

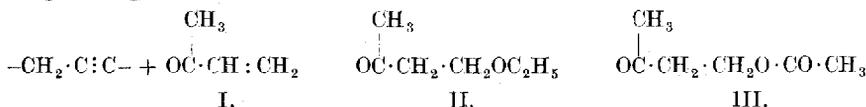
## 56. Karl Zeile und Hildegard Meyer: Zum synthetischen Aufbau des Vitamins A, I. Mittel.: Über ungesättigte Abkömmlinge des 3-Methylhexans\*).

[Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der ehemaligen Universität Straßburg.]

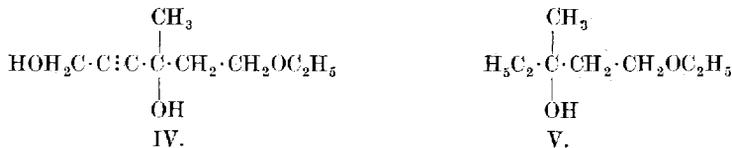
(Eingegangen am 28. Februar 1949\*\*.)

Zum Aufbau ungesättigter Verbindungen mit dem Kohlenstoffgerüst des 3-Methylhexans unter Verwendung metallorganischer Verbindungen wurden folgende Komponenten benützt: als Ketone Methylvinylketon, sein Alkohol-Additionsprodukt Butanol-(1)-on(3)-äthyläther(I) und sein Essigsäure-Additionsprodukt Butanol-(1)-on(3)-acetat-(1), als metallorganische Komponenten Propargyl-Derivate mit metallischer Substitution in der Methingruppe und Propargylsowie Allyl-Derivate mit dem Metall-Substituenten an der Methylengruppe.

Ungesättigte Abkömmlinge des 3-Methylhexans besitzen Interesse, weil sie bei geeigneter Verknüpfung das Kohlenstoffgerüst des  $\beta$ -Jonons zu dem des Vitamins A ergänzen können. Ausgehend von früheren Untersuchungen<sup>1)</sup> versuchten wir zunächst den Aufbau solcher Verbindungen aus Propargyl-Metall-Derivaten und einem C<sub>4</sub>-Keton (Methylvinylketon (I) oder einem Addukt desselben mit Alkohol (II) oder Essigsäure (III)) nach folgendem Schema, wobei gleichzeitig an der Methylengruppe des Propargylrestes über ein später zu erzeugendes weiteres Metall-Derivat die Möglichkeit zu weiteren Verknüpfungen vorgesehen war.



Zum Studium der Möglichkeiten einer Angliederung des Propargylsystems an das C<sub>4</sub>-Keton wurde aus dem Butanonäther II und Propargylalkohol unter Verwendung von Äthylmagnesiumbromid als metallliefernder Komponente der 3-Methylhexin-(4)-triol-(1.3.6)-äthyläther-(1) (IV) erzeugt, nachdem zunächst



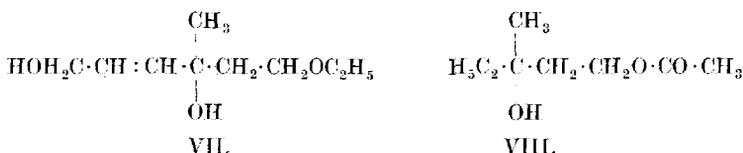
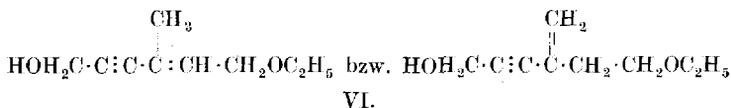
die normale Reaktion des Butanonäthers mit Äthylmagnesiumbromid, die 3-Methylpentandiol-(1.3)-äthyläther-(1) (V) ergibt, überprüft worden war.

\*) Diese und die nachfolgende Arbeit waren bereits im Sommer bzw. Herbst 1944 abgeschlossen. Inzwischen sind Synthesen des Vitamins A fast gleichzeitig und unabhängig voneinander in den Laboratorien der Hoffmann La Roche-A. G. durch O. Jslser, W. Huber, A. Ronco u. M. Kofler, *Helv. chim. Acta* **30**, 1911 [1947], und bei Organon (Holland) durch J. F. Arens u. D. A. van Dorp, *Nature London* **160**, 184 [1947] durchgeführt worden.

\*\*) Die vorliegende Arbeit war bereits am 22. 8. 1944 bei der Redaktion der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft eingegangen und geriet in der Folge durch die Kriegereignisse in Verlust; sie ging als Neuschrift unter dem obigen Datum bei der Redaktion der Chemischen Berichte ein. *Die Redaktion.*

<sup>1)</sup> K. Zeile u. H. Meyer, *B.* **75**, 356 [1942].

Da der Trioläther IV nach Wasserabspaltung am tertiären C-Atom und Austausch der primären OH-Gruppe gegen Halogen eine geeignete ungesättigte Komponente für den Umsatz mit  $\beta$ -Jonon darstellen würde, wurde die Wasserabspaltung auf verschiedenen Wegen versucht. U. a. wurde bei der Destillation über Silicagel eine Verbindung erhalten, deren Analysendaten auf das gesuchte Wasserabspaltungsprodukt VI stimmen; doch war die Ausbeute nicht befriedigend, so daß eine Weiterverfolgung dieses Weges nicht lohnend erschien. Die Wasserabspaltung an dem partiell hydrierten Triolmonoäthyläther VII, die durch das zu erwartende konjugierte System begünstigt erschien, brachte keine Vorteile.



Der Triol-monoäthyläther IV wurde durch Acetylierung und Benzoylierung charakterisiert. Die Acetylierung durch Kochen mit überschüssigem Essigsäureanhydrid lieferte das erwartete Diacetat, ebenso die Behandlung mit Acetylchlorid, wobei allerdings ein geringer Chlorgehalt (1.15%) festgestellt wurde, der offenbar von der Verdrängung der tertiären OH-Gruppe durch ein Chloratom herrührt. Die Acetylierung mit Acetylchlorid in Pyridin lieferte nicht ganz einheitliche Fraktionen, die nach der Elementaranalyse und dem Verseifungsergebnis im wesentlichen ein Monoacetat enthalten. Der Umsatz mit Benzoylchlorid in Pyridin ergab das Dibenzoat; die Ausbeute war hier wegen einer daneben eintretenden Benzoesäureabspaltung mäßig.

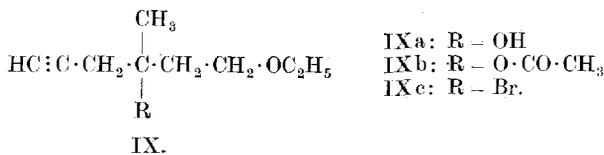
In weiteren Versuchen wurde die unmittelbare Verwendbarkeit von Propargylbromid und -chlorid für eine Synthese mittels der Methingruppe geprüft, insbesondere sollte festgestellt werden, ob ein Austausch des Methinwasserstoffs gegen einen metallorganischen Rest ohne Reaktion mit dem Halogen möglich ist.

Zum Austausch des Methinwasserstoffatoms gegen MgBr und Li wurden als metallliefernde Reaktionspartner Äthylmagnesiumbromid, Butyllithium und Phenyllithium verwendet; als Modell-Ketonkomponente wurde außer den obengenannten Ketonen I und II auch Cyclohexanon eingesetzt. Es sei hier zusammenfassend vorweggenommen, daß sich die Versuchsvarianten, die ausführlich studiert wurden, nicht bewährt haben. Deshalb ist im Versuchsteil auf die Wiedergabe von Einzelheiten verzichtet. Die Ausbeuten an einheitlich destillierbarem Material waren bei reichlicher Harzbildung durchweg niedrig (12–15%). Stets deuteten die Analysendaten auf eine mindestens teilweise Wasserabspaltung aus dem als Zwischenprodukt zu erwartenden tertiären Alkohol, sowie auf einen manchmal völligen Austausch des Halogens im Propargylhalogenid gegen die Oxygruppe. Außerdem beteiligt sich der nicht mit der Propargylverbindung umgesetzte Anteil der primär zugesetzten metallorganischen Verbindung direkt an der Reaktion mit dem Keton. An einem Beispiel des Umsatzes von Propargylbromid mit Äthylmagnesiumbromid und Butanolonäther (II) werden die Verhältnisse durch Analysendaten im Versuchsteil belegt.

Ähnliche Versuche wurden auch auf das Butanolonacetat (III) übertragen. Der Umsatz mit der Acetylengruppe verlangt hier jedoch die Verwendung eines Zink-Derivates, da Magnesium- bzw. Alkali-Derivate Nebenreaktionen

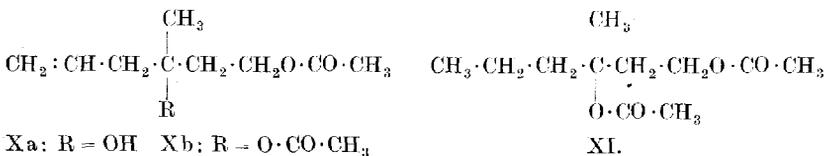
mit dem Essigsäurerest erwarten lassen. Tatsächlich lieferte auch eine zur Orientierung unternommene Umsetzung des Ketons mit Äthylmagnesiumbromid neben dem primären Reaktionsprodukt VIII (das nach der Analyse Beimengungen seines Wasserabspaltungsproduktes enthält), das aus dem Essigsäurerest mit 2 Mol. des Grignard-Reagenzes entstandene tertiäre Methyl-diäthyl-carbinol. Aus früheren Beobachtungen konnten wir schließen, daß auch Organozink-Verbindungen sich mit dem Methinwasserstoff der Propargylgruppe umsetzen; im quantitativen Versuch stellten wir nunmehr bei der Einwirkung von Äthylzinkjodid auf Propargylacetat die Bildung der berechneten Menge Äthan fest. Der weitere Umsatz der Propargyl-Zink-Verbindung mit Butanolonacetat (III) verlief indes unbefriedigend. Bei geringer Ausbeute an destillierbarem Material wurde wiederum teilweise Wasserabspaltung aus dem zunächst entstehenden tertiären Alkohol, und bei Anwendung von Propargylchlorid auch hydrolytischer Austausch des Halogenatoms beobachtet.

Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Versuchen verliefen solche mit Verbindungen, in denen der Propargylrest über die Methylengruppe an ein Keton unter Verwendung von Propargylbromid angegliedert wird, im gewünschten Sinn. Analoge Versuche wurden mit Allylbromid ausgeführt. Dabei war zunächst auf die Anwesenheit einer zur weiteren Verknüpfung geeigneten Atomgruppierung verzichtet; über die Einführung einer solchen wird in der folgenden Arbeit berichtet werden. Aus Butanolonäther und Propargylbromid wurde 3-Methyl-hexin-(5)-diol-(1.3)-äthyläther-(1) (IXa) gewonnen, das in das Acetat IXb übergeführt wurde und das unter Austausch der OH-Gruppe



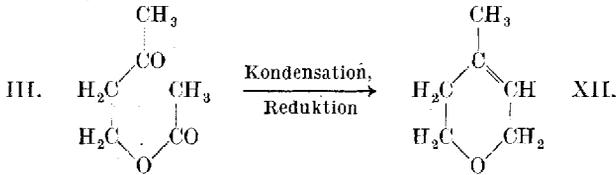
gegen Br mittels Phosphortribromids das Bromid IXc lieferte. Aus diesem Bromid ließ sich mit Kalilauge in geringer Ausbeute ein Bromwasserstoff-Abspaltungsprodukt mit vorläufig unbestimmter Lage der Doppelbindung gewinnen.

Aus Allylbromid und Butanolonacetat wurde 3-Methyl-hexen-(5)-diol-(1.3)-acetat-(1) (Xa) und durch Acetylierung mit Essigsäureanhydrid das entsprechende 1.3-Diacetat (Xb) hergestellt. Die Hydrierung von Xb ergab 3-Methyl-hexan-diol-(1.3)-diacetat (XI).

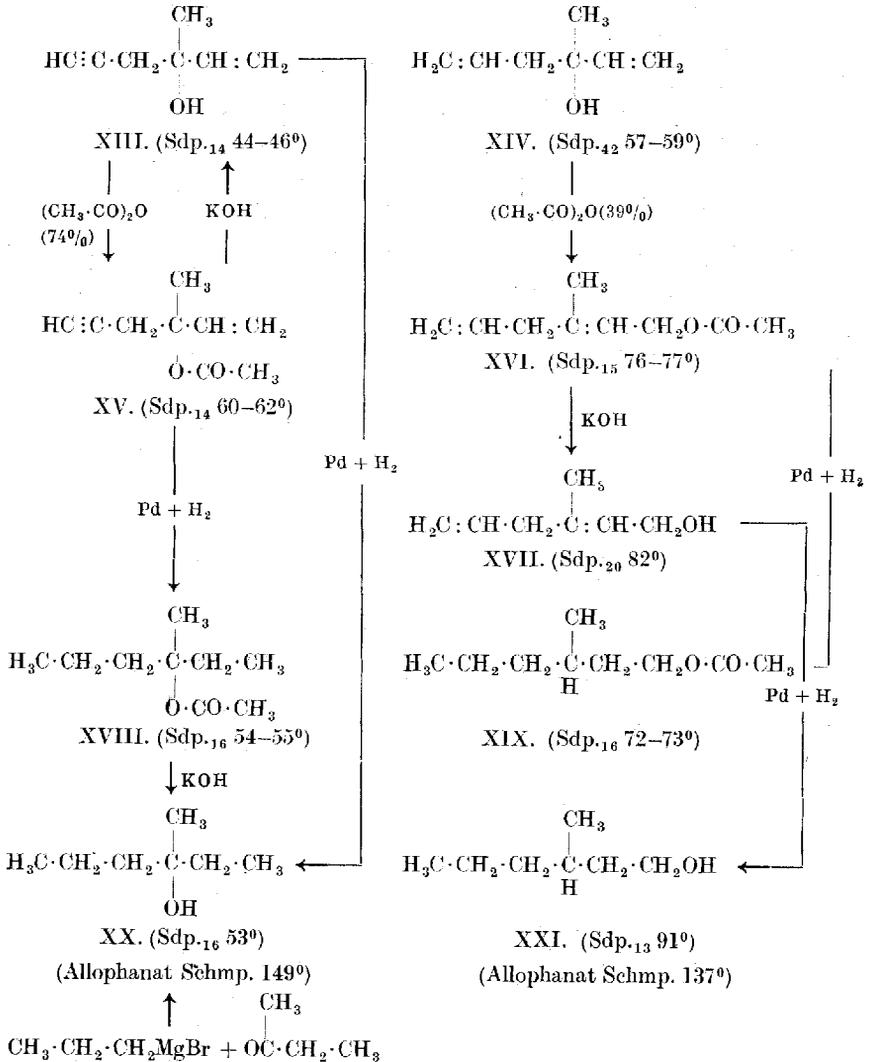


Bei der Synthese von Xa wurde aus den Destillationsvorläufen in wechselnder Menge (bis zu 23%, bez. auf Butanolonacetat) ein Nebenprodukt vom Sdp. 130° erhalten, dessen

Analysenwerte eindeutig auf die Summenformel  $C_6H_{10}O$  stimmen. Die Konstitution der Verbindung dürfte durch XII wiedergeben sein:



Die Bildung der Verbindung steht in Analogie zum Verhalten von 1,5-Diketonen, das vor einiger Zeit von P. Rabe<sup>2)</sup> am Beispiel des Methylens-bisacettesters erneut und unter Hinweis auf die Wasserabspaltung beim Erhitzen des daraus entstehenden 1-Methylcyclohexanol-(1)-on-(3)-dicarbonsäure-(4,6)-äthylesters diskutiert wurde. Im vorliegenden



<sup>2)</sup> B. 76, 979 [1943].

Fall des Butanonacetats steht in 5-Stellung zur Ketongruppe die Carbonylgruppe des Esters; auffallend ist ihre glatte Reduktion zur Methylengruppe durch die Organozink-Verbindung. Die Reaktion ist noch weiter zu verfolgen.

Methyl-vinyl-keton lieferte mit den ungesättigten Bromiden 3-Methylhexen-(1)-in-(5)-ol-(3) (XIII) bzw. 3-Methylhexadien-(1,5)-ol-(3) (XIV), die auch durch ihre Dinitrobenzoate charakterisiert wurden. Auffallenderweise gibt das Propargyl-Derivat bei der Behandlung mit Essigsäureanhydrid das Acetat des unveränderten tertiären Alkohols der Formel XV, während beim Allyl-Derivat unter Umlagerung als einzig charakterisierbares Produkt das Acetat XVI des primären Alkohols XVII entsteht.

Die Aufklärung der Verhältnisse, die für eine weitere Verwendung der Verbindungen zu Synthesen von Interesse ist, erfolgte nach nebenstehendem Schema (S. 270).

Die Zuordnung ergibt sich, abgesehen von der Lage der Siedepunkte, durch die Mischprobe der Allophanate. Zwischen den Allophanaten vom Schmp. 149<sup>0</sup> und 137<sup>0</sup> trat eine starke Schmp.-Erniedrigung auf. Die Allophanate des gesättigten tertiären Alkohols, hergestellt durch Hydrierung aus XV und durch die direkte Synthese aus Methyl-äthyl-keton und Propylmagnesiumbromid ergaben keine Erniedrigung. Damit ist die Konstitution der Verbindungen XV bis XXI festgelegt.

### Beschreibung der Versuche.

#### 3-Methylhexin-(4)-triol-(1.3.6)-äthyläther-(1) (IV).

Zu einer Grignard-Lösung aus 26.25 ccm Äthylbromid und 8.33 g Magnesium in 75 ccm absol. Äther werden unter lebhaftem Rühren 9.72 g Propargylalkohol ( $\frac{1}{2}$  Mol.) in 30 ccm absol. Benzol langsam zutropft. Um ein Festwerden der Reaktionsmasse zu verhindern, werden während der Reaktion nach und nach 60–80 ccm Benzol hinzugefügt. Anschließend wird der Äther auf dem Wasserbad weitgehend abgedampft (50–100 ccm Destillat) und tropfenweise durch 30–40 ccm Benzol ersetzt. Die Zugabe von Butanon-äther-Lösung<sup>3)</sup> (20.3 g in 30 ccm Benzol) geschieht ebenfalls unter lebhaftem Rühren und in größeren Anteilen; hierauf wird noch  $1\frac{1}{2}$ –2 Stdn. bei 100–110<sup>0</sup> unter Rückfluß gekocht. Die Zersetzung erfolgt mit verd. Säure unter Eiskühlung; die äther. Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet.

Nach dem Verdampfen des Äthers wird im Wasserstrahlvak. destilliert. Außer geringen Mengen von Benzol und Butanonäther als Vorlauf wird als Hauptfraktion ein Destillat vom Sdp.<sub>11</sub> 110–155<sup>0</sup> als gelblichbraunes Öl aufgefangen. Die reine Verbindung, die sich erst über das Acetat und Verseifung desselben gewinnen läßt, siedet bei 155–159<sup>0</sup>/15 Torr;  $n_D^{20}$  1.4680. Die Ausbeuten liegen zwischen 35 und 45% der Theorie. Bei Versuchen, in denen statt Benzol Anisol oder Toluol als Verdünnungsmittel verwendet wurde, lagen die Ausbeuten niedriger, ebenfalls beim Arbeiten mit Anisol als alleinigem Lösungsmittel.

$C_9H_{16}O_3$  (172.1) Ber. C 62.74 H 9.37 Gef. C 62.68 H 9.47.

Wasserabspaltung: 49.7 g der Verbindung IV wurden in 5 Ansätzen bei 0.3 Torr durch ein auf 330<sup>0</sup> erhitztes Rohr (Größe 17×0.9 cm, mit Silicagel gefüllt) destilliert. Aus dem dunkelbraunen-Destillat, das hauptsächlich den Ausgangsstoff enthielt, wurde nach mehrmaligem Fraktionieren des Vorlaufes ein Stoff vom Sdp.<sub>13</sub> 110–120<sup>0</sup> (VI) isoliert; Ausb. 1.88 g.

$C_9H_{14}O_2$  (154.1) Ber. C 70.08 H 9.15 Gef. C 69.93 H 9.27.

Acetylierung mit Essigsäureanhydrid: 10.93 g der Verbindung IV wurden mit der fünffachen Menge Essigsäureanhydrid 6 Stdn. gekocht. Sdp.<sub>13</sub> 153–157<sup>0</sup>; Rohausb. etwa 78%, Reinausb. 55% d. Theorie.

$C_{13}H_{20}O_5$  (256.3) Ber. C 60.90 H 7.87 Gef. C 60.89 H 8.01.

Acetylierung mit Acetylchlorid: Aus 10 g der Verbindung IV wurden durch mehrstdg. Erhitzen mit Acetylchlorid (5–6 Mol.) 9.14 g einer Fraktion 145–153<sup>0</sup>/16 Torr

<sup>3)</sup> Franz. Pat. 842724 (C 1939 II, 4351).

erhalten, die nach der Reinigung über eine Lösung in Äther ein gelbes Destillat vom Sdp.<sub>13.5</sub> 150–155° lieferte. Die C,H-Werte stimmen annähernd auf das Diacetat C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (256.3) Ber. C 60.90 H 7.87 Gef. C 60.54 H 7.90 Cl 1.15.

Benzoylierung: Zu 10 g der Verbindung IV in 30 ccm absol. Pyridin wurden 13.6 ccm Benzoylchlorid unter starker Kühlung zutropft. Nach Stehenlassen über Nacht bei Zimmertemperatur und Zusatz von Wasser wurde ausgeäthert, der Ätherauszug mit Kaliumhydrogensulfat- und Natriumcarbonat-Lösungen nachgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Während der Destillation wurde Benzoesäure abgespalten; das Destillat wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung behandelt. Nach mehrmaligem Destillieren wurde in geringer Menge ein zähes farbloses Öl vom Sdp.<sub>0.01</sub> 111–115° erhalten. C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> (380.4) Ber. C 72.61 H 6.36 Gef. C 72.29 H 6.06.

Partielle Hydrierung: 4.61 g der Verbindung IV vom Sdp.<sub>14</sub> 157–160° wurden in Methanol mit Palladiummohr (100 mg) bis zur Aufnahme von 1.07 Mol. Wasserstoff in 4 Stdn. hydriert. Nach zweimaligem Fraktionieren wurde ein fast farbloses Öl (VII) vom Sdp.<sub>14</sub> 146–150° erhalten; Ausb. 1.36 g.

C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (174.2) Ber. C 62.01 H 10.42 Gef. C 62.40 H 10.14.

### 3-Methyl-pentandiol-(1.3)-äthyläther-(1) (V).

In eine Grignard-Lösung aus 10.3 g Äthylbromid wurden 8 g Butanonäther, mit Äther verdünnt, eingetropft. Anschließend wurde 2 Stdn. unter Rühren und Rückfluß erhitzt, mit Ammoniumchlorid zersetzt und nach dreimaligem Fraktionieren das Carbinol mit 60% Ausb. rein erhalten; Sdp.<sub>15</sub> 63.5–64°.

C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (146.1) Ber. C 65.69 H 12.41 Gef. C 65.58 H 12.34.

### Umsetzung von Propargylchlorid mit Äthylmagnesiumbromid, und Butanonäther.

Eine Ätherlösung von Äthylmagnesiumbromid wurde zu 10 g (1 Mol.) mit Benzol verdünntem Propargylchlorid zutropft. Nach 1/4-stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad wurde die 2 Mol. entsprechende Menge Butanonäther zugegeben; die Mischung wurde weitere 2 Stdn. erwärmt. Sodann wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt; und 2 g einer Fraktion vom Sdp.<sub>12</sub> 96–99° erhalten.

Die Analysenwerte der halogenfreien Substanz stimmen auf eine Mischung von 27.5% V und 72.5% VI.

C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (146.1) Ber. C 65.69 H 12.41  
C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (154.1) Ber. C 70.08 H 9.15 Gef. C 68.83 H 9.62.

### Umsetzung von Propargylchlorid, Äthylzinkjodid und Butanonacetat.

Nach bekannter Vorschrift<sup>4)</sup> wurde aus 36 g Blaisischem Reagens (Zn, Cu), 7 g Essigester, 39 g Äthyljodid und 14 g Toluol eine Lösung von Äthylzinkjodid bereitet. Unter Zugabe von 14 g Propargylchlorid und 100 ccm absol. Benzol wurde die Mischung 2 Stdn. auf 60° gehalten. Dann wurden 26 g Butanonacetat und weitere 50 ccm Benzol zugesetzt und 2 Stdn. auf 90° erhitzt. Es wurde mit Wasser unter Äther zersetzt; die Destillation ergab 1.1 g vom Sdp.<sub>0.2</sub> 84–90°.

Die Analysenwerte stimmen annähernd auf ein Gemisch von 8% 6-Chlor-3-methylhexin-(4)-diol-(1.3)-acetat-(1) und 92% 3-Methyl-hexen-(2)-in-(4)-diol-(1.6)-acetat-(1).

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>Cl (204.7) Ber. C 52.82 H 6.40 Cl 17.33  
C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (168.2) Ber. C 64.31 H 7.20 Gef. C 63.26 H 7.74 Cl 1.32.

### 3-Methyl-pentandiol-(1.3)-acetat-(1) (VIII).

Die Ätherlösung von 2.2 Mol Äthylmagnesiumbromid wurde in die Ätherlösung von Butanonacetat eingetropft. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 2 Fraktionen, a) (Methyl-diäthyl-carbinol) vom Sdp.<sub>12.5</sub> 36–39° und b) vom Sdp.<sub>13</sub> 107 bis 109° isoliert.

a) C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O (102.2) Ber. C 70.53 H 13.81 Gef. C 70.46 H 13.46.

Die Analysenwerte der unter b) angeführten Fraktion (gef. C 61.14, H 10.37) erwiesen sie als ein Gemisch von 85% VIII und 15% Wasserabspaltungsprodukt (ber. C 61.11, H 10.43).

<sup>4)</sup> E. Krause u. A. v. Grosse, Chemie d. metallorgan. Verb., S. 63 [1937].

## 3-Methyl-hexin-(5)-diol-(1,3)-äthyläther-(1) (IXa).

Die Suspension von 35.2 g mit Jod aktivierten Zinkspänen in 50 cem absol. Äther läßt man mit 40 cem Propargylbromid und 61.6 g Butanolonäther unter langsamem Zutropfen der Komponenten reagieren. Es wird unter Rühren bis zum Beginn der lebhaft verlaufenden Umsetzung erwärmt; Dauer 1–2 Stdn. Anschließend wird noch 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, wie üblich zersetzt und aufgearbeitet. Bei der Destillation erhält man eine farblose Fraktion vom Sdp.<sub>10</sub> 79–81°.  $n_D^{25}$  1.4490; Ausb. 32% d. Theorie.

$C_9H_{16}O_2$  (156.2) Ber. C 69.19 H 10.33 Gef. C 69.47 H 10.53.

Acetat IXb: 3 g IXa wurden in 20 cem Essigsäureanhydrid 3 Stdn. auf 130° erhitzt; Sdp.<sub>12</sub> des Acetats 99.5–100.5°.

$C_{11}H_{18}O_3$  (198.3) Ber. C 66.64 H 9.15 Gef. C 66.94 H 9.15.

Bromid IXc: 18 g IXa, 15 cem Benzol und 4.75 cem Pyridin ( $\frac{1}{2}$  Mol.) wurden langsam unter Rühren und Eis-Kochsalz-Kühlung zu 11 cem Phosphortribromid (1 Mol.) gegeben; anschließend wurde noch 1 Stde. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Das Bromid wurde durch direkte Destillation des Kolbeninhalts gewonnen; Sdp.<sub>10</sub> 87–88°; Ausb. 13.9 g.

Bromwasserstoffabspaltung aus IXc: Das Bromid wurde mit einem großen Überschuß von feingepulvertem Kaliumhydroxyd 2 Stdn. auf 180–185° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Äther aufgenommen und die äther. Lösung gewaschen. Nach dreimaligem Fraktionieren destillierte in geringer Menge eine leichtbewegliche farblose Flüssigkeit. Sdp.<sub>10</sub> 60–62.5°; Absorptionsmaximum  $\epsilon$  bei 230  $m\mu$  = 10000.

$C_9H_{14}O$  (138.2) Ber. C 78.21 H 10.21 Gef. C 77.93 H 10.11.

## 3-Methyl-hexen-(5)-diol-(1,3)-acetat-(1) (Xa).

Die Umsetzung erfolgt wie bei der Herstellung von XIII oder XIV mit äquimolaren Mengen von Allylbromid und Butanolonacetat. Die Reaktion tritt sehr rasch beim gelinden Erwärmen ein. Die Reaktionsmischung bleibt bis zum Schluß flüssig. Nach dem Zersetzen mit verd. Säure wird die wäbr. Lösung im Extraktionsapparat mit Äther extrahiert; Ausb. bis zu 65% der Theorie. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>14</sub> 116–118°.

$C_9H_{16}O_3$  (172.2) Ber. C 62.76 H 9.37 Gef. C 63.16 H 9.17.

Bei Durchschnittsausbeuten von 45–50% an Reinfraction konnte aus dem Vorlauf in etwa 10-proz. Ausbeute ein Stoff vom Sdp.<sub>760</sub> 130–133° (XII) isoliert werden.

$C_6H_{10}O$  (98.1) Ber. C 73.43 H 10.27 Gef. C 73.36 H 10.39.

Bei Verwendung von nicht völlig trockenem Äther wurden bis zu 23% XII, ber. auf Butanolonacetat, gefunden.

Diacetat Xb: Die Verbindung Xa wurde mit Essigsäureanhydrid (2 Mol.) 2 Stdn. auf 140° erhitzt. Längeres Erhitzen erhöhte die Ausbeute nicht, höhere Temperatur (190°) setzte sie herab. Ausb. 70–80% der Theorie; Sdp.<sub>15</sub> 123–124°. Der Vorlauf enthält nach den Analysenwerten einen Teil eines Essigsäure-Abspaltungsproduktes.

$C_{11}H_{18}O_4$  (214.3) Ber. C 61.65 H 8.47 Gef. C 61.62 H 8.41.

Hydrierung des Diacetats Xb: 5.335 g der Verbindung Xb (Sdp.<sub>12</sub> 118–122°) wurden mit 400 mg Platinmohr in Eisessig hydriert. Nach dem Abdampfen des Eisessigs wurde zweimal fraktioniert; Ausb. 3.83 g einer farblosen Flüssigkeit (XI) vom Sdp.<sub>18</sub> 119–120.5°.

$C_{11}H_{20}O_4$  (216.2) Ber. C 61.08 H 9.32 Gef. C 61.06 H 9.26.

## 3-Methyl-hexen-(1)-in-(5)-ol-(3) (XIII).

50 cem Propargylbromid läßt man i. Ggw. molarer Mengen Zink (44 g) mit 53.9 g Methyl-vinyl-ke-ton reagieren. Zunächst wird ein Teil der feingeschneittenen, aktivierten Zinkwolle in 75 cem absol. Äther suspendiert, darauf ein Zelnitel bis die Hälfte der Komponenten eingetropf. Der Kolben wird unter gleichzeitigem Rühren schwach erwärmt. Die Reaktion setzt durchschnittlich nach einer Viertelstunde ein; u. U. muß noch etwas Jod zugefügt werden. Nach anfänglich leichter Trübung steigert sich die Reaktion plötzlich bis zum lebhaften Aufsieden des Äthers, wobei mit Wasser gekühlt wird; eine zu starke Kühlung ist zu vermeiden, da in der Kälte die Reaktion aufhört. Anschließend werden zu gleichen Teilen das restliche Bromid und Keton tropfenweise hinzugefügt und zwar so, daß ein langsames Tropfen des Äthers unter Rückfluß den gleichmäßigen Fortgang anzeigt. Nach beendigter Reaktion mit einem kleinen Rückstand unverbrauchten Zinks wird noch 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Sollte sich das Reaktionsprodukt gegen Ende der Umsetzung zusammenballen, gibt man zweckmäßig etwas Äther nach.

Die Zersetzung geschieht mit verd. Salzsäure unter Eiskühlung. Die schwach saure Lösung wird mit Kochsalz gesättigt und dreimal mit Äther extrahiert; darauf werden die vereinigten Ätherauszüge mit Wasser und 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers und anschließender Fraktionierung des Rückstandes im Wasserstrahlvakuum erhält man ein farbloses Destillat vom Sdp.<sub>14</sub> 44–46° neben einem kleinen Vorlauf und etwa  $\frac{1}{6}$  der Menge einer Fraktion, die zwischen 46 und 132° bei 14 Torr siedet. Bis zu 10 g Harz bleiben als Rückstand; Ausb. 24.7 g (33.7% d.Th.).

$C_7H_{10}O$  (110.2) Ber. C 76.32 H 9.15 Gef. C 75.70 H 9.04.

Acetat XV: 12 g der Verbindung XIII wurden mit 2 Mol Essigsäureanhydrid 16 Stdn. auf 120° erhitzt. Nach Entfernung des überschüss. Anhydrids mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Ausschütteln mit Äther wurden 12.9 g, d.i. 78% d.Th., eines farblosen Destillates erhalten; Sdp.<sub>14</sub> 59.5–62°.

$C_9H_{12}O_2$  (152.2) Ber. C 71.02 H 7.95 Gef. C 70.85 H 7.91.

Verseifung des Acetats XV: 4.73 g des Acetats wurden mit 8 ccm 32-proz. wäbr. Kalilauge 5 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Es wurden durch Destillation 2.38 g (70% d.Th.) des tertiären Alkohols XIII vom Sdp.<sub>14</sub> 44° gewonnen.

Dinitrobenzoat von XIII: 690 mg des aus der Verseifung des Acetats gewonnenen Alkohols wurden zu einer Lösung von 1.45 g Dinitrobenzoylchlorid in 100 ccm Benzol gegeben und mit überschüss. Pyridin kurze Zeit auf dem Wasserbad erhitzt. Die benzolische Lösung wurde mit Oxalsäure, Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen; dabei fiel Dinitrobenzoesäureanhydrid aus. Die Substanz krystallisierte beim Verdunsten ihrer äther. Lösung; umkrystallisiert aus Petroläther Schmp. 72–74°.

$C_{14}H_{13}O_6N_2$  (305.3) Ber. C 55.08 H 4.29 N 9.18 Gef. C 55.34 H 3.97 N 9.46.

Hydrierung des Acetats XV zu XVIII: 7.04 g Sbst. wurden mit 150 mg Palladiummohr in Methanol hydriert. Es wurden in 9 Stdn. 3445 ccm Wasserstoff aufgenommen (17.5°/747 Torr); ber. für 2 Mol. Wasserstoff 3430 ccm. Ausb. 2.32 g (32.4% d.Th.) vom Sdp.<sub>18</sub> 54–55°.

Verseifung des hydrierten Acetats XVIII zu XX: 3.6 g der Verbindung XVIII wurden mit überschüss. wäbr. Kalilauge durch Erhitzen auf dem Wasserbad verseift. Die gleiche Verbindung wurde durch direktes Hydrieren des ungesättigten Carbinols XIII erhalten; Sdp.<sub>16</sub> 53°.

Allophanat: In das Carbinol XX wurden Cyansäuredämpfe im schwachen Kohlendioxyd-Strom unter Kühlung bis zur Sättigung eingeleitet. Das ausgeschiedene Allophanat wurde abfiltriert und aus wenig Alkohol umkrystallisiert; Schmp. 149°. Der Stoff zeigte keine Schmp.-Erniedrigung mit dem 3-Methyl-hexanol-(3)-allophanat, das aus Propylmagnesiumbromid und Methyl-äthyl-keton hergestellt wurde.

$C_9H_{18}O_3N_2$  (202.5) Ber. C 53.44 H 8.97 Gef. C 53.97 H 8.94.

### 3-Methyl-hexadien-(1.5)-ol-(3) (XIV).

Die Darstellung geschieht in gleicher Weise wie die des Acetylen-Derivates XIII, indem man gleiche Teile Allylbromid und Methyl-vinyl-keton in äther. Lösung mit aktivierter Zinkwolle in der Wärme zur Reaktion bringt. Ein Überschuß an Keton verbessert die Ausbeute nicht. Maximal beträgt sie bei Einsätzen von etwa 70 g Allylbromid 55% der Theorie. Der Beginn der Reaktion kann sich auf 1–2 Stdn. hinauszögern, wodurch nur Ausbeuten von etwa 30% d.Th. erhalten werden; farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>42</sub> 57–59°. Der verharzte Rückstand betrug etwa  $\frac{1}{3}$  bis  $\frac{1}{2}$  der Hauptfraktion, bei geringem Vorlauf.

$C_7H_{12}O$  (112.2) Ber. C 74.95 H 10.78 Gef. C 74.41 H 10.66.

Dinitrobenzoat: 430 mg der Verbindung XIV wurden mit einer Lösung von 3.5-Dinitrobenzoylchlorid (1 Mol.) in Pyridin versetzt und  $2\frac{1}{2}$  Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Die Lösung wurde mit Äther aufgenommen, das Pyridin mit Oxalsäure entfernt. Das Dinitrobenzoat krystallisierte aus stark gekühltem Petroläther; Schmp. 37°.

$C_{14}H_{15}O_6N_2$  (307.3) Ber. C 54.72 H 4.92 N 9.12 Gef. C 55.04 H 4.66 N 9.29.

Acetat XVI: 40 g des Carbinols XIV wurden mit 2 Mol Essigsäureanhydrid 21 Stdn. auf 140° im Ölbad erhitzt, wobei Dunkelbraunfärbung eintrat. Die Lösung wurde mit Äther aufgenommen, Essigsäure und Anhydrid wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung entfernt; Hauptfraktion: Sdp.<sub>15</sub> 76–77°, 22 g (40% d.Th.). Bei kürzerer Erhitzungsdauer wurde neben viel Vorlauf nur wenig Acetat erhalten.

$C_9H_{14}O_2$  (154.2) Ber. C 70.10 H 9.15 Gef. C 69.88 H 9.34.

Hydrierung des Acetats XVI zum Acetat XIX: 7 g des Acetats XVI wurden mit 150 mg Palladiummohr in 4 Stdn. hydriert. Verbrauch 2.08 Mol. Wasserstoff; Sdp.<sub>16</sub> des Hydrierungsprodukts 72–73°.

$C_9H_{18}O_2$  (158.2) Ber. C 68.32 H 11.47 Gef. C 68.32 H 11.51.

Verseifung des Acetats XVI zum Alkohol XVII: 11.8 g XVI wurden mit 33-proz. wäßr. Kalilauge  $\frac{1}{2}$  Stde. auf dem Wasserbad erwärmt und weitere 12 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Der gebildete Alkohol wurde mit Äther ausgezogen, die Lösung neutral gewaschen. Sdp.<sub>20</sub> 82°; Ausb. 8.2 g.

$C_7H_{12}O$  (112.2) Ber. C 74.95 H 10.78 Gef. C 74.94 H 10.82.

Hydrierung des Alkohols XVII zum Alkohol XXI: Eine methanol. Lösung von 6 g XVII verbrauchte beim Schütteln mit 500 mg Palladiummohr in 32 Stdn. die theoret. für 2 Mol. ber. Menge Wasserstoff (2528 cm). Das Hydrierungsprodukt XXI hatte den Sdp.<sub>13</sub> 91°.

Allophanat von XXI: Die Verbindung wurde wie oben durch Einleiten von Cyansäure in die Verbindung XXI dargestellt. Schmp. nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol + Petroläther 137°; mit 3-Methyl-hexanol-(3)-allophanat starke Schmp.-Erniedrigung.

$C_9H_{18}O_3N_2$  (202.3) Ber. C 53.44 H 8.97 Gef. C 53.01 H 8.90.

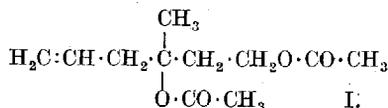
## 57. Karl Zeile und Hildegard Meyer: Zum synthetischen Aufbau des Vitamins A, II. Mitteil.: Über ein ungesättigtes Bromid mit dem Kohlenstoffgerüst des 3-Methyl-hexans und seine Umsetzung mit $\beta$ -Jonon.

[Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der ehemaligen Universität Straßburg.]

(Eingegangen am 28. Februar 1949.)

Das ungesättigte Diacetat I läßt sich durch elementares Brom in der der Vinylgruppe benachbarten Methylengruppe bromieren; unter teilweiser gleichzeitiger Allylverschiebung entsteht ein Gemisch von primärem und sekundärem Bromid. Mit  $\beta$ -Jonon in Gegenwart von Zink reagiert das Bromidgemisch oder das reine sekundäre Bromid unter Umlagerung in die primäre Form unter 1.4-Addition. Die Konstitution des entstehenden, mehrfach cyclisierten Ketons  $C_{20}H_{30}O$  wurde ermittelt.

Unter den in der vorstehenden Mitteilung<sup>1)</sup> beschriebenen Verbindungen mit dem Kohlenstoffgerüst des 3-Methyl-hexans schien u.a. das Diacetat I besonders zu einer Verknüpfung mit  $\beta$ -Jonon für den Aufbau des Vitamins A



geeignet, wenn es gelang, in den Allylrest in passender Weise Halogen einzuführen. Nach den Untersuchungen von K. Ziegler<sup>2)</sup> über den Eintritt von Brom neben einer Doppelbindung bei der Umsetzung mit Bromsuccinimid war aus I die Bromverbindung II zu erwarten, die auf Grund der Allylsynionie in den Formen a und b reagieren sollte. Insbesondere war bei metallorganischen Reaktionen eine von der ursprünglichen Stellung des Halogenatoms un-

<sup>1)</sup> K. Zeile u. H. Meyer, B. 82, 267 [1949].

<sup>2)</sup> K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann u. E. Winkelmann, A. 551, 80 [1942].