, 1430.

⁵⁾ Methode: 11. Mitteilung dieser Reihe¹⁾.

⁶⁾ G. Wittig & U. Schöllkopf, Chem. Ber. 87, 1318 (1954).

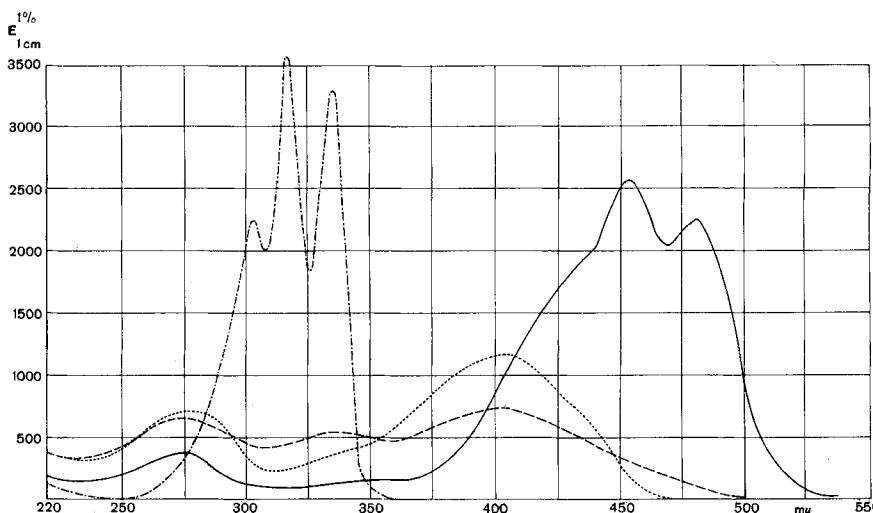


Fig. 1.

Absorptionsspektren (in Petroläther).

- 3,8-Dimethyl-decatrien-(3,5,7)-diin-(1,9) (VI)
- 11,12;11',12'-Bis-dehydro- β -carotin (IX)
- 11,11'-Di-cis- β -carotin (I)
- all-trans- β -Carotin

In Fig. 2 sind die IR.-Spektren des C₁₂-Kohlenwasserstoffs, des Bis-dehydro- und Di-cis- β -carotins abgebildet. Die $\equiv\text{CH}$ -Valenzschwingung des C₁₂-Kohlenwasserstoffs bei 2,99 μ ist im Bis-dehydro- β -carotin verschwunden; beiden gemeinsam sind die Banden bei 4,76 bzw. 4,61 μ der Kohlenstoff-Dreifachbindung und der disubstituierten trans-Doppelbindung bei 10,28 bzw. 10,36 μ . Im Di-cis- β -carotin ist die Bande für die C≡C-Dreifachbindung verschwunden, dafür treten neu auf die Banden bei 13,13 und 13,50 μ , welche vielleicht der disubstituierten cis-Doppelbindung zugeordnet werden können; unverändert findet sich die disubstituierte trans-Doppelbindungsbande bei 10,40 μ .

Die Aufnahme der Spektren erfolgte in 1-proz. Lösung für 3,8-Dimethyl-decatrien-(3,5,7)-diin-(1,9) und 11,12;11',12'-Bis-dehydro- β -carotin von 2–12 μ und für 11,11'-Di-cis- β -carotin von 2–7,75 μ in Chloroform und für den längerwelligen Bereich bis 15 μ in Schwefelkohlenstoff mittels einer Kaliumbromid-Zelle von 1 mm Schichtdicke.

Die Prüfung von Di-cis- β -carotin als Provitamin A wurde mit dem Rattenwachstumstest von Prof. O. Wiss in unserer biochemischen Forschungsabteilung durchgeführt und ergab, dass das Präparat ca. 30 % der Aktivität von all-trans- β -Carotin entfaltet.

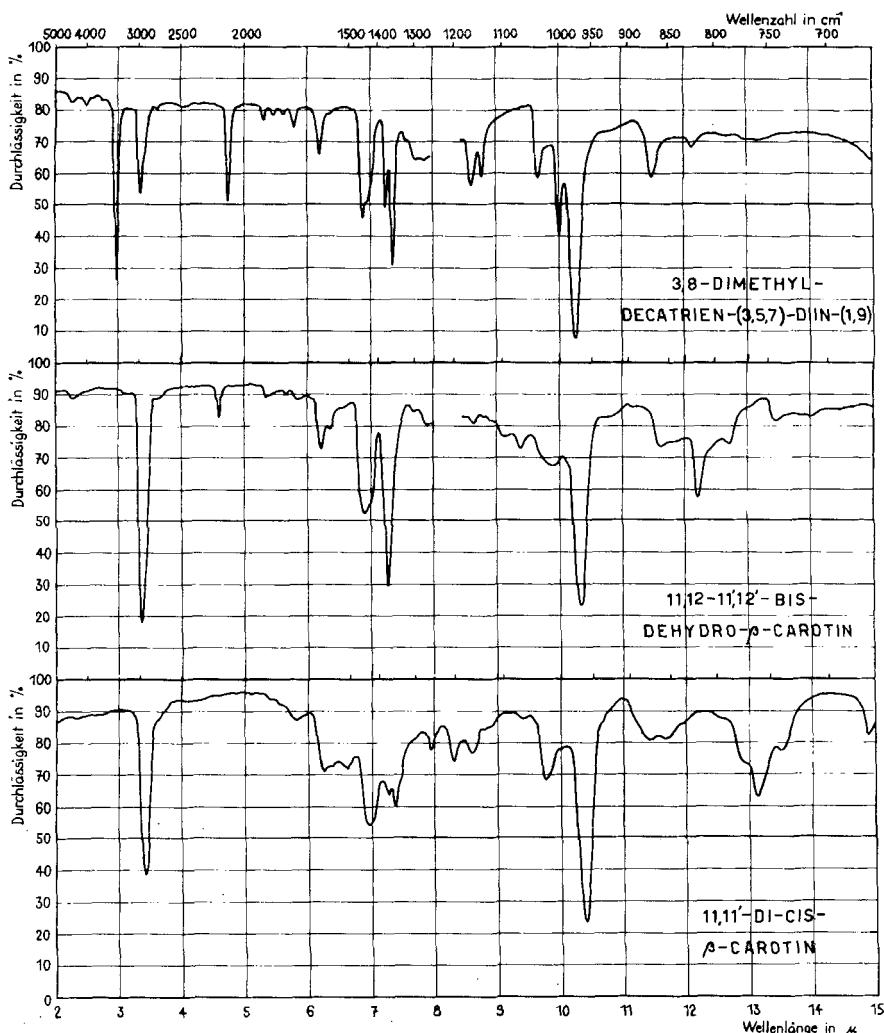


Fig. 2.
IR.-Absorptionsspektren.

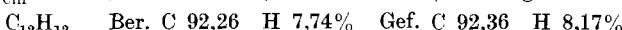
Experimenteller Teil^{7).}

3-Methyl-penten-(2)-in-(4)-yl-triphenyl-phosphoniumbromid (IV). 110 g frisch destilliertes 1-Brom-3-methyl-penten-(2)-in-(4) (II)¹⁾ werden mit 100 cm^3 Essigester verdünnt und bei 0° unter Rühren und unter Ausschluss von Sauerstoff zu einer Lösung von 185 g Triphenylphosphin in 1000 cm^3 Essigester getropft. Anschliessend lässt man das Reaktionsgemisch allmählich auf Zimmertemperatur kommen. Nach 24stün-

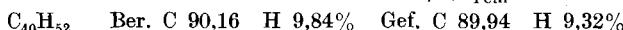
⁷⁾ Die Simp. sind nicht korrigiert. Die UV.-Absorptionsspektren wurden auf einem Beckman-Spektrophotometer DU aufgenommen; Lösungsmittel: Petroläther, sofern nicht anders vermerkt. Bei schwerlöslichen Verbindungen wurde in möglichst wenig Methylenchlorid gelöst und mit Petroläther verdünnt.

digem Röhren wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und zuerst mit Essigester, dann mit abs. Äther gewaschen und bei 40° im Vakuum getrocknet. Man erhält 271 g eines cremefarbenen Pulvers mit dem unscharfen Smp. 153—157°. Dieses Produkt ist für die weiteren Umsetzungen rein genug.

3,8-Dimethyl-decatrien-(3,5,7)-diin-(1,9) (VI), C₁₂-Kohlenwasserstoff. 170 g 3-Methyl-penten-(2)-in-(4)-yl-triphenyl-phosphoniumbromid (IV) werden in 600 cm³ abs. Äther suspendiert und bei 0—10° in einer Stickstoffatmosphäre unter Röhren innert 15 Min. mit 420 cm³ 1-n. ätherischer Phenyllithiumlösung versetzt. Das entstandene tiefrote Reaktionsgemisch wird noch 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt und dann innerhalb 2 Min. mit einer Lösung von 36 g frisch destilliertem 3-Methyl-penten-(2)-in-(4)-al (III) in 100 cm³ abs. Äther versetzt. Die Farbe der Mischung hellt sich nach graubraun auf, und es entsteht ein dicker Niederschlag. Anschliessend kocht man 2 Std. unter Rückfluss. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird durch eine Glassinternutsche filtriert und der voluminöse Niederschlag mit Äther gewaschen, bis das Filtrat nicht mehr gelb gefärbt ist. Darauf wird das Filtrat mit Wasser neutral gewaschen, mit etwas Hydrochinon versetzt und mit Natriumsulfat getrocknet. Die filtrierte Ätherlösung wird im Vakuum bei 40° eingeengt und hinterlässt ca. 50 g eines zähen Rückstandes, der mit Methanol versetzt und gekühlt wird. Es scheiden sich ca. 4 g lange, gelbe Nadeln ab, die abgesaugt und mit kaltem Methanol gewaschen werden. Aus der Mutterlauge kann durch chromatographische Reinigung weiteres Material gewonnen werden. Das Rohkristallisat wird durch Umlösen aus Methylenechlorid-Methanol oder besser durch Sublimation im Hochvakuum bei 60° gereinigt. Man erhält lange, fast farblose Nadeln, Smp. 96°, UV.-Maxima bei 303, 317 und 333,5 mμ (E_{1cm}^{1%} = 2230, 3550 und 3280), akt., „H“ 1,95 (nach längerem Erwärmen).

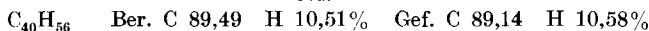


11,12; 11',12'-Bis-dehydro-β-carotin (IX). 7,2 g sublimiertes 3,8-Dimethyl-decatrien-(3,5,7)-diin-(1,9) (C₁₂-Kohlenwasserstoff, VI) werden in 200 cm³ trockenem Benzol gelöst und in einer Stickstoffatmosphäre unter Röhren bei Raumtemperatur mit 110 cm³ 0,87-n. ätherischer Phenyllithiumlösung tropfenweise versetzt. Es entsteht eine gelbe Suspension, die 2½ Std. auf 60° erwärmt wird. Zu dieser Suspension werden bei Raumtemperatur 100 cm³ einer ätherischen Lösung von 20 g β-C₁₄-Aldehyd (VII) getropft und anschliessend noch 6 Std. auf 60° erwärmt. Zum abgekühlten Reaktionsgemisch lässt man eine Lösung von 30 g Ammoniumacetat in 200 cm³ Wasser tropfen und trennt dann die klare, gelbe Ätherschicht ab. Diese hinterlässt nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Einengen im Vakuum bei 40° ca. 30 g eines zähen Öles, welches auf Grund der Zerevitinoff-Bestimmung 1,7—1,8 aktive Wasserstoffatome enthält und im UV. Maxima bei 248, 314, 329 und 347 mμ aufweist. Das erhaltene C₄₀-Diol VIII wird ohne weitere Reinigung für die doppelte Wasserabspaltung verwendet. Zu diesem Zweck löst man es in 500 cm³ Methylenchlorid, kühl auf —40° ab, versetzt die Lösung zuerst mit 25 cm³ Eisessig und dann innerhalb 20 Sek. mit 20 cm³ wässriger Bromwasserstoffsäure (60-proz.). Man hält das Reaktionsgemisch 1½ Min. zwischen —30° und —35°, gibt dann 500 cm³ Eiswasser zu und röhrt noch 3 Std. bei 0—5°. Die intensiv gelbe Methylenchloridschicht wird abgetrennt, mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält ca. 28 g eines zähen, gelben Öls, welches im UV. Maxima bei 250, 335 und 403 mμ aufweist. Dieses Produkt wird an 1,5 kg Aluminiumoxyd (Giulini, Aktivitätsstufe I), welches mit 2% Wasser deaktiviert worden war, chromatographiert. Das 11,12;11',12'-Bis-dehydro-β-carotin (IX) wird mit Petroläther, der 5% Benzol enthält, eluiert und kristallisiert beim Einengen sofort. Die Ausbeute beträgt 10—15 g. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisieren aus Benzol-Methanol oder aus Isopropanol gereinigt und bildet dann lange, dünne Nadeln, Smp. 98—100°, UV.-Maxima bei 279 und 405 mμ (E_{1cm}^{1%} = 690 und 1150).



11,11'-Di-cis-β-carotin (I). 900 mg 11,12;11',12'-Bis-dehydro-β-carotin (IX) werden in 20 cm³ Essigester gelöst und nach Zugabe von 2 Tropfen Chinolin und 700 mg

Lindlar-Katalysator unter Atmosphärendruck bei Zimmertemperatur hydriert. Die Wasserstoffaufnahme bleibt stehen, nachdem etwas mehr als die berechnete Menge (76 cm^3) aufgenommen worden ist. Ein Teil des 11,11'-Di-cis- β -carotins ist gegen Schluss der Reaktion ausgefallen. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Methylenchlorid gewaschen, um ausgefallenes Produkt zu lösen; anschliessend wird das Filtrat bei 20° im Vakuum bis auf ein kleines Volumen eingeengt und darauf mit Methanol versetzt. Das ausgeschiedene 11,11'-Di-cis- β -carotin (I) wird durch Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Benzol-Alkohol in braunroten Blättchen mit dem Smp. 154° erhalten; UV-Maxima bei 276 , 334 — 338 und $405 \mu\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 655$, 534 und 735).



Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung: Dr. *H. Waldmann*) ausgeführt. Die IR.-Spektren wurden in unserer physikalisch-chemischen Abteilung (Leitung: Dr. *M. Kofler*) mit einem *Perkin-Elmer*-Doppelstrahl-Spektrophotometer, Modell 21 mit NaCl-Optik, aufgenommen.

SUMMARY.

11,11'-Di-cis- β -carotene was synthesized according to a new scheme $\text{C}_{14} + \text{C}_{12} + \text{C}_{14} = \text{C}_{40}$ by condensing the crystalline C_{12} -diacetylenic hydrocarbon 3,8-dimethyl-decatriene-(3,5,7)-diyne-(1,9) at both ends with β - C_{14} -aldehyde followed by dehydration and partial hydrogenation of the triple bonds. 11,11'-Di-cis- β -carotene shows about one third of the vitamin A activity of all-trans- β -carotene and is structurally related to it in the same way as the important visual pigment *neo-b*-retinene to retinene. 11,11'-Di-cis- β -carotene is more stable to heat than 15,15'-cis- β -carotene.

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

142. Stoffwechselprodukte von Actinomyceten.

9. Mitteilung¹⁾.

Granaticin

von **R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gäumann, J. Kalvoda, W. Keller-Schierlein, F. Kradolfer, B. K. Manukian, L. Neipp, V. Prelog, P. Reusser und H. Zähner.**

Herrn Prof. Dr. *T. Reichstein* zum 60. Geburtstag gewidmet.

(29. V. 57.)

Ein Streptomyces-Stamm, den wir aus einer in Angola gesammelten Bodenprobe isoliert haben, produziert einen antibiotisch wirksamen Farbstoff mit lackmusähnlichen Eigenschaften, welcher die sauren Nährmedien rot und die alkalischen blau färbt. Dieser

¹⁾ 8. Mitteilung *Helv.* **41**, 205 (1957).