

**375. Richard Kuhn und Christoph Grundmann: Über die Gewinnung von höheren aliphatischen Glykoläthern aus Crotonaldehyd.**

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut f. Chemie.]

(Eingegangen am 22. September 1938.)

Durch Einwirkung von Piperidinacetat auf Crotonaldehyd ist es gelungen, die aliphatischen Polyenaldehyde  $\text{CH}_3\text{.}[\text{CH:CH}]_n\text{.CHO}$  mit  $n = 3$  (Octatrienal<sup>1)</sup>),  $n = 5$  (Dodecapentaenal<sup>2)</sup>) und  $n = 7$  (Hexadeca-heptaenal<sup>3)</sup>) darzustellen. Die Kondensation des Hexadecaheptaenals mit Malonsäure und anschließende Hydrierung führte zu Stearinsäure, die sich als identisch mit dem Naturprodukt erwies<sup>3)</sup>.

Wir haben versucht, die lineare Kondensation des Crotonaldehyds noch weiter zu treiben, um auf diesem Wege auch noch höhere natürliche Fettsäuren zu erhalten. Zu diesem Zweck haben wir a) die Natur des Lösungsmittels, in dem die Kondensation des Crotonaldehyds abläuft, b) die Natur des katalysierenden Aminsalzes systematisch variiert. Das Ergebnis ist, daß man in guten Ausbeuten über die Stufe  $n = 7$  hinauskommt, wenn man bestimmte Lösungsmittel anwendet. Namentlich in Alkoholen erhält man leicht tiefrote bis violette, krystalline, äußerst schwer lösliche Kondensationsprodukte. Diese gehören überwiegend der  $\text{C}_{20}$ -Reihe an (5 Mole Crotonaldehyd), enthalten aber neben etwas  $\text{C}_{16}$ -Körpern auch noch Verbindungen, die aus 6 Molen und aus 7 Molen Crotonaldehyd aufgebaut sind. Wie wir gefunden haben, hängt die Vorzugsstellung der Alkohole<sup>4)</sup> damit zusammen, daß sie chemisch in die Reaktionsprodukte eintreten. Verwendet man als Lösungsmittel Methanol, so erhält man Methoxy-polyenaldehyde. Daß nicht gewöhnliche Polyenaldehyde vorliegen, die sehr fest Krystallmethanol gebunden haben, ergibt sich daraus, daß man durch katalytische Perhydrierung glatt Monomethyläther von höheren aliphatischen Glykolen erhält. Diese Verbindungen, von denen wir bisher den Äther  $\text{C}_{20}\text{H}_{40}(\text{OH})(\text{OCH}_3)$  in weißen Krystallen vom Schmp. 42—43° rein isolieren konnten, stellen im allgemeinen wachsartige krystalline Massen dar, die sich in vielen organischen Lösungsmitteln gut, in Wasser aber nicht lösen. Die Oxydation mit Chromsäure führt zu Methoxy-fettsäuren, im allgemeinen Falle zu Alkoxy-fettsäuren, deren nähere Untersuchung und Konstitutionsaufklärung noch aussteht.

Die tiefe Farbe und die Lage der Absorptionsbanden der neuen Alkoxy-polyenaldehyde beweisen, daß durch die Addition der Alkohole keine wesentliche Unterbrechung in der Konjugation der Doppelbindungen eingetreten sein kann. Das aus Crotonaldehyd mit Piperazin-acetat in Methanol gewonnene tiefrote krystalline Reaktionsprodukt zeigt z. B.,

<sup>1)</sup> R. Kuhn u. M. Hoffer, B. **63**, 216† [1930]; **64**, 1944 [1931].

<sup>2)</sup> R. Kuhn u. Ch. Grundmann, B. **70**, 1318 [1937].

<sup>3)</sup> R. Kuhn, Ch. Grundmann u. H. Trischmann, Ztschr. physiol. Chem. **248**, IV [1938].

<sup>4)</sup> In einer vor kurzem erschienenen Mitteilung, die uns zur Veröffentlichung der eigenen Befunde veranlaßt, haben H. L. du Mont und H. Fleischhauer, B. **71**, 1958 [1938], kinetische Messungen beschrieben, aus denen hervorgeht, daß die Kondensation des Crotonaldehyds in Alkoholen als Lösungsmittel besonders rasch verläuft. Die chemische Natur der dabei entstehenden Produkte ist jedoch unbekannt geblieben.

wenn man die Lösung in Chloroform mit viel Benzin verdünnt, 2 Banden bei 464 und 441  $m\mu$ , während unter gleichen Bedingungen das Hexadecaheptaenal  $H_3C.[CH:CH]_7.CHO$  2 Banden bei 440 und 410  $m\mu$  und das Dodecapentaenal,  $H_3C.[CH:CH]_5.CHO$ , in Alkohol 2 Banden bei 385 und 357  $m\mu$  (lichtelektrisch gemessen) aufweist.

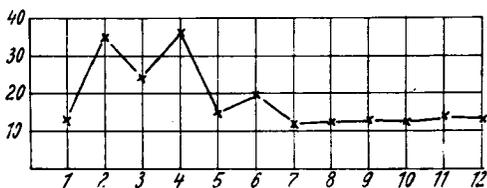
Tafel 1 gibt die Abhängigkeit der Ausbeuten von der Natur des angewandten Lösungsmittels für Piperidin-acetat als Katalysator an. Die kristallinen, tief roten bis violetten Niederschläge wurden jeweils nach 48 Stdn. abgesaugt, sehr reichlich mit Methanol gewaschen und nach dem Trocknen im Vak. gewogen. In  $CS_2$ ,  $C_6H_6$  u. a. fiel überhaupt kein Niederschlag aus. Die besten Ausbeuten (35—36% d. Th.) wurden bisher in Äthylalkohol und in *n*-Butanol erzielt. Es fällt auf, daß in Alkoholen mit ungerader Zahl von C-Atomen (Methyl-, *n*-Propyl-, Amylalkohol) die Ausbeuten erheblich geringer sind (Abbild.).

Tafel 1. Einfluß des Lösungsmittels auf die Ausbeuten an hochmolekularen Polyenaldehyden.

$1/_{10}$  Mol Crotonaldehyd +  $1/_{100}$  Mol Piperidin (Merck, puriss.)-Acetat in 60 ccm Lösungsmittel, Temperatur 15—20°.

Lösungsmittel	Ausb. in % d. Th.	Lösungsmittel	Ausb. in % d. Th.
1) Methanol	13.2	13) Benzylalkohol	14.5
2) Äthanol	35.0	14) Glykol	11.7
3) <i>n</i> -Propanol	23.7	15) Glycerin	Spuren
3a) Isopropanol	24.9	16) Dioxan	31.0
4) <i>n</i> -Butanol	36.0	17) Pyridin	Spuren
5) Isoamylalkohol	15.3	18) Eisessig	0
6) <i>n</i> -Hexylalkohol, <i>prim.</i>	19.5	19) Äther	0
7) <i>n</i> -Heptylalkohol, <i>prim.</i>	12.4	20) Essigester	0
8) <i>n</i> -Octylalkohol, <i>prim.</i>	12.5	21) Aceton	Spuren
9) <i>n</i> -Nonylalkohol, <i>prim.</i>	13.0	22) Benzol	0
10) <i>n</i> -Decylalkohol, <i>prim.</i>	12.4	23) Chloroform	0
11) <i>n</i> -Undecylalkohol, <i>prim.</i>	14.0	24) Schwefelkohlenstoff	0
12) <i>n</i> -Dodecylalkohol, <i>prim.</i>	13.2		

Tafel 2 zeigt, daß nur verhältnismäßig wenige Amine bzw. deren Salze als Katalysatoren geeignet sind. Unter den geprüften hat sich noch keiner gefunden, der das Piperidin an Wirksamkeit übertrifft. Interessant ist, daß alle wirksamen Basen, insbesondere Piperazin und Morpholin, dem Piperidin in ihrem chemischen Bau recht nahe stehen. Andererseits genügen schon geringfügige Änderungen des Piperidin-Moleküls, wie die Einführung einer Methylgruppe in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Stellung, um die Wirksamkeit beträchtlich herabzumindern.



Abszissen: Zahl der C-Atome der als Lösungsmittel verwendeten Alkohole.  
Ordinaten: Ausbeuten an Alkoxy-polyenaldehyden in Proz. d. Theorie.

Tafel 2. Einfluß des Katalysators auf die Ausbeuten an hochmolekularen Polyenaldehyden.

$\frac{1}{10}$  Mol Crotonaldehyd +  $\frac{1}{100}$  Mol Acetat der Base in 60 ccm Lösungsmittel, Temperatur 15—20°.

Katalysator	Ausbeute in % d. Th.	
	mit Methanol	mit Butanol
1) Piperidin (Merck puriss.)	13.2	36.0
2) Piperazin (Monoacetat)	10.8	16.0
3) Piperazin (Diacetat)	16.2	22.0
4) Morpholin	8.8	10.4
5) $\beta$ -Pipicolin	6.1	
6) $\alpha$ -Pipicolin	Spuren	
7) Pyrrolidin	1.1	
8) Dihydrocollidin	0	
9) Dimethylamin	Spuren	
10) Diäthylamin	Spuren	
11) Dibutylamin	0	
12) Di-isoamylamin	0	
13) Di-isobutylamin	0	
14) Diallylamin	0	
15) Dibenzylamin	0	
16) Dicyclohexylamin	0	
17) Benzylanilin	0	
18) Äthanolamin	0	
19) Diäthanolamin	0	
20) Oxyäthyl-butylamin	0	
21) Äthylendiamin	0	
22) Propylendiamin	0	
23) Nicotin	0	
24) Tetramethylammoniumhydroxyd	0	
25) 2-Methyl-2.3-dihydro-indol	0	
26) Tetrahydro-chinolin	0	

Die alte Erfahrung, daß Piperidinpräparate verschiedener Herkunft vielfach recht verschiedene Ergebnisse liefern<sup>5)</sup>, tritt beim Arbeiten in Lösungsmitteln erneut in Erscheinung. Auch beim Morpholin sind solche Unterschiede beobachtet worden (Tafel 3).

Tafel 3. Einfluß des verwendeten Piperidins auf die Ausbeuten an hochmolekularen Polyenaldehyden.

$\frac{1}{10}$  Mol Crotonaldehyd +  $\frac{1}{100}$  Mol Piperidinacetat in 60 ccm Methanol.

Katalysator	Ausbeute in % d. Th.
1) Piperidin Merck puriss.	13.2
2) „ Merck depuratum	8.5
3) „ Kahlbaum	12.7
4) „ Schuchardt purum, mindestens 90-proz.	19.0
5) „ „ „ 90- „	40.0 (in Butanol)
6) Morpholin, selbst dargestellt	8.8
7) „ I.-G. Höchst	2.0

<sup>5)</sup> K. Bernhauer u. K. Irrgang, A. 525, 43 [1936].

### Beschreibung der Versuche.

#### Kondensation mit Piperazin in Methanol.

70 g Crotonaldehyd (techn., 1 Mol) werden in 400 ccm Methanol gelöst und mit 12 g Eisessig versetzt. Hierzu gibt man eine Lösung von 8.6 g Piperazin ( $\frac{1}{10}$  Mol reinst, kryst., Dr. Fraenkel & Dr. Landau) in 100 ccm Methanol. Diese Reihenfolge ist einzuhalten, da sonst das in Methanol sehr schwer lösliche Acetat bzw. Diacetat des Piperazins ausfällt. In Gegenwart des Crotonaldehyds geht die Base sofort leicht lösliche Zwischenverbindungen ein. Das Reaktionsgemisch färbt sich zunächst gelb und wird in wenigen Minuten tief rot. Die Temperatur steigt von etwa 15° im Laufe von  $\frac{1}{4}$  Stde. auf 37—40°. Nach 1 Stde. haben sich bereits zahlreiche Kristalle ausgeschieden und nach 24 Stdn. ist alles zu einem dicken Brei erstarrt. Man nutsch ab und wäscht so lange mit Methanol (2—3 l), bis dieses nur noch schwach gelb gefärbt abläuft. Nach dem Trocknen liegen 7.5 g (16.2% d. Th.) eines braunstichig roten Pulvers mit schwachem Metallglanz vor. Unter dem Mikroskop stellt die Substanz sehr kleine granatrote Blättchen dar.

#### Katalytische Hydrierung.

5 g des mit Piperazin gewonnenen Kondensationsproduktes wurden, fein gepulvert, in 200 ccm Methanol suspendiert und mit 5 g Nickel-Katalysator bei 120° und 90 atü mit Wasserstoff 18 Stdn. im Autoklaven geschüttelt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde die ganz farblose Lösung im Vak. verdampft. Dabei hinterblieb ein dickes (von Spuren kolloidalen Nickels braunstichig gefärbtes) Öl, das salbenartig erstarrte. Ausb. 4.8 g.

Unter 0.005 mm gingen zwischen 90° und 120° (Luftbad) 0.7 g eines farblosen Öls über, das beim Erkalten teilweise erstarrte. Der Hauptlauf (130°—140°, 0.005 mm) wog 2.7 g und erstarrte restlos. Bis 200° folgte noch etwas gelbstichiges, sehr zähes Öl (0.4 g), das nicht mehr erstarrte. Der Rückstand stellte eine hellbraune glasige Masse dar.

Die Hauptfraktion (2.7 g, Schmp. 39—41°) wurde mit den durch Abpressen des Vorlaufs gewonnenen festen Anteilen vereinigt und nochmals fraktioniert. Unter 0.0005 mm gingen bis 120° (Luftbad) 0.6 g über, die unscharf zwischen 35° und 40° schmolzen und sich durch Analyse als Gemisch von Cetylalkohol  $C_{16}H_{34}O$  mit einem Glykol-monomethyläther  $C_{17}H_{36}O_2$  erwiesen.

3.405 mg Sbst.: 9.55 mg  $CO_2$ , 4.02 mg  $H_2O$ . — 3.318 mg Sbst.: 9.290 mg  $CO_2$ , 3.88 mg  $H_2O$ . — 3.174, 2.986 mg Sbst.: 1.59, 1.46 mg AgJ.

$C_{17}H_{36}O_2$ (272.3).	Ber. C 74.92,	H 13.32,	$OCH_3$ 11.39.
$C_{16}H_{34}O$ (258.3).	„ „ 79.24,	„ 14.14,	„ 0.00.
	Gef. „ 76.49, 76.36,	„ 13.04, 13.21,	„ 6.61, 6.47.

Zwischen 130° und 140° (0.0005 mm) folgte die Hauptmenge (2.6 g). Weiße, geruch- und geschmacklose Krystallmasse vom Schmp. 42—43°.

3.825 mg Sbst.: 10.70 mg  $CO_2$ , 4.46 mg  $H_2O$ . — 3.085 mg Sbst.: 8.64 mg  $CO_2$ , 3.63 mg  $H_2O$ . — 3.846, 3.869 mg Sbst.: 2.67, 2.69 mg AgJ.

$C_{21}H_{44}O_2$ (328.3).	Ber. C 76.76,	H 13.50,	$OCH_3$ 9.45.
	Gef. „ 76.29, 76.38,	„ 13.05, 13.16,	„ 9.17, 9.16.

Die Substanz ist gut löslich in Chloroform und in Benzol, weniger in Äther und Petroläther, mäßig in Alkohol und Methanol, unlöslich in Wasser.