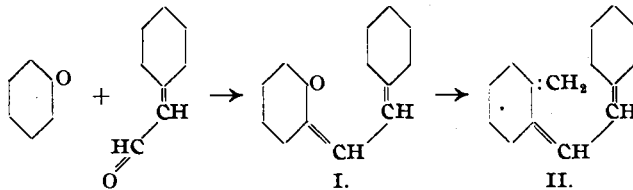


### 438. Karl Dimroth und Hörður Jonsson: Synthetische Versuche zur Darstellung der antirachitischen Vitamine (III. Mittel.).

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. Göttingen.]

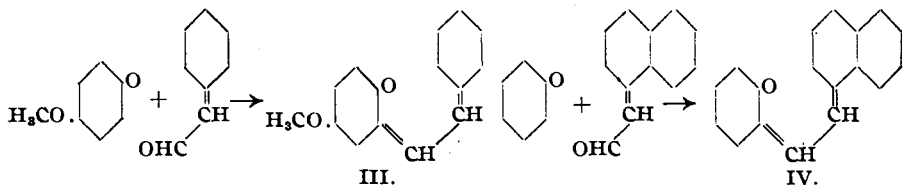
(Eingegangen am 22. November 1938.)

Wie früher gezeigt wurde<sup>1)</sup>, gelingt es, durch Kondensation von Cyclohexanon mit Cyclohexyliden-acetaldehyd ein doppelt ungesättigtes Keton der Formel I aufzubauen. Dieses sollte als Ausgangsmaterial für eine Verbindung II dienen, in der die CO-Gruppe durch die C:CH<sub>2</sub>-Gruppe ersetzt ist; sie ist die einfachste Modells substanz, bei der sämtliche konjugierte Doppelbindungen die gleiche Lage einnehmen wie bei den antirachitischen Vitaminen.



Es hat sich herausgestellt, daß es schwer ist, aus dem empfindlichen Keton I durch Reaktionen nach Grignard oder Reformatzki reine kristallisierte Umwandlungsprodukte zu erhalten. Daher schien es wünschenswert, andere Ketone desselben Typus aufzubauen und zu untersuchen, ob diese Stoffe größere Stabilität besitzen und für die weiteren Umsetzungen besser geeignet sind. Wir haben dazu nach den früher ausgearbeiteten Methoden durch Variation der beiden Komponenten, aus denen die doppelt ungesättigten Ketone aufgebaut werden, zwei verschiedene Arten dargestellt: 1) Durch Kondensation von Cyclohexyliden-acetaldehyd mit *p*-Methoxy-cyclohexanon das Keton III.

2) Durch Kondensation von  $\alpha$ -Dekahydro-naphthyliden-acetaldehyd mit Cyclohexanon das Keton IV.



Beide Ketone III und IV wurden rein und gut kristallisiert erhalten; sie sind wesentlich stabiler und weniger luftempfindlich als das früher beschriebene Keton I. Daher ist zu erwarten, daß die weiteren Umwandlungen hier einheitlicher verlaufen.

An den neuen Ketonen haben uns vor allem die Ultraviolett-Absorptionsspektren interessiert<sup>2)</sup>. Wir haben früher für das Keton I, welches nicht

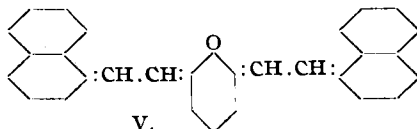
<sup>1)</sup> I. und II. Mittel.: K. Dimroth B. 71, 1333, 1346 [1938].

<sup>2)</sup> Sämtliche Spektren sind am hiesigen Institut von Hrn. Dr. Eckhardt und Hrn. cand. chem. Breywisch aufgenommen worden, denen wir hierfür unseren besten Dank aussprechen.  $\epsilon$  ist berechnet nach  $\frac{1}{c \cdot d} \log \frac{J_0}{J}$ ;  $d$  in cm,  $c$  in Mol/l. Lösungsmittel ist Äther.

substituiert ist, ein Absorptionsmaximum bei 297  $m\mu$  mit einem molaren Absorptionskoeffizienten von  $\epsilon = 25300$  in Äther gefunden. Das Methoxyketon III zeigt genau dasselbe Spektrum ( $\lambda_{\max} = 297 m\mu$ ,  $\epsilon = 25300$ ). Nach Aldersley und Burkhardt<sup>3)</sup> besitzt ein Keton III, in dem die Methoxygruppe durch eine Acetylgruppe ersetzt ist, in Alkohol ein Maximum bei 306  $m\mu$  mit  $\epsilon = 10530$ . Da nicht zu erwarten ist, daß der Ersatz der Acetylgruppe durch die Methoxygruppe einen wesentlichen Einfluß auf das Spektrum ausübt, haben wir unser Methoxyketon noch in Alkohol gemessen. Es zeigt sich, daß hier tatsächlich eine starke Verschiebung der Hauptabsorption ins langwellige Gebiet eintritt: Wir finden so in Übereinstimmung mit dem Acetoxyketon von Aldersley und Burkhardt für das Methoxyketon III in Alkohol ein Maximum bei 306—307  $m\mu$ . Der molare Absorptionskoeffizient ist bei uns allerdings sehr viel höher ( $\epsilon = 24500$ ), was auf die größere Reinheit unseres kristallisierten Stoffes zurückgeführt werden muß.

Das Absorptionsmaximum des Ketons IV liegt bei 300  $m\mu$  ( $\epsilon = 27300$ ). Es tritt also gegenüber den ungesättigten Ketonen, die durch Kondensation von Cyclohexyliden-acetaldehyd an Stelle des  $\alpha$ -Dekaliden-acetaldehydes mit Cyclohexanon bzw. mit *p*-Methoxycyclohexanon gewonnen worden waren, eine Verschiebung nach längeren Wellen um 3  $m\mu$  ein. Es ist von Interesse, daß schon die Aldehyde dieselbe Verschiebung in der Lage des Absorptions-Maximums aufweisen: Das Maximum des Cyclohexyliden-acetaldehyds liegt bei 232  $m\mu$  ( $\epsilon = 17400$ ), das des Dekahydro-naphthyliden-acetaldehyds bei 235  $m\mu$  ( $\epsilon = 15000$ ). Diese schwache Verschiebung der Maxima nach längeren Wellen ist wohl auf die größere Unsymmetrie der Moleküle zurückzuführen.

Führt man die Kondensation aus Aldehyd und Cyclohexanon nicht in wäßriger, sondern in alkoholischer Natronlauge durch, so erhält man nach Vorländer<sup>4)</sup> ein ungesättigtes Keton, das durch den Zusammentritt von zwei Molekülen Aldehyd mit einem Molekül Cyclohexanon entstanden ist. Wir haben so aus  $\alpha$ -Dekahydro-naphthyliden-acetaldehyd und Cyclohexanon das Kondensationsprodukt V rein dargestellt. Es reagiert im Gegensatz zu dem oben beschriebenen einfach substituierten Keton IV nicht mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin.



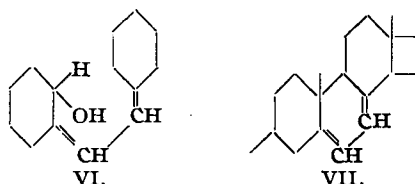
Die Hauptabsorptionsbande dieses vierfach ungesättigten Ketons liegt bei 342  $m\mu$  ( $\epsilon = 90800$ ); daneben erscheint ein zweites niedrigeres Maximum bei 236  $m\mu$  ( $\epsilon = 33600$ ). Trotz des Eintritts zweier neuer konjugierter Doppelbindungen in das Molekül wird das Maximum nur um 42  $m\mu$  nach längeren Wellen hin verschoben. Wie ein Vergleich mit einfachen ungesättigten aliphatischen Ketonen zeigt, liegt das Absorptionsmaximum eines symmetrisch gebauten Ketons bei kürzeren Wellen als das eines unsymmetrischen mit der gleichen Zahl von konjugierten Doppelbindungen. So absorbiert Crotyliden-aceton bei 271  $m\mu$ , das vollkommen symmetrische Phoron 6  $m\mu$  kurzwelliger, bei 265  $m\mu$ .

<sup>3)</sup> Journ. chem. Soc. London 1938, 545.

<sup>4)</sup> B. 59, 2080 [1926].

Die oben beschriebenen zweifach ungesättigten Ketone I, III und IV zeigen im Vergleich mit einem zweifach ungesättigten aliphatischen Keton, dem Crotyliden-aceton, eine auffallend langwellige Absorption: Das Maximum ist hier um etwa 30  $m\mu$  nach Rot verschoben. Es scheint, daß die bisher nicht bekannte Anordnung der beiden semicyclischen Doppelbindungen einen großen Einfluß auf die Lage der Absorptionsbanden ausübt.

Wir haben in dem oben beschriebenen Keton I nach Meerwein-Ponndorf die Ketogruppe zur Alkoholgruppe reduziert. Der kristallisiert erhaltene Alkohol VI besitzt ein sehr hohes Absorptionsmaximum bei 248  $m\mu$  ( $\epsilon = 34900$ ) neben zwei weiteren Maxima bei 240  $m\mu$  ( $\epsilon = 29500$ ) und bei 258  $m\mu$  ( $\epsilon = 23700$ ).



Auch hier zeigt ein Vergleich mit einem gewöhnlichen Butadienderivat oder mit Sorbinalkohol, daß eine starke Verschiebung der Hauptabsorptionsbanden nach Rot eingetreten ist. Nach Untersuchungen von Pallutz<sup>5)</sup> wird auch durch einen Ringschluß das Absorptionsmaximum gegen das sichtbare Gebiet hin verschoben: Wenn sich die beiden konjugierten Doppelbindungen innerhalb eines Ringes befinden, liegt es um etwa 30—40  $m\mu$  langwelliger als bei einem Stoff mit zwei konjugierten Doppelbindungen in offener Kette. Die Verlagerung gegen das sichtbare Gebiet ist bei der Anordnung mit den zwei konjugierten semicyclischen Doppelbindungen nicht so groß wie bei einem Ringschluß, sie beträgt nur etwa 20  $m\mu$ . Das Ergosterin (VII), das die beiden Doppelbindungen in einem Ring trägt, absorbiert zwischen 265 und 280  $m\mu$ .

Im Versuchsteil sind noch einige Ergänzungen zu früheren Versuchen beschrieben, die sich auf die Darstellung des  $\alpha$ -Dekahydro-naphthyliden-acetaldehydes beziehen. Durch vorsichtige Oxydation des Dekahydro-naphthyliden-äthylalkohols bzw. des Aldehydes haben wir dieselbe Dekahydro-naphthyliden-essigsäure erhalten, die man aus  $\alpha$ -Dekalon mit Bromessigester nach Reformatzki bekommt. Dies beweist, daß der Reaktionsverlauf, der zur Aldehydsynthese angewandt wurde — die Umlagerung des tertiären Äthylens-carbinols zum primären  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Alkohol — in dieselbe sterische Reihe führt wie die Reformatzki-Reaktion.

### Beschreibung der Versuche.

Darstellung des Ketons III: Die Kondensation wird mit 10 g Cyclohexyliden-acetaldehyd, 10.3 g *p*-Methoxy-cyclohexanon unter den früher<sup>1)</sup> angegebenen Bedingungen durchgeführt. Das Keton kristallisiert aus den zwischen 157—170<sup>0</sup>/2 mm übergangenden Fraktionen

<sup>5)</sup> Dissertat. Göttingen 1935.

aus, es schmilzt nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 84°. An der Luft wird es nicht verändert.

5.391 mg Sbst.: 15.210 mg CO<sub>2</sub>, 4.510 mg H<sub>2</sub>O.

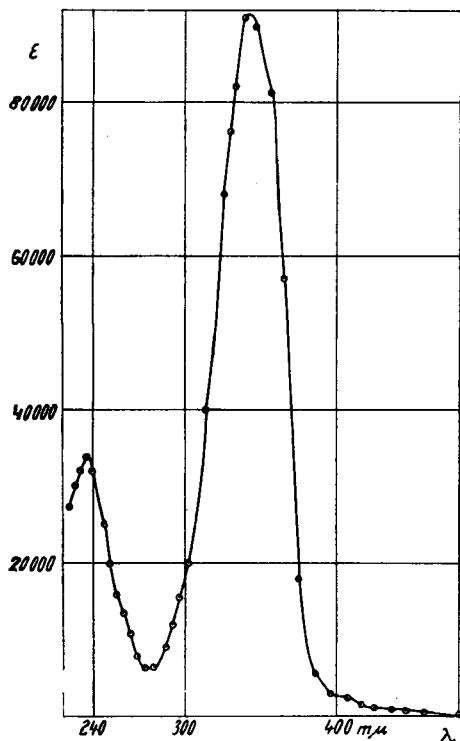
C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 76.92, H 9.40. Gef. C 76.99, H 9.36.

Das Absorptions-Maximum liegt bei 297 m $\mu$ ,  $\epsilon = 25300$ .

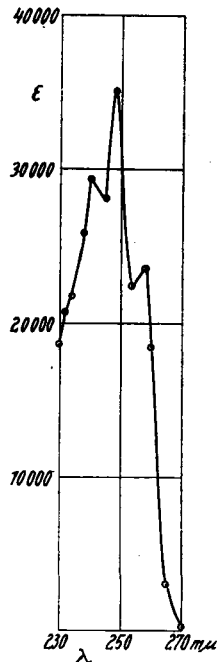
Darstellung des Ketons IV: Das Keton wird wie oben aus 10.25 g  $\alpha$ -Dekahydro-naphthyliden-acetaldehyd und 24 g Cyclohexanon bereitet. Es ist vorteilhaft, die wäßrig alkalische Lösung längere Zeit zu schütteln. Nach 10 Tagen wird aufgearbeitet, das Kondensationsketon geht bei 180—190°/0.3 mm über. Es wird aus Methanol umkrystallisiert und schmilzt bei 82—83°.

5.186 mg Sbst.: 15.935 mg CO<sub>2</sub>, 4.750 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O. Ber. C 83.65, H 10.15. Gef. C 83.54, H 10.25.



Abbild. 1. Keton V.



Abbild. 2. Alkohol VI.

Das Absorptions-Maximum liegt bei 300 m $\mu$ ,  $\epsilon = 27300$ .

Beim Erwärmen mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-sulfat in Alkohol entsteht ein bei 232—236° unter Zers. schmelzendes Dinitro-phenylhydrazon. Es kann aus Benzol-Alkohol umkrystallisiert werden.

4.874 mg Sbst.: 11.68 mg CO<sub>2</sub>, 3.02 mg H<sub>2</sub>O. — 2.00 mg Sbst.: 0.228 ccm N (26.5°, 737 mm).

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 65.71, H 6.90, N 12.79. Gef. C 65.44, H 6.95, N 12.59.

Kondensation in alkoholischer Natronlauge zum Keton V: 3.6 g  $\alpha$ -Dekahydro-naphthyliden-acetaldehyd und 1.7 g Cyclohexanon werden in 360 ccm 50-proz. Alkohol, der 1% Natriumhydroxyd enthält, gelöst. Nach 2-tägigem Stehenlassen werden die abgeschiedenen Flocken abgesaugt und aus Aceton umkrystallisiert. Das Keton kommt in seidenglänzenden gelben Nadeln heraus, die bei 196° schmelzen.

3.900 mg Sbst.: 12.265 mg CO<sub>2</sub>, 3.510 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>O. Ber. C 86.06, H 10.12. Gef. C 85.77, H 10.07.

Die Absorptions-Maxima liegen bei 236 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 33600 und 342 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 90800.

Reduktion des Ketons I nach Meerwein-Ponndorf: 3.1 g Keton I werden mit einer Lösung von 20 g Aluminiumisopropylat in 250 ccm absol. Isopropylalkohol 8 Stdn. erhitzt. Das gebildete Aceton destilliert dabei ab. Danach wird in viel Wasser gegossen, angesäuert und ausgeäthert. Nach Verseifen des Ätherrückstandes krystallisiert das Reduktionsprodukt VI aus. Es kann aus Alkohol umkrystallisiert werden und schmilzt dann bei 124—125°.

5.048 mg Sbst.: 15.055 mg CO<sub>2</sub>, 4.89 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O. Ber. C 81.51, H 10.72. Gef. C 81.34, H 10.86.

Die Absorptionsmaxima liegen bei 240 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 29500; 248 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 34900 und bei 258 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 23700.

1-Äthyl-dekalol-(1): Bei der vollständigen Hydrierung des 1-Äthyl-dekalols-(1) oder des 1-Äthylen-dekalols-(1) entsteht der gesättigte tertiäre Alkohol vom Sdp. 124—126°/12.5 mm. Das *p*-Nitrobenzoat schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 114°.

5.023 mg Sbst.: 12.705 mg CO<sub>2</sub>, 3.38 mg H<sub>2</sub>O. — 3.279 mg Sbst.: 0.122 ccm N (21.5°, 756 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 68.84, H 7.61, N 4.23. Gef. C 68.98, H 7.53, N 4.29.

$\alpha$ -Dekahydro-naphthyliden-essigsäure: Aus 10 g  $\alpha$ -Dekalon, 11 g Brom-essigester und 4.5 g Zink in 60 ccm Benzol wird der Oxyester gewonnen, der nach Verseifen mit methylalkohol. Lauge die krystallisierte  $\alpha$ -Dekalol-essigsäure liefert. Die Säure kann aus hochsiedendem Petroläther-Benzol umgelöst werden, sie schmilzt dann bei 147°.

5.126 mg Sbst.: 12.785 mg CO<sub>2</sub>, 4.32 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 67.91, H 9.51. Gef. C 68.02, H 9.43.

Nach 1-stdg. Kochen mit einem Überschuß an Essigsäure-anhydrid entsteht aus der Oxysäure die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Dekahydro-naphthyliden-essigsäure vom Schmp. 155°. Sie ist identisch mit der früher durch Oxydation des  $\alpha$ -Dekahydro-naphthyliden-äthylalkohols dargestellten Säure.

Oxydation der  $\alpha$ -Dekahydro-naphthyliden-essigsäure mit Permanganat: 800 mg Säure werden in Natronlauge gelöst und bei 0° mit 49 ccm 1-proz. KMnO<sub>4</sub>-Lösung oxydiert. Aus dem Neutralteil kann mit Semicarbazid-acetat das Semicarbazon des  $\alpha$ -*trans*-Dekalons vom Schmp. 230° erhalten werden.

Die Arbeit wurde mit Hilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der I.-G. Farbenindustrie, Werk Elberfeld, und der Chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt, durchgeführt, denen wir hiermit unseren besten Dank aussprechen. Bei den Versuchen leistete uns Fr. E. Schmeil wertvolle Hilfe.