

69. F. G. Fischer, K. Hultzsch und W. Flaig: Dodekapaenaol aus Crotonaldehyd; Dodekapaenaol und Tetradekahexadiensäure. (Über Aldol-Kondensationen, IV. Mittel.)

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Freiburg i. Br.]
(Eingegangen am 21. Januar 1937.)

Die altbekannte Knoevenagelsche Umsetzung, die durch primäre und sekundäre Amine beschleunigte Kondensation von Carbonyl-Verbindungen und Verbindungen mit aktiven Methylengruppen, eignet sich auch zur Kondensation von Aldehyden untereinander. Aus Acetaldehyd oder aus Gemischen von Crotonaldehyd und Acetaldehyd entstehen unter der Einwirkung von Piperidin eine Reihe aliphatischer Polyenaldehyde, wie R. Kuhn und M. Hoffer¹⁾ zuerst gezeigt haben.

Die Kondensation von Methylbutenal (β -Methylcrotonaldehyd) (I) mit sich selbst führt unter der Einwirkung von Aminen unter geeigneten Bedingungen neben anderen Produkten zu homologen Aldehyden mit offener Kette, welche die für Carotinoide kennzeichnende Folge der konjugierten Doppelbindungen und der Methylverzweigungen zeigen: Dehydrocitral mit 10 und Farnesinal mit 15 C-Atomen²⁾.

Das Kondensationsverfahren läßt sich also auch auf ungesättigte Aldehyde anwenden; dabei reagiert die zum Carbonyl durch eine Doppelbindung konjugierte γ -ständige Methylgruppe mit dem Carbonyl eines zweiseitigen Moleküls.

Es sind jedoch nicht die freien Amine, welche die Beschleunigung dieser Reaktionen bewirken. Bei der Untersuchung der Katalyse von Aldolkondensationen durch Aminosäuren in wäßriger Lösung hatte sich gezeigt³⁾, daß die von der Acidität abhängige Reaktion in der Nähe des Neutralpunkts am schnellsten verläuft. In alkalischem Medium verschwindet die Wirksamkeit der Amine, und es bleibt nur die der Hydroxyl-Ionen. Nicht die undissoziierte Aminogruppe, sondern das substituierte Ammonium-Ion beschleunigt die Aldolbildung. Schon vorher hatten K. C. Blanchard, D. L. Klein und J. MacDonald⁴⁾ aus der kinetischen Untersuchung der Umsetzung zwischen Zimtaldehyd und Malonsäure gefolgert, daß Reaktionen vom Knoevenagelschen Typus durch die positiven Ionen der anwesenden Amine beschleunigt werden.

Gleichartig liegen die Verhältnisse auch bei Aldolkondensationen in nichtwäßrigen Medien. Besonders bei ungesättigten Aldehyden reagiert das freie Amin im wesentlichen lediglich im Sinne der Bildung einer Schiffschen Base und wird dadurch zur katalytischen Wirkung unfähig; nur das Aminsalz bewirkt die Kondensation. Auch in den schönen Versuchen von R. Kuhn und M. Hoffer sind vermutlich mit Piperidin nur deshalb so starke Kondensationswirkungen beobachtet worden, weil der verwendete Acetaldehyd Säure enthielt.

Die genannten Kondensationsreaktionen von Methylbutenal (I)²⁾ konnten nur auf Grund dieser Erkenntnis durchgeführt werden; damals

¹⁾ B. **63**, 2164 [1930]; **64**, 1977 [1931].

²⁾ F. G. Fischer u. K. Hultzsch, B. **68**, 1726 [1935].

³⁾ F. G. Fischer u. A. Marschall, B. **64**, 2825 [1931]. A. Marschall, Dissertation, Freiburg i. Br. [1932].

⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **53**, 2809 [1931].

wurde eine Lösung von Piperidin in Eisessig als Beschleuniger angewandt⁵⁾.

Von R. Kuhn und M. Hoffer war richtig beobachtet und angegeben worden, daß Piperidin mit reinem Crotonaldehyd nicht reagiert¹⁾; dies wurde von K. Bernhauer und F. Woldan⁶⁾ bestritten. Bei der Aufklärung dieses Widerspruches haben R. Kuhn, W. Badstübner und C. Grundmann die Bedeutung der Anwesenheit der Salze der Amine bei Knoevenagel-Reaktionen ebenfalls erkannt und unterdessen mitgeteilt⁷⁾. Kondensationen mit ungesättigten Aldehyden als Methylene-Komponente werden in der Mitteilung dieser Autoren nicht beschrieben, sondern lediglich die Umsetzungen von Crotonaldehyd und Acetaldehyd zu Dekatetraenal und von Citral und Acetaldehyd zu Citryliden-acetaldehyd.

Die Kondensation von Crotonaldehyd.

Als Vorarbeit zur Untersuchung der Kondensation von Methylbutenal²⁾ (I) war seinerzeit (von K. Hultsch) die Umsetzung auch mit Crotonaldehyd (II) durchgeführt worden. Diese Versuche haben unter anderem zur Gewinnung des noch nicht beschriebenen Dodekapentaenals (III) und zur Darstellung von Dodekapentaenol (IV) geführt. Sie sind ergänzt worden (von W. Flaig) durch die Synthese der Tetradeka-hexaensäure (V).



Bei der Prüfung der Kondensations-Bedingungen zeigte sich, daß die Ausbeute der gerad-kettigen, krystallisierten Produkte aus Crotonaldehyd, besonders des Dodekapentaenals, wesentlich steigt, wenn die Reaktion in kurzer Zeit durchgeführt wird und wenn die zur Aufarbeitung erforderlichen Destillationen im guten Hochvakuum und auch möglichst schnell vor sich gehen. Neben Dihydro-*o*-toluylaldehyd und anderen cyclischen Kondensationsprodukten⁸⁾ läßt sich dann Oktatrienal zu 20—25%, der in Reaktion getretenen Menge Crotonaldehyd und Dodekapentaenal zu etwa 4% erhalten.

Als Katalysator-Mischung eignet sich die Lösung von 1 Tl. Piperidin in 8—10 Tln. Eisessig⁹⁾. Die Wirksamkeit der zugesetzten Base hört im Laufe der Kondensation bald auf; das ist die Folge von irreversiblen Reaktionen zwischen Crotonaldehyd bzw. den entstehenden Aldehyden und dem Amin. Produkte aus Aldehyden und Piperidin vom Typus der Schiff'schen Basen, wie Dipiperidino-methan oder Benzal-dipiperidyl, wirken noch ebenso wie Piperidin selbst, weil sie in saurer Lösung zerlegt werden. Im Laufe der Kondensation des Crotonaldehyds entstehen aber aus 1 Mol. Piperidin und 2 oder mehreren Mol. Aldehyd katalytisch unwirksame Produkte, die nicht mehr spaltbar sind. Sie lassen sich aus dem Reaktionsgemisch mit Säuren ausziehen, destillieren aber nur in geringer Menge un-

⁵⁾ In der Veröffentlichung war die Art der Kondensation nicht beschrieben worden.

⁶⁾ Biochem. Ztschr. **249**, 199 [1932].

⁷⁾ B. **69**, 98 [1936]; dort ist auch weitere Literatur zur katalytischen Beeinflussung solcher Reaktionen angegeben.

⁸⁾ K. Bernhauer u. K. Irrgang, A. **525**, 43 [1936] und in früheren Arbeiten.

⁹⁾ R. Kuhn, W. Badstübner u. C. Grundmann verwenden ein äquimolares Gemisch von Piperidin und Eisessig.

zersetzt. Die destillierbaren Fraktionen sind aus 1 Mol. Piperidin und 2 Mol. Crotonaldehyd entstanden und haben zum Teil Aldehyd-Eigenschaften.

Dodekapaenaenal, $\text{CH}_3 \cdot [\text{CH}:\text{CH}]_5 \cdot \text{CHO}$ (III).

Dieser Polyenaldehyd entspricht in der Zahl der Äthylenbindungen und in der Kettenlänge dem früher beschriebenen Farnesinal. Er scheidet sich in der Fraktion, die zwischen 130—140° im Hochvakuum übergeht, fest aus und läßt sich auf Grund seiner Krystallisationsfähigkeit leicht rein in goldgelben Nadeln vom Schmp. 166—167° erhalten. Seine Bildung durch lineare Kondensation dreier Crotonaldehyd-Moleküle geht wohl in der Hauptsache so vor sich, daß das Carbonyl von Oktatrienal mit der Methylgruppe von Crotonaldehyd reagiert. Er ist mit guter Ausbeute auch aus diesen beiden Verbindungen erhältlich. Sorbinaldehyd reagiert ebenfalls, wenn auch langsamer und nur zum geringen Teil, mit sich selbst unter Bildung von Dodekapaenaenal. Beim Oktatrienal ist hingegen die Fähigkeit zur Selbstkondensation zum C_{16} -Polyenaldehyd nicht mehr nachweisbar.

Dodekapaenaenol, $\text{CH}_3 \cdot [\text{CH}:\text{CH}]_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$ (IV).

Die Reduktion der Carbonylgruppe von Dodekapaenaenal mit Aluminium-*iso*-propylat in *iso*-Propylalkohol führt glatt zu Dodekapaenaenol, das in schwach gelblichen Blättchen oder Nadeln vom Schmp. 204° krystallisiert. Sowohl Dodekapaenaenal wie Dodekapaenaenol lassen sich noch fast ohne Zersetzung im Hochvakuum sublimieren und schnell destillieren. Es war jedoch nicht möglich, durch Destillation krystallisierte Aldehyde mit längerer Kette aus dem Reaktionsgemisch zu gewinnen. Die erforderlichen Temperaturen sind wohl schon zu hoch. Die lineare Verknüpfung von Crotonaldehyd macht aber sicherlich nicht beim C_{12} -Aldehyd halt. Hydriert man nämlich die Kondensationsprodukte vor ihrer Fraktionierung, so läßt sich aus einem höheren Lauf (135—140°/0.1 mm) Palmitinaldehyd abtrennen, der aus Hexadeka-heptaenal entstanden sein muß.

Tetradekaheptaensäure, $\text{CH}_3 \cdot [\text{CH}:\text{CH}]_5 \cdot \text{CH}:\text{CH} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ (V).

Zur Darstellung dieser Säure wurde Dodekapaenaenal nach Doebner mit Malonsäure in Pyridin kondensiert. Die Reaktion führt zunächst zur purpurroten Dodekapaenaenylden-malonsäure. Diese substituierte Malonsäure ist auch in Pyridin-Lösung recht beständig; sie spaltet als Pyridinsalz erst über 130° Kohlendioxyd ab und liefert mit schlechter Ausbeute die tief goldgelbe Monocarbonsäure vom Schmp. 257—258°. Tetradekaheptaensäure ist die längste der bisher synthetisch dargestellten Polyensäuren. Sie läßt sich auch, in allerdings ebenfalls verlustreicher Umsetzung, durch Kondensation von Dodekapaenaenal mit Bromessigester nach Reformatzky gewinnen. Schmp. des so entstehenden goldgelben Äthylesters 174°.

Beschreibung der Versuche.

Kondensation von Crotonaldehyd.

100 g unter Kohlendioxyd destillierter Crotonaldehyd werden in einem großen Claisen-Kolben mit aufgesetztem Rückfluß-Kühler mit einer Mischung von 1 ccm Piperidin (Merck, purum) und 10 ccm Eisessig versetzt und in ein siedendes Wasserbad eingetaucht. Die anfangs sehr heftige

Kondensation, die in kleinerem Kolben zum Herausschleudern des Gefäßinhaltes führen kann, läßt nach wenigen Min. nach. Sie wird nach 15 Min. durch Kühlen unterbrochen; dabei erstarrt zum Teil die dickflüssige, dunkelrote Reaktionsmasse in wachsartigen Schuppen. Nun werden im Vak. der Wasserstrahlpumpe nicht umgesetzter Crotonaldehyd (etwa die Hälfte des Ansatzes), Wasser und Essigsäure in eine mit Aceton-Kohlensäure gekühlte Vorlage schnell abdestilliert. Sobald die Innentemperatur 50° überschreitet, wird im Hochvak. weiter fraktioniert destilliert. Nach nochmaliger Fraktionierung der einzelnen Läufe im Vak. der Quecksilberdampf-Pumpe erhält man folgende Hauptprodukte: 1) Etwa 10 g eines farblosen, dünnflüssigen Öles ($60\text{--}70^{\circ}/10\text{ mm}$); 2) $10\text{--}15\text{ g}$ eines gelben, grünlich fluoreszierenden Öles, das größtenteils schon im Kühler krystallin erstarrt ($95\text{--}105^{\circ}/0.5\text{ mm}$); 3) 4 g eines dicken orangegelben, nach Fichtennadeln riechenden, alsbald völlig zu einem Krystallkuchen erstarrenden Öles ($130\text{--}140^{\circ}/0.5\text{ mm}$).

In 1) ist hauptsächlich Dihydro-*o*-toluylaldehyd, daneben etwas Oktatrienal enthalten, in 2) hauptsächlich Oktatrienal; 3) besteht etwa zur Hälfte aus Dodekapentaenal.

Die Destillationen der höhersiedenden Fraktionen müssen schnell durchgeführt werden, sonst sinkt die Ausbeute an festem Produkt. Bei allen Umsetzungen und Aufarbeitungen wird der Luftsauerstoff nach Möglichkeit durch gereinigten Stickstoff ferngehalten.

Dodekapentaen-(2.4.6.8.10)-al-(1).

Die festen Anteile der höchst siedenden Fraktion lassen sich gut aus Äthanol, Methanol oder Äther umkrystallisieren. Der reine Aldehyd bildet lange, zu Sternen vereinigte, goldgelbe, prismatische Nadeln vom Schmp. $166\text{--}167^{\circ}$ (korr. Th.). Er ist ziemlich leicht in Äthanol und Äther, mittelschwer in Methanol und noch weniger in Petroläther löslich. Beim Destillieren im Vak. verflüssigt er sich zum Teil oder ganz, je nach der Dauer der Destillation, wird aber bei mehrstündigem Stehen größtenteils wieder fest. Im Hochvak. läßt sich der ungesättigte Aldehyd sublimieren, doch auch unter teilweiser Verflüssigung.

Antimontrichlorid in Chloroform gibt eine purpurrote, grün tingierende Färbung.

3.229 mg Sbst.: 9.79 mg CO_2 , $2.40\text{ mg H}_2\text{O}$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$. Ber. C 82.70, H 8.11. Gef. C 82.69, H 8.31.

Durch katalytische Hydrierung entsteht unter Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff Laurinaldehyd.

0.0433 g Sbst. lagerten 30.90 ccm H_2 an (19° , 729 mm).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$. Ber. 31.84 ccm

Schmp. des Semicarbazons vom gesättigten Aldehyd: 100° , entsprechend den Literaturangaben für das Derivat von Laurinaldehyd. Das pulvrige, ziegelrote Semicarbazon des Dodekapentaenals, welches beim Erwärmen mit Semicarbazid-acetat in alkohol. Lösung sofort ausfällt, war in allen geprüften Lösungsmitteln äußerst schwer löslich. Es schmolz bis 360° nicht. Auch das in grünlichgelben, perlmutterglänzenden Blättchen schnell aus Äthanol krystallisierende Oxim schmolz bis zu dieser Temperatur nicht. Das rostbraune Phenylhydrazon verflüssigte sich bei 223° . Es ist ebenfalls in den üblichen Mitteln fast unlöslich und wurde nur durch Auskochen mit Methanol gereinigt.

Die Oxydation des Dodekapentaenals zur Säure mit Silberoxyd in wäßrig-alkohol. Lösung verläuft schlecht. Die Dodekapentaensäure wurde in sehr geringer Ausbeute und nicht völlig rein erhalten (Schmp. 240—245°, statt 247°).

Dodekapentaen-(2.4.6.8.10)-ol-(1).

Der Polyenaldehyd wurde durch 1-stdg. Erwärmen mit dem 3-fachen Gewicht an Aluminium-*iso*-propylat in *iso*-Propylalkohol nach W. Ponndorf¹⁰⁾ reduziert. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen, mit verd. Schwefelsäure versetzt und mit Bicarbonat und Wasser gewaschen. Beim Eindampfen der orangegelben ätherischen Lösung schied sich der Alkohol schon fest aus. Dodekapentaenol ist in den Alkoholen, in Aceton und Essigester ziemlich schwer, in Petroläther sehr schwer löslich. Aus Äthanol und Essigester läßt es sich gut umkrystallisieren. Schmp. der ganz schwach gelblichen Blättchen 204° (korr. Th.) (nach 2-maliger Krystallisation aus Essigester unter Zugabe von Tierkohle und Sublimation im Hochvak. bei 150° Badtemp.).

Mit Antimontrichlorid in Chloroform entsteht zuerst eine dunkelweingrote Färbung, die plötzlich nach tintenblau umschlägt.

2.828 mg Sbst.: 8.51 mg CO₂, 2.30 mg H₂O.

C₁₂H₁₆O. Ber. C 81.76, H 9.15. Gef. C 82.07, H 9.10.

Dodekapentaenyliden-malonsäure.

0.50 g Dodekapentaenal (Schmp. 155°) wurden mit der gleichen Menge Malonsäure in 3.5 ccm Pyridin gelöst, 3 Stdn. auf 50—60° und eine halbe auf dem siedenden Wasserbade erwärmt. Beim Abkühlen der kirschrot gewordenen Lösung schied sich ein rotes Pyridinsalz aus. Nach dem Versetzen mit eiskalter Schwefelsäure bis zur Kongobläue wurde abgesaugt, säurefrei mit Wasser, dann noch mit Äther und wenig Äthanol gewaschen. Nach 4-maliger Krystallisation aus Äthanol schmolzen die purpurroten Körner der substituierten Malonsäure bei 245—247°, aber nur wenn sie in ein auf 240° vorgewärmtes Bad gebracht wurden; sonst werden sie bei 225° braun, bei 235° gelb und sind auch bei 300° noch nicht geschmolzen. Erhalten 30 mg. In Äther schwer löslich, in Petroläther nahezu unlöslich.

Die Analysen zeigen beim Trocknen im Hochvak. bei Raumtemperatur etwas zu niedrige Werte, da Äthanol festgehalten wird, nach dem Trocknen bei 100° aber zu hohe, als Anzeichen dafür, daß bei dieser Temperatur schon Kohlendioxyd abgespalten wird.

Katalytische Hydrierung: 0.01997 g Sbst. nahmen 11.4 ccm H₂ auf (22.5°, 743 mm).

Ber. C₁₅H₁₆O₄^{16/16}: 11.6 ccm.

Die hydrierte Säure ist identisch mit *n*-Dodecyl-malonsäure. Sie bildet glänzende Schüppchen vom Schmp. 120°¹¹⁾.

Tetradeka-hexaen-(2.4.6.8.10.12)-säure-(1).

Man erhitzte 6 g rohes Dodekapentaenal (Frakt. 132—135°/0.1 mm) und 6 g Malonsäure in 7 ccm Pyridin $\frac{1}{2}$ Stde. auf 100°, gab bei dieser Temperatur im Laufe von 2 Stdn. noch 3 g Malonsäure in 5 ccm Pyridin zu und

¹⁰⁾ Ztschr. angew. Chem. **39**, 138 [1926].

¹¹⁾ P. E. Verkade u. J. Coops jr., Rec. Trav. chim. Pays-Bas **49**, 568 [1930].

destillierte nach dem Aufhören der Kohlendioxyd-Entwicklung das Lösungsmittel im Vak. weg. Als dann der dunkelrote Rückstand 15 Min. auf 150° erwärmt wurde, schied sich unter Gasabspaltung ein fester, hellgelber Niederschlag aus. Nach Zugabe von Äther und eiskalter verd. Schwefelsäure wurde das gelbe Produkt abgesaugt, mehrfach mit Äther zur Entfernung roter Harze und mit Wasser gewaschen. Nach Umkrystallisation aus Äthanol schmilzt die Tetradeka-hexaen-säure bei 257—258° unt. Zers. Sie bildet schlecht ausgebildete goldgelbe, prismatische Nadelchen. Kurz vor dem Schmelzen verwandelt sich die gelbe Farbe in hellbraun. In Methanol und Äthanol schwer löslich, in Benzol, Äther und besonders Petroläther sehr schwer löslich.

2.835 mg Sbst.: 8.07 mg CO₂, 1.98 mg H₂O.

C₁₄H₁₆O₂. Ber. C 77.78, H 7.40. Gef. C 77.63, H 7.81.

Aus einem solchen Ansatz mit Roh-Aldehyd werden nur etwa 30 mg analysenreine Säure erhalten.

Bei 0.01 mm sublimiert die Säure bei 160—170° Badtemp. nahezu unzersetzt.

Farbenreaktionen.

Mit konz. Schwefelsäure: Permanganatähnliche Farbe. Mit Ameisensäure: Beim Erwärmen grasgrün. Arsen-trichlorid in Chloroform: In der Kälte schmutzig grün, in der Wärme dunkelblau. Antimon-trichlorid in Chloroform: In der Kälte gelb, beim Erhitzen moosgrün.

Äthylester der Tetradeka-hexaen-(2.4.6.8.10.12)-säure-(I).

0.68 g Dodekapentaenal (Schmp. 159°) wurden durch 1-stdg. Erwärmen in 10 ccm Benzol mit 1.1 ccm Bromessigester und 0.30 g Zinkspänen nach Reformatzky umgesetzt. Nach Ausgießen auf Eis, Zugabe von Essigsäure, Entsäuerung mit Natriumbicarbonat und Aufnahme in Äther wurde das Reaktionsprodukt 2-mal aus Äther und 2-mal aus Äthanol umkrystallisiert. Erhalten 30 mg goldgelber, in Drusen zusammengefügt plumper Nadeln vom Schmp. 174°.

2.793 mg Sbst.: 8.07 mg CO₂, 2.09 mg H₂O.

C₁₆H₂₀O₂. Ber. C 78.69, H 8.19. Gef. C 78.80, H 8.37.

Durch Verseifung mit methylalkohol. Lauge entsteht dieselbe Säure vom Schmp. 257° (aus Äthanol), welche durch die Doebnersche Reaktion erhalten wurde.