

bleibende Rückstand wird mehrfach mit Äther ausgekocht. Das ätherlösliche Material wird der Hochvakuumdestillation unterworfen und geht bei 0.01 mm bei etwa 165—180° über. Das Destillat krystallisiert beim Stehenlassen mit Amylalkohol. Durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Alkohol, Benzol-Petroläther und Methanol wird es schließlich rein erhalten. Das Präparat erweist sich nach Schmp. 131°, Misch-Schmp. 131°⁷⁾ und Analyse als Hept-acetyl-*d,l*-galaktose⁸⁾.

154. Richard Kuhn und Colin J. O. R. Morris: Synthese von Vitamin A.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen am 24. März 1937.)

Schlüsselsubstanz für die künstliche Darstellung des Epithel-Schutzvitamins nach einem für Polyen-Synthesen bewährten Verfahren ist der noch unbekannt β -Jonyliden-acetaldehyd (V). An Versuchen zur Darstellung dieses Aldehyds hat es nicht gefehlt. Das Ziel wird aber weder durch Destillation von β -jonyliden-essigsäurem Barium mit Bariumformiat¹⁾ noch durch Kondensation von β -Cyclocitral mit β -Methyl-crotonaldehyd²⁾ erreicht, und so konnten auch anschließende Umwandlungen²⁾ bisher noch in keinem Falle zu einem biologisch wirksamen Präparat führen³⁾.

Die Darstellung von β -Jonyliden-acetaldehyd, dessen Eigenschaften ganz andere sind als diejenigen des in der Literatur unter diesem Namen beschriebenen Produktes, gelingt nach der Chromochlorid-Methode J. v. Brauns⁴⁾. Aus dem bekannten β -Jonyliden-essigsäure-äthylester⁵⁾ (I) gewinnen wir durch Einwirkung von $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{MgJ}$ das *o*-Toluidid II in einer Ausbeute von 80% d. Th. Aus ihm wird über das Imid-chlorid III und die Schiff-sche Base IV der gesuchte β -Jonyliden-acetaldehyd (V) in einer Ausbeute von 30% d. Th. erhalten. Er stellt ein nahezu farbloses, bewegliches Öl von terpenartigem Geruch dar, das mit Wasserdampf unzersetzt flüchtig ist, ammoniakalische Silberlösung reduziert und ein schön krystallisierendes Semicarbazon vom Schmp. 193—195° liefert.

⁷⁾ Die Identität wurde durch nochmalige Darstellung des Präparates nach dem gleichen Reaktionsgange und Ermittlung des Mischschmelzpunktes durch Hrn. Dr. F. Rottmayr bestätigt.

⁸⁾ In der ersten Mitteil. ist der theoretische Acetylgehalt der Heptacetyl-galaktose irrtümlich mit 59.75% statt 61.18% berechnet worden.

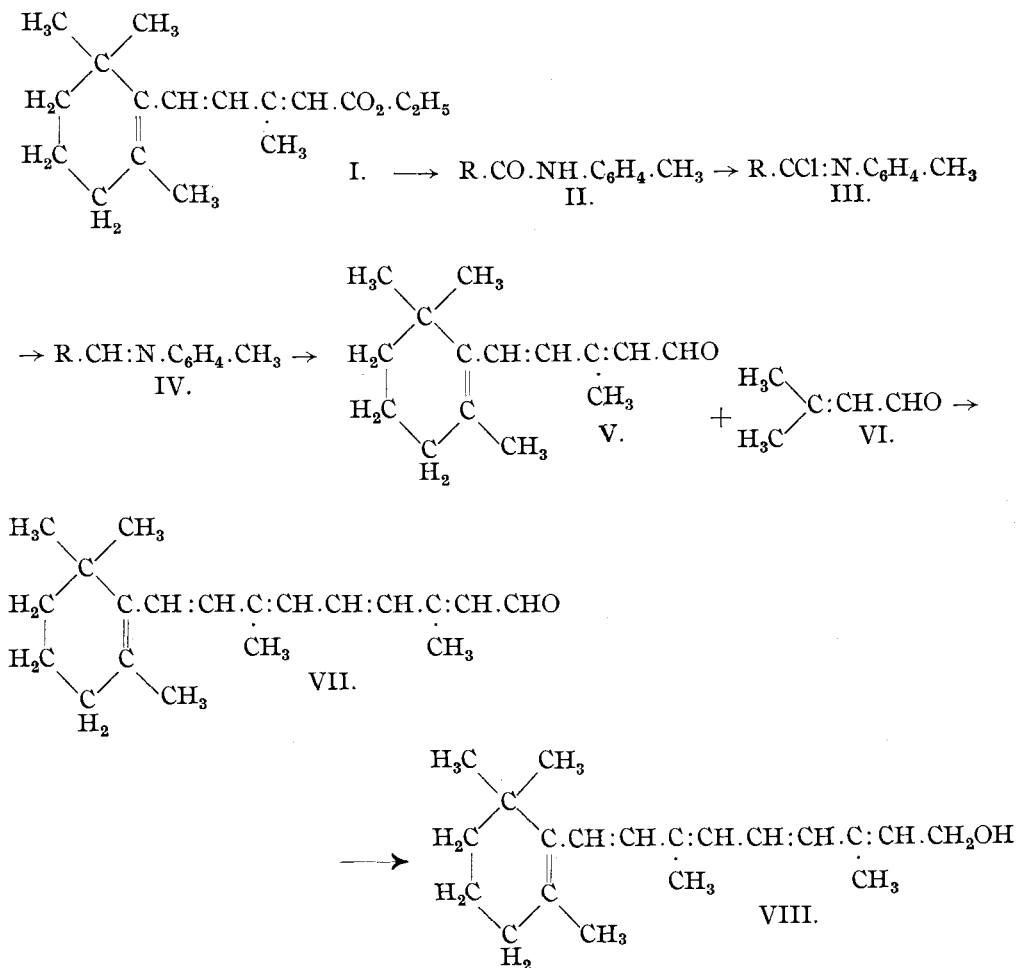
¹⁾ W. H. Davies, I. M. Heilbron, W. E. Jones u. A. Lowe, Journ. chem. Soc. London **1935**, 584; I. M. Heilbron, W. E. Jones, A. Lowe u. H. R. Wright, Journ. chem. Soc. London **1936**, 561.

²⁾ R. C. Fuson u. R. E. Christ, Science **84**, 294 [1936] (C. **1937** I, 362).

³⁾ Unsere auf zahlreichen eigenen Versuchen beruhende Kritik der Notiz von Fuson und Christ deckt sich im wesentlichen mit der von I. M. Heilbron u. W. E. Jones vor kurzem veröffentlichten. Chem. and Ind. **55**, 813 [1936] (C. **1937** I, 363).

⁴⁾ J. v. Braun u. W. Rudolph, B. **67**, 269, 1735 [1934].

⁵⁾ P. Karrer, H. Salomon, R. Morf u. O. Walker, Helv. chim. Acta **15**, 878 [1932].



Im Gegensatz zum β -Cyclocitral läßt sich nun der β -Ionyliden-acetaldehyd durch den mit M. Hoffer⁶⁾ aufgefundenen und mit W. Badstübner⁷⁾ verbesserten Piperidin-Katalysator im gewünschten Sinne mit β -Methylcrotonaldehyd⁸⁾ (VI) der Polyen-Synthese unterwerfen, die zum 5-fach ungesättigten Aldehyd mit 20 C-Atomen (VII) führt. Dieser noch nicht in reinem Zustande isolierte Aldehyd gibt mit Antimontrichlorid in Chloroform eine tief blaugrüne Lösung. Die Reduktion zum entsprechenden Alkohol (VIII)⁹⁾ ließ sich nach H. Meerwein-W. Ponndorf mit Aluminiumisopropylat in Isopropylalkohol ausführen. Das erhaltene Öl gibt mit Antimontrichlorid in Chloroform eine dunkelblaue Lösung, deren Ab-

⁶⁾ R. Kuhn u. M. Hoffer, B. **63**, 2164 [1930]; **64**, 1977 [1931].

⁷⁾ R. Kuhn, W. Badstübner u. Ch. Grundmann, B. **69**, 98 [1936].

⁸⁾ F. G. Fischer u. K. Hultzs, B. **68**, 1726 [1935].

⁹⁾ Diese Formel kommt nach P. Karrer, R. Morf u. K. Schöpp, Helv. chim. Acta **14**, 1431 [1931] dem aus *Scombrosox saurus* isolierten A-Vitamin zu.

sorptionsbande genau an derselben Stelle (606 m μ ; Gittermeß-Spektroskop Löwe-Schumm) liegt, wie wenn man natürliches A-Vitamin aus Lebertran-Konzentraten unter genau gleichen Bedingungen verwendet. Die sehr empfindliche, unter verschiedenen Bedingungen durchgeführte Identitätsprobe durch Mischchromatogramm an Aluminiumoxyd aus Benzin und Benzol-Benzin hat keine Differenzierung zwischen dem natürlichen und dem synthetischen Vitamin A ermöglicht.

Tabelle.

Wachstumswirkung von synthet. Vitamin A an A-frei ernährten Ratten. D = die je Tag und Ratte verfütterte Vitamin-Menge. Anf.-Gew. = Gewicht der Tiere zu Beginn des Versuchs. Konst.-Gew. = Gewicht der Tiere nach 22—30 Tagen, als Konstanz eingetreten war und mit der Vitaminszufuhr begonnen wurde. Z = Gewichtszunahme in 35 Tagen von diesem Zeitpunkt an bzw. bis zum Tod. Xer. = Xerophthalmie. † = gestorben.

D	Nr.	Anf.-Gew. (g)	Konst.-Gew. (g)	g nach 35 Tgn.	Z (g)	Bemerkung
8 γ	1	42	55	72	+ 17	
	2	38	50	67	+ 17	
	3	38	49	74	+ 25	
	4	42	60	85	+ 25	
	5	43	52	74	+ 22	
	6	42	44	66	+ 22	
	7	40	45	54	+ 9	
	8	38	49	62	+ 13	
	9	36	57	76	+ 19	
	10	34	43	67	+ 24	
0.8 γ	11	36	50	55	+ 5	
	12	35	60	85	+ 25	
	13	41	56	60	+ 4	
	14	36	57	68	+ 11	
	15	40	52	74	+ 22	
	16	40	56	60	+ 4	
	17	42	61	69	+ 8	
	18	43	58	68	+ 10	
	19	42	60	72	+ 12	
	20	42	61	77	+ 16	
0.08 γ	21	41	56	60	+ 4	Xer.
	22	42	57	—	— 11	Xer., † nach 14 Tgn.
	23	36	47	—	— 11	Xer., † „ 19 „
	24	40	52	—	— 12	Xer., † „ 18 „
	25	40	48	—	— 7	Xer., † „ 22 „
	26	35	57	—	— 12	Xer., † „ 22 „
	27	36	42	33	— 9	Xer.
	28	40	61	—	— 20	Xer., † „ 25 „
	29	35	56	—	— 13	Xer., † „ 20 „

Die mit 0.8 γ erzielte durchschnittliche Gewichts-Zunahme von 11.7 g entspricht der Wirkung von 0.9 γ Vitamin-A-Standard. Die Übereinstimmung kann somit als quantitativ gelten.

Der synthetische Alkohol (VIII) hat sich als frei von Farnesinol⁸⁾ erwiesen, das mit Antimontrichlorid ebenfalls eine blaue Lösung aber mit anderen Absorptionsbanden (605 und sehr stark und beständig 575 μ) gibt. Die Dosierung im Tierversuch erfolgte auf Grund der nach H. Brockmann¹⁰⁾ gemessenen C.L.O.-Einheiten. Die seit Anfang Februar in Gang befindlichen Versuche haben ergeben, daß vom synthetischen Vitamin 1 γ je Tag und Ratte gutes Wachstum A-frei ernährter Tiere gewährleistet, während 0.1 γ unzureichend ist. Dies stimmt mit der Wirksamkeit von Vitamin A natürlicher Herkunft überein.

Dem Werk Elberfeld der I.-G. Farbenindustrie A.-G., insbesondere Hrn. Prof. Dr. H. Hörlein, sprechen wir für die Ausführung der Tierversuche unseren besten Dank aus.

Beschreibung der Versuche.

1) Reindarstellung von β -Jonon.

Je 100 g β -Jonon-semicarbazon (Schmp. 148⁰)¹¹⁾ werden zusammen mit 100 g Phthalsäure-anhydrid fein gepulvert, in wenig Wasser aufgeschlämmt und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Destillat wird ausgeäthert und der Äther über Natriumsulfat getrocknet. Man erhält je 48 g β -Jonon vom Sdp.₈ 128⁰ und n_D^{20} 1.5121.

2) β -Jonyliden-essigsäure-*o*-toluidid.

Aus 48 g reinem β -Jonon wurden mit 24 g Zink und 51 g Bromessigerester nach P. Karrer, H. Salomon, R. Morf und O. Walker⁵⁾ durchschnittlich 40 g β -Jonyliden-essigsäure-äthylester vom Sdp.₃ 162⁰ erhalten.

Man stellt aus 35 g Methyljodid und 5.9 g Magnesium in 180 ccm Äther eine Grignard-Lösung dar, zu der man bei 0⁰ 25.5 g reines *o*-Toluidin in 50 ccm Äther zutropfen läßt. Der anfangs ausfallende Niederschlag geht unter ständigem Rühren wieder ganz in Lösung ($\frac{1}{2}$ Stde.). Man nimmt aus dem Eis und tropft 32 g β -Jonyliden-essigsäure-äthylester in 50 ccm Äther zu. Die Umsetzung verläuft so lebhaft, daß der Äther ins Sieden gerät. Nach $\frac{1}{4}$ -stdg. Rühren wird mit Eis-Kochsalz gekühlt und mit 100 ccm n_{10} -eiskalter Salzsäure vorsichtig zersetzt. Man wäscht die Ätherschicht mit n_{10} -Salzsäure, bis die wäßrige Schicht anfängt Kongo zu bläuen, und hierauf mit 6-mal 200 ccm Wasser, zuletzt mit n_{20} -Sodalösung und wiederum mit Wasser. Der Äther wird unter Stickstoff über Natriumsulfat getrocknet. Beim vorsichtigen Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt das *o*-Toluidid als zähes, gelbstichiges Öl (41 g), das bei -40⁰ teilweise krystallin erstarrt.

3) β -Jonyliden-acetaldehyd.

In einen 1-l-Rundkolben, der mit einem umgekehrt aufgesetzten Glas-Gooch-Tiegel (Jena G 1, Gummidichtung) und 2 Zuleitungsrohren versehen ist, gibt man etwa 300 ccm gesättigte Natriumacetat-Lösung, verdrängt die Luft durch reinen Stickstoff und läßt die nach Pfordten¹²⁾ aus 100 g Chromichlorid dargestellte Lösung von Chromchlorid unter Umschütteln zulaufen. Das ausgefallene Chromoacetat wird durch Kippen

¹⁰⁾ H. Brockmann u. M. L. Tecklenburg, Ztschr. physiol. Chem. **221**, 117 [1933].

¹¹⁾ F. Tiemann, B. **31**, 871 [1898].

¹²⁾ A. **228**, 113 [1885].

unter leichtem N_2 -Überdruck auf die Glas-Sinterplatte gebracht und 2-mal mit 200 ccm Wasser, 2-mal mit 50 ccm Methanol und 3-mal mit etwa 150 ccm Äther gewaschen. Der ganze Kolben wird in einen mit Stickstoff gefüllten Exsiccator gebracht, den man auf 2 mm evakuiert. Die Ausbeute an Chromoacetat-dihydrat beträgt etwa 80 g.

55 g krystallwasserhaltiges Chromoacetat werden mit 19 g Chlorwasserstoff in 250 ccm trockenem Äther nach J. v. Braun unter Stickstoff und lebhaftem Rühren zur Reaktion gebracht. 21 g β -Jonyliden-essigsäure-*o*-toluidid in 50 ccm trockenem Benzol werden mit 13.6 g Phosphor-pentachlorid bei 0° versetzt, das Benzol unter Stickstoff im Vak. verdampft und 2-mal unter gleichen Bedingungen mit Benzol nachdestilliert. Das zurückbleibende tief rotbraune Imid-chlorid löst man in 30 ccm trockenem Äther und läßt die Lösung zu der oben erhaltenen hellblauen Chromochlorid-Suspension unter lebhaftem Rühren unter N_2 zutropfen. Dabei erwärmt sich das Reaktionsgemisch und der Niederschlag färbt sich dunkel. Nach $1\frac{1}{2}$ -stdg. Rühren ist alles in Lösung gegangen. Dann schüttelt man 4-mal mit Wasser durch und verdampft den Äther im Vak. unter Stickstoff. Der zurückbleibende rohe Aldehyd, ein dunkelbraunes Öl, wird mit 100 ccm 10-proz. Oxalsäure-Lösung überschichtet und unter Kohlendioxyd der Wasserdampfdestillation unterworfen. Das farblose Destillat zieht man mit Äther aus und trocknet diesen unter reinem Stickstoff über Natriumsulfat. Der β -Jonyliden-acetaldehyd (3.9 g), den man so erhält, stellt eine kaum gelbstichige, bewegliche Flüssigkeit von terpenartigem Geruch dar. Unter 10^{-4} mm geht er bei 110° (Bad-Temp.) über, doch findet dabei teilweise Zersetzung statt. Er reduziert ammoniakalische Silberlösung beim gelinden Erwärmen und rötet fuchsinschweflige Säure. Mit Antimontrichlorid in Chloroform erhält man eine rotbraune Fällung.

0.3 g Aldehyd wurden mit 0.3 g Semicarbazid-chlorhydrat und 0.3 g Kaliumacetat in wenig Wasser und der zur Lösung erforderlichen Menge Alkohol über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Am nächsten Morgen wurde die Krystallisation durch Zusatz von Wasser vervollständigt (0.5 g) und 3-mal aus Toluol umkrystallisiert. Sternförmig angeordnete, weiße, feine Nadelchen vom Schmp. 193—195° (k. Th.).

$C_{16}H_{25}ON_3$ (275.2). Ber. C 69.70, H 9.09, N 15.28.
Gef. „ 69.62, 69.31, „ 9.63, 9.56, „ 15.09, 15.19.

4) Vitamin A.

Je 3.9 g β -Jonyliden-acetaldehyd wurden zu einem Gemisch von 0.05 g Piperidin und 0.05 g Eisessig in 0.5 ccm Alkohol gegeben und unter reinem Stickstoff mit 1.5 g Methylbutenal tropfenweise im Laufe von 1 Stde. versetzt. Das Reaktionsgemisch färbte sich dunkelbraun und blieb über Nacht bei 15—20° stehen. Dann wurde mit Äther verdünnt, mit sehr verd. Salzsäure zur Entfernung des Piperidins, dann mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen und unter reinem Stickstoff über Natriumsulfat getrocknet. Diese Lösung gab mit Antimontrichlorid in Chloroform eine tief blaugrüne Färbung.

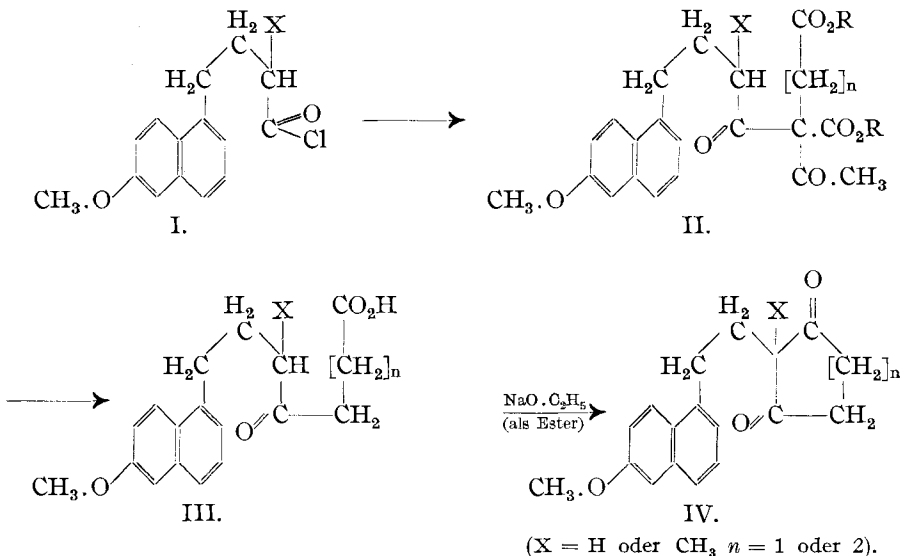
Die ätherische Lösung des 5-fach ungesättigten Aldehyds wurde unter reinem Stickstoff verdampft und der Rückstand in 75 ccm Isopropylalkohol (frisch über Aluminium destilliert) gelöst. Bei 110° (Bad-Temp.) fügten wir unter reinem Stickstoff 2 g Aluminiumisopropylat zu und

steigerten die Temperatur auf 120°, wobei der Isopropylalkohol überdestillierte. Wir ließen noch 3-mal etwa 30 ccm Isopropylalkohol zulaufen, bis der abdestillierende Alkohol mit *p*-Nitrophenylhydrazin in Eisessig keine Aceton-Reaktion mehr gab. Hierfür waren $\frac{3}{4}$ Stdn. erforderlich. Dann wurde gekühlt, mit Petroläther (Sdp. 30—30°) verdünnt und mit 2-*n*. Phosphorsäure durchgeschüttelt. Die wäßrige Schicht wurde noch 2-mal mit Petroläther ausgezogen. Die vereinigten Petroläther-Lösungen wuschen wir 3-mal mit Wasser und trockneten über Natriumsulfat. Diese Lösung gab mit Antimontrichlorid in Chloroform eine tiefblaue Färbung (Absorptionsbande 606 m μ); der Rückstand wog 2.6 g und enthielt 370 C.L.O.-Einheiten in 1 g. Durch chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd aus Benzin und Entwickeln mit Benzol-Benzin stieg der Reinheitsgrad auf 750 C.L.O.-Einheiten, entsprechend einem Vitamin-A-Gehalt von 7.5 %.

155. Chang Kong Chuang, Yü-Lin Tien und Yao-Tseng Huang:
Synthetische Studien in der Sterin- und Sexualhormon-Gruppe,
I. Mittell.: Synthese eines 10-Oxy-3-oxo-hexahydro-chrysens¹⁾ und
seines Methyläthers.

[Aus d. National Research Institute of Chemistry, Academia Sinica, Schanghai, China.]
 (Eingegangen am 6. März 1937.)

Neben der Fortsetzung unserer synthetischen Arbeiten auf dem Gebiet der Sterine und Sexualhormone in der in einer früheren Abhandlung²⁾ beschriebenen Richtung, hat ein anderes Vorgehen, das im folgenden skizziert



¹⁾ Die Bezifferung des Chrysenrings ist die in Beilsteins Handb., IV. Aufl., Erg.-Werk, angewandte. ²⁾ Chuang, Tien u. Ma, B. 69, 1494—1505 [1936].