

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.₁₆ 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.₂₀ 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.₁₃ 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.

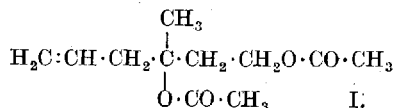
57. Karl Zeile und Hildegard Meyer: Zum synthetischen Aufbau des Vitamins A, II. Mitteil.: Über ein ungesättigtes Bromid mit dem Kohlenstoffgerüst des 3-Methyl-hexans und seine Umsetzung mit β -Jonon.

[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 β -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 Mitteilung¹⁾ beschriebenen Verbindungen mit dem Kohlenstoffgerüst des 3-Methyl-hexans schien u.a. das Diacetat I besonders zu einer Verknüpfung mit β -Jonon für den Aufbau des Vitamins A

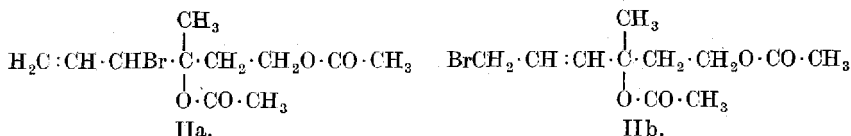


geeignet, wenn es gelang, in den Allylrest in passender Weise Halogen einzuführen. Nach den Untersuchungen von K. Ziegler²⁾ über den Eintritt von Brom neben einer Doppelbindung bei der Umsetzung mit Bromsuccinimid war aus I die Bromverbindung II zu erwarten, die auf Grund der Allylsynionie in den Formen a und b reagieren sollte. Insbesondere war bei metallorganischen Reaktionen eine von der ursprünglichen Stellung des Halogenatoms un-

¹⁾ K. Zeile u. H. Meyer, B. 82, 267 [1949].

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

abhängige Umsetzung zu erwarten; hingegen war von vornherein eine Aussage über die wahrscheinliche Reaktionsform nicht zu machen. Z. B. reagiert Cinnamylchlorid, $C_6H_5 \cdot CH:CH \cdot CH_2Cl$, mit Magnesium praktisch ausschließlich in



der Form des isomeren Chlor-vinyl-phenyl-methans, $C_6H_5 \cdot CHCl \cdot CH:CH_2^3$); aus Mischungen von 1-Brom-butylen-(2) ($CH_3 \cdot CH:CH \cdot CH_2Br$) und 3-Brom-butylen-(1) ($CH_3 \cdot CHBr \cdot CH:CH_2$) entsteht nach der Eliminierung des Broms über die Grignard-Verbindung unabhängig vom Mischungsverhältnis der Bromide ein konstantes Gemisch von 56% Buten-(1) und 26% bzw. 17% *cis*- und *trans*-Buten-(2)⁴).

Die Bromierung mit Bromsuccinimid führte nicht zum Ziel. Sie bleibt nicht beim Eintritt eines Bromatoms stehen; nach Verbrauch des aktiven Broms wurde neben Ausgangsmaterial hauptsächlich nicht destillierbares, stark bromhaltiges Material erhalten. Auch weitgehende Änderung der Versuchsbedingungen verbesserte das Ergebnis nicht.

Die substitutive Einführung von Brom gelang jedoch auf anderem Wege. Der Versuch der Bromaddition an I in Chloroformlösung gab überraschenderweise auch bei starker Kühlung alle Anzeichen einer weitgehenden Substitution unter kräftiger Entwicklung von Bromwasserstoff. Die Bestimmung des letztgenannten zeigte bei Zimmertemperatur eine 55-proz., bei Siedehitze des Chloroforms eine bis 100-proz. Substitution an. Es ließ sich jedoch kein analysenreines Substitutionsprodukt isolieren; die Bromwerte lagen durchweg zu hoch. Zur Entfernung des während der Substitution entstehenden Bromwasserstoffs, der offenbar die Ursache für Nebenreaktionen ist, wurde die Bromierung in Essigester in Gegenwart von Acetamid ausgeführt, das mit Bromwasserstoff eine gut kristallisierte, in Essigester schwer lösliche Additionsverbindung ($CH_3 \cdot CONH_2$)₂·HBr bildet. Unter diesen Bedingungen wurde ziemlich unabhängig von der Reaktionstemperatur eine Substitution von 90 bis 100% beobachtet. Bei Zimmertemperatur verläuft der Vorgang in einigen Stunden, bei 45° in etwa 45 Minuten. Die ausgeschiedene Acetamid-Bromwasserstoff-Verbindung läßt sich direkt auf Bromwasserstoff titrieren, ein kleiner Rest desselben wird durch das Auswaschen des Essigesters mit Wasser erfaßt.

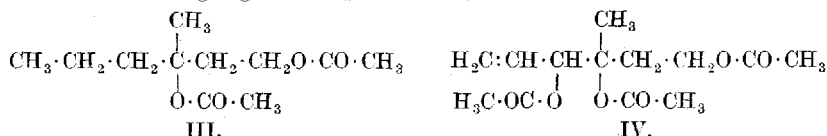
Bei der Destillation des Reaktionsproduktes an der Ölpumpe spaltet es, schon ehe es ins Sieden gerät, laufend Essigsäure ab. Die Hauptmenge siedet bei 130–135°/0.4 Torr; bei wiederholter Destillation sinkt der Siedepunkt. Wir haben deshalb in den folgenden Versuchen den Stoff im Vakuum der Ölpumpe mehrere Stunden unter Rückfluß gekocht und anschließend mehrfach

³) H. Gilman u. St. A. Harris, Journ. Amer. chem. Soc. 53, 3541 [1931].!

⁴) W. G. Young, S. Winstein u. A. N. Prater, Journ. Amer. chem. Soc. 58, 289 [1936].

fraktioniert. Dabei wurden in einem Versuch die Abspaltung von 0.65 Mol. Essigsäure (bez. auf eingesetztes Diacetat I) und 0.08 Mol. Bromwasserstoff festgestellt. In etwa 40-proz. Ausbeute ließ sich ein Stoff vom Sdp. 120–123°/0.15 Torr isolieren, dessen Analyse zwar nicht immer ganz scharfe, aber eindeutig auf ein Monobromsubstitutionsprodukt II stimmende Werte lieferte.

Die Konstitution des nach dem angegebenen Verfahren gereinigten Bromsubstitutionsproduktes wird durch die Formel IIa wiedergegeben. Nach allen Erfahrungen kommt für den Eintritt des Halogens nur das der Doppelbindung benachbarte C-Atom in Betracht⁵⁾; überdies überzeugten wir uns in Parallelversuchen, daß das gesättigte Diacetat III⁴⁾ gegen Brom unter den angewandten Reaktionsbedingungen völlig beständig ist. Insbesondere wurde in dem



erhaltenen Bromid die Anwesenheit einer endständigen Doppelbindung durch Ozonisierung bewiesen, bei der in 92-proz. Ausbeute nach dem etwas abgeänderten Verfahren von J. Dœuvre⁶⁾ die Summe von Formaldehyd (13.6%) und Ameisensäure (78.6%, als Kohlensäure) gefaßt wurde.

Vorher hatten wir uns von der Zuverlässigkeit der Methode durch Ozonisierung des Diacetats I und, um allenfalls eine Störung durch Anwesenheit von Halogen zu erkennen, des Allylbromids überzeugt, wobei Ausbeuten an Formaldehyd und Kohlendioxyd von zusammen 101% bzw. 103% gemessen wurden. Die Abänderungen gegenüber dem Originalverfahren bestanden im wesentlichen in der gravimetrischen Bestimmung des Formaldehyds mittels Dimedons und der Kohlensäure im Kaliapparat an Stelle der colorimetrischen Formaldehydbestimmung mit Fuchsin-schwefliger Säure, bzw. einer titrimetrischen Bestimmung der Kohlensäure nach Aufnahme durch Barytlauge.

Das Bromid reagiert mit Pyridin bei gelindem Erwärmen und gibt sein Brom beim Erwärmen mit alkoholischer Silbernitrat-Lösung oder mit Silberacetat in Eisessig quantitativ ab, wodurch die Anordnung im Sinne eines Vinylbromids ausgeschlossen wird.

Die Ozonisierung des Rohbromids ergab, bezogen auf das eingesetzte Diacetat, nur etwa 50% endständige Doppelbindung entsprechend dem Bromid IIa. Für den Mindergehalt an endständiger Doppelbindung ist eine Umlagerung – offenbar die Allylumlagerung – verantwortlich zu machen, denn eine Absättigung, etwa durch Bromaddition, ist durch den Nachweis der praktisch vollkommenen Substitution ausgeschlossen. In der Begleitkomponente, die nach der Brombilanz dieselbe Bruttozusammensetzung wie das Bromid IIa besitzt, muß aus diesen und den im folgenden angeführten Gründen das primäre Bromid IIb vorliegen. Seine Abtrennung als Reinsubstanz erwies sich als unmöglich, da es im Vakuum schon unterhalb der Destillationstemperatur Essigsäure abspaltet; im Gegensatz dazu destilliert das sekundäre Bromid fast unzersetzt. Die Struktur des primären Bromids läßt die Ausbildung konjugierter Doppelbindungen voraussehen, wodurch die Neigung zur Essigsäureabspaltung eine Erklärung findet. Die gemessene Essigsäureabspaltung von

⁵⁾ Siehe Fußnote ²⁾, daselbst weiteres Schrifttum.

⁶⁾ Bull. Soc. chim. France [4] 45, 140 [1928].

0.65 Mol. zeigt bei einem 50-proz. Mischungsverhältnis der Bromide eine über ein Mol. hinausgehende, also z.Tl. auch den zweiten Essigsäurerest betreffende Abspaltung an, was im Einklang mit Analysendaten der Destillationsvorläufe steht. Für die Struktur des Begleitstoffs im Sinn des primären Allylisomeren spricht schließlich der Umstand, daß bei der unten zu besprechenden Umsetzung mit Zink und β -Jonon in einer größeren Versuchsreihe stets die gleichen Ausbeuten erhalten wurden, gleichgültig ob dieselbe Gewichtsmenge reinen sekundären Bromids oder des nicht destillierten Gemisches verwendet wurde. Außerdem dürften kleine Mengen eines höher bromierten Stoffes im Rohbromid vorhanden sein, wofür gelegentlich höhere Bromwerte bei der Analyse des sekundären Bromids sprechen.

In der Absicht, die Komponenten des Rohbromid-Gemisches als beständige Acetyl-Derivate zu kennzeichnen, wurde es mit Silberacetat behandelt. Dabei wurde nur die vom sekundären Bromid sich ableitende Acetylverbindung IV gefaßt, deren Konstitution durch Elementaranalyse und Ozonisierung (Formaldehyd- und Ameisensäureausbeute 95%) bewiesen wurde. Als Beimischung wurde bei diesem am Rohbromid durchgeführten Versuch eine geringe Menge eines Bromids, möglicherweise vom Typ des Vinylbromids gefunden, das der Silberacetat-Behandlung widerstanden hatte.

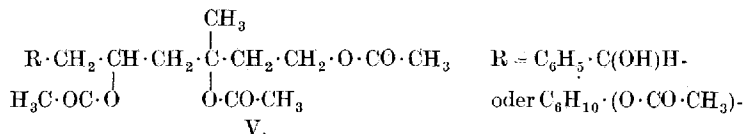
Die Beobachtungen am Bromidgemisch legen einen Vergleich mit den von L. Claisen⁷⁾ am Isopentenylbromid, $(\text{CH}_3)_2\text{C}:\text{CH}\cdot\text{CH}_2\text{Br}$, untersuchten Verhältnissen nahe. Dort ist das primäre Bromid das beständige und das Allylgleichgewicht liegt fast völlig auf seiner Seite. Beim Erhitzen lagert sich das unbeständige tertiäre Bromid $(\text{CH}_3)_2\text{CBr}\cdot\text{CH}:\text{CH}_2$ mit nicht konstantem Siedepunkt in das beständige primäre Bromid mit höherem Siedepunkt um. Im Fall des Bromids II verdeckt die Essigsäureabspaltung eine etwa eintretende Umlagerung. Dabei sinkt der höhere Siedepunkt des ursprünglichen Gemisches auf den des sekundären Bromids ab. Es sei noch bemerkt, daß der Formel für das sekundäre Bromid zwei diastereomere Antipodenpaare entsprechen, während beim primären Bromid *cis-trans*-Isomerie möglich ist.

Die beschriebene Bromierungsreaktion in Essigester unter Zusatz von Acetamid wurde auf einige andere ungesättigte Stoffe der Untersuchungsreihe¹⁾ übertragen, bei denen in orientierenden Versuchen das Ausmaß der Substitution titrimetrisch ermittelt wurde. In einigen Fällen wurde auch Chlor, allerdings ohne präparativen Vorteil, verwendet. Die Neigung zur Substitution erwies sich als stark abhängig von der Konstitution; z.B. ließ sich bei dem in der vorstehenden Mitteilung¹⁾ beschriebenen Monoacetat, das sich vom obengenannten Diacetat I durch die freie tertiär gebundene Oxygruppe unterscheidet, nur eine 52-proz. Substitution erreichen. Das Acetamid scheint ohne Einfluß auf den eigentlichen Substitutionsvorgang zu sein, es wirkt lediglich als Abfangmittel für den freigewordenen Halogenwasserstoff. Angesichts der präparativen Bedeutung, die der Halogenierung neben einer Doppelbindung zukommen kann, soll die Reaktion unter Bedingungen, die den oben erwähnten vergleichbar sind, weiterverfolgt werden.

⁷⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 105, 65 [1922].

Um festzustellen, in welcher Reaktionsform (IIa oder IIb) das Bromsubstitutionsprodukt sich bei metallorganischen Reaktionen umsetzt, wurde zunächst versucht, vom Bromid durch eine Umsetzung mit Zink oder Magnesium und anschließende Verseifung zum bromfreien Ausgangsstoff oder zu seinem Isomeren zurückzugelangen. Jedoch ergaben alle Versuche, das rohe oder das reine sekundäre Bromid mit den Metallen umzusetzen, nur harzige Massen. Eine andere Möglichkeit sollte die Reaktion mit einer einfachen Aldehyd- oder Ketonkomponente (Benzaldehyd oder Cyclohexanon) in Gegenwart der Metalle bieten. Die Ozonisierung des Reaktionsproduktes sollte durch Bestimmung der endständigen Doppelbindung Aufschluß über die Beteiligung der Reaktionsform IIa an der Umsetzung geben. Benzaldehyd ergab bei der Kondensation einen Stoff, der gegenüber der erwarteten Menge ein Mol. Essigsäure mehr enthielt. Bei der Reaktion mit Cyclohexanon wurde ebenfalls Essigsäureanlagerung festgestellt, darüber hinaus noch eine Acetylierung der neugebildeten tertiären OH-Gruppe. Die Zusammensetzung der Stoffe wurde durch Elementaranalyse und Verseifung gesichert. Die in den isolierten Reaktionsprodukten festgestellte zusätzliche Essigsäure entstammt einer der Kondensation parallel verlaufenden Zersetzung des primären Bromids. Im übrigen ist die Anlagerung von Essigsäure an die Doppelbindung nichts Ungewöhnliches – von ihr wird vielfach präparativ Gebrauch gemacht –, jedoch entzieht sie die angestellten Reaktionen dem gedachten Zweck eines Konstitutionsbeweises durch Ozonisierung.

In den weiter unten beschriebenen Versuchen mit β -Jonon konnte gezeigt werden, daß die Bromverbindung zum mindesten zu einem erheblichen Teil in der primären Form IIb reagiert. Nimmt man dasselbe auch für den Umsatz mit Benzaldehyd und Cyclohexanon an, so läßt sich die Struktur der Reaktionsprodukte folgendermaßen skizzieren:



Die Umsetzung der Bromverbindung mit β -Jonon läßt zunächst folgende Möglichkeiten offen: Reaktion des ungesättigten Ketons unter 1.2- oder 1.4-Addition sowie Reaktion des Bromids in der primären oder sekundären Form. Nach dem bisher vorliegenden Versuchsmaterial ließ sich bezüglich des Verhaltens des β -Jonons keine Voraussage machen.

Nach P. Karrer und Mitarbb.⁸⁾ setzt sich β -Jonon mit Bromessigester und Zink in verhältnismäßig glatter 1.2-Addition um. Während α -Jonon auch mit Allylmagnesiumbromid eine 1.2-Addition eingeht, ergibt β -Jonon mit diesem Reagens kein definiertes Produkt. Mit Methyljodid und Lithium wurde 1.2-Addition beobachtet, jedoch gab Allyljodid wenig Reaktionsprodukt ohne OH-Gruppe und nicht destillierbaren hydroxylhaltigen Rückstand⁹⁾. Mit Methylmagnesiumjodid wird die Bildung von β -Jonon beschrieben¹⁰⁾.

Für die Reformatzki-Reaktion unseres Bromids mit β -Jonon erwies sich die Verwendung von Zinkwolle ohne Verdünnungsmittel als zweckmäßig. Die ersten Versuche wurden mit einem vorerhitzten, destillierten und analysenreinen Präparat vorgenommen, die späteren wegen der besseren Gesamtausbeute mit der rohen Bromverbindung. Dabei ließ sich in etwa 30-proz. Reinausbeute ein bei 10^{-5} Torr und 140° Badtemperatur destillierendes blaßgelbes zähes Öl isolieren, dessen Elementaranalyse bei mehreren Ansätzen eindeutig auf die Bruttozusammensetzung $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$ des Vitamins A stimmte; außerdem war es

⁸⁾ P. Karrer, H. Salomon, R. Morf u. O. Walter, *Helv. chim. Acta* **15**, 878 [1932].

⁹⁾ F. B. Kipping u. F. Wild, *Journ. chem. Soc. London* **1940**, 1239.

¹⁰⁾ A. Giacalone, *C.* **1934** II, 4183.

ihm im Siedeverhalten vergleichbar. Die Antimontrichlorid-Reaktion war aber, abweichend vom Vitamin, tiefrot mit einem Absorptionsmaximum bei 600 μ . An der Luft verharzte das Öl unter Sauerstoffaufnahme.

Im übrigen ergab sich die Konstitution aus folgenden Befunden: Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in Eisessig werden maximal 3 Mol. Wasserstoff aufgenommen, davon das dritte Mol. sehr langsam. Das Vorliegen von nur drei Doppelbindungen zeigt unter Berücksichtigung der Elementaranalyse ein tricyclisches System an. Mit Benzopersäure werden zwei Doppelbindungen nachgewiesen. Die Ozonisierung beweist mit 102 bzw. 105% Formaldehyd- und Ameisensäureausbeute eine endständige Doppelbindung. Nach dem Ergebnis der Zerewitinoff-Bestimmung ist kein aktiver Wasserstoff, also keine Oxygruppe vorhanden¹¹⁾. Dagegen entsteht mit Semicarbazid in 60-proz. Ausbeute ein gut krystallisiertes Derivat vom Schmp. 157–158°, dessen bei verschiedenen Präparaten wiederholte Analysen scharf auf ein äquimolares Gemisch des Semicarbazons und Hydrazons des Ketons $C_{20}H_{30}O$ stimmen. Die teilweise Spaltung des Semicarbazids unter Hydrazinbildung während der Reaktion ist auffallend, jedoch ist schon lange die Zersetzung von Semicarbazid in Hydrazin und Hydrazodicarbonamid bekannt¹²⁾; auch Semicarbazone können im gleichen Sinn zerfallen¹³⁾. Hydrazodicarbonamid scheint allerdings bei der oben beschriebenen Umsetzung nicht zu entstehen und Versuche zur Kennzeichnung anderer Spaltprodukte konnten bisher noch nicht wieder aufgenommen werden.

Mit *p*-Brom-, *p*-Nitro-phenylhydrazin und Hydroxylamin ließen sich aus dem Keton $C_{20}H_{30}O$ keine krystallisierten Derivate gewinnen. Die Selendehydrierung lieferte keine definierten Produkte, insbesondere kein Phenanthren- oder Anthracen-Derivat.

Durch den Nachweis des Ketoncharakters ist der Reaktionsverlauf als 1.4-Addition am β -Jonon sichergestellt. Beide Essigsäurereste sind aus dem Molekül des Bromids abgespalten worden. Unter Berücksichtigung der übrigen analytischen Befunde lassen sich die wenigen noch verbliebenen Verknüpfung- und Cyclisierungsmöglichkeiten, die hier nicht im einzelnen wiedergegeben sind, mit großer Sicherheit auf das Formelbild VI einengen. Insbesondere scheidet die Forderung eines tricyclischen Systems diejenigen Möglichkeiten aus, die die sekundäre Reaktionsform des Bromids voraussetzen. Die Formel erklärt außer dem Verhalten gegen Benzopersäure und Ozon den Verlauf der katalytischen Hydrierung mit der Annahme der schwer hydrierbaren Doppelbindung zwischen den beiden Ringen.

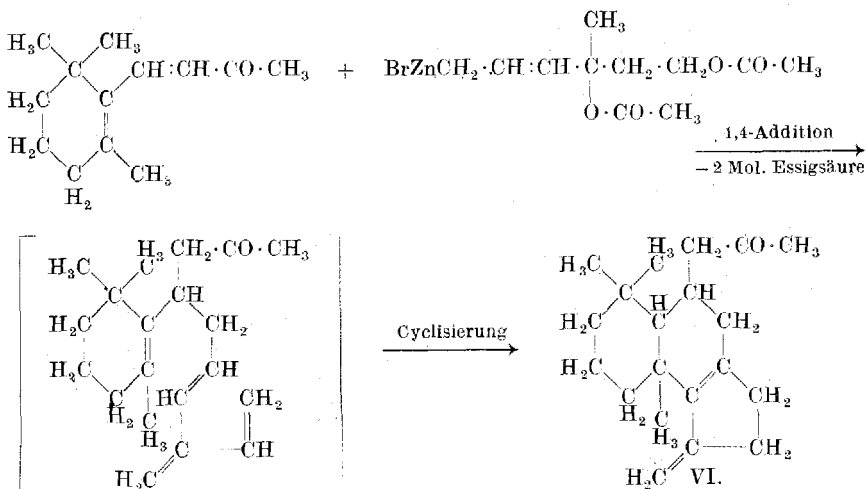
Angesichts des verwickelten Reaktionsablaufs ist die Ausbeute an analysenreinem Öl als günstig zu bezeichnen; dasselbe gilt für die Ausbeute an krystallisiertem Keton-Derivat, wenn man die Möglichkeit zur Ausbildung von Stereoisomeren bei der Anwesenheit von drei asymmetrischen Kohlenstoffatomen

¹¹⁾ Eine geringe Menge beobachteten Methans (etwa 0.15 Mol.) dürfte auf die nicht mehr ganz einwandfreie Beschaffenheit des untersuchten Präparates zurückzuführen sein. Solange die Versuche nicht wiederholt werden können, ist allerdings eine kleine Beimengung hydroxylhaltiger Substanz nicht auszuschließen.

¹²⁾ L. Bouveault u. R. Loquin, Bull. Soc. chim. France [3] **33**, 163 [1905]; Th. Curtius u. K. Heidenreich, B. **27**, 56 [1894].

¹³⁾ Methyl-äthyl-keton: vergl. M. Scholz, B. **29**, 611 [1896]; Acetophenon: vergl. W. Borsche, B. **34**, 4301 [1901].

berücksichtigt. Die Synthese des Bromids II schien, zumal es in der vorausgesetzten primären Form reagiert, eine Möglichkeit zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts von Vitamin A im geeigneten Sättigungsgrad direkt vom β -Jonon



aus zu bieten. Die Überprüfung dieser Möglichkeit hat bis jetzt ergeben, daß die Reaktion, soweit sie zu charakterisierbaren Stoffen führt, einen anderen Verlauf nimmt, der durch die Konstitutionsermittlung des Ketons $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$ aufgeklärt werden konnte. Wegen des notwendig gewordenen Abbruchs der Arbeiten unterblieb die Durcharbeitung weiterer Reaktionsvarianten; sie soll bei gegebener Gelegenheit wieder aufgenommen werden.

Wir danken Fr. Dipl.-Chem. Dyrenfurth, Fr. Schäfer und Fr. Zimmer für ihre geschickte und fleißige Mithilfe, Fr. Lay für die sorgfältige Ausführung der Analysen.

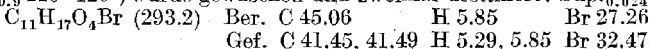
Beschreibung der Versuche.

Bromierung von 3-Methyl-hexen-(5)-diol-(1.3)-diacetat (I).

A) In Chloroform: Versuche zur Ermittlung optimaler Substitutionsbedingungen wurden mit Lösungen von 1.5 g Diacetat in 20 ccm Chloroform unter Zugabe verd. Chloroform-Brom-Lösung (6 g Brom in 100 ccm Lösung) mit 1 Mol. Brom ausgeführt. Die Bestimmung des Bromwasserstoffs in der Absorptionsvorlage und den Washwässern erfolgte durch Titration.

Bei Zimmertemperatur betrug die Substitution 55%, bei Siedetemperatur und Zutropfen der Brom-Lösung während 30 Min. 90%, bei Siedetemperatur, Zugabe der Brom-Lösung auf einmal und Erhitzen während 30 Min. 100% d. Theorie.

Beispiel eines Versuchs zur Isolierung des Bromierungsproduktes: 55.81 g Diacetat in 200 ccm Chloroform und die 1 Mol. entsprechende Menge Brom in 400 ccm Chloroform wurden $\frac{1}{2}$ Stde. zum Sieden erhitzt. Von der Gesamtmenge des erhaltenen Rohbromids wurden 11 g der fraktionierten Destillation unterworfen. Das Destillat (5.65 g vom Sdp._{0.9} 110–120°) wurde gewaschen und zweimal destilliert: Sdp._{0.024} 95–100°.



B) In Essigester mit Acetamid: Zur Ermittlung optimaler Substitutionsbedingungen wurden Vorversuche mit 1 g Diacetat, 600 mg Acetamid (2 Mol.) in 55 ccm Essigester und 750 mg Brom (1 Mol.) unter Zutropfen des letztgenannten durchgeführt; die Kontrolle des völligen Bromverbrauchs erfolgte mit Jodkalium-Stärkepapier. Der Bromwasserstoff wurde durch Auswägen der ausgetrockneten Acetamid-Bromwasserstoff-

Verbindung, Titration eines aliquoten Teiles derselben und zusätzliche Titration der geringen Bromwasserstoffmenge (bis zu etwa 10%) in den Waschwässern, mit denen die Essigesterlösung ausgeschüttelt worden waren, bestimmt.

Bromierung bei 45° u. 45 Min. Vers.-Dauer: 96.2% Substitution; Bromierung bei 3–4° u. etwa 5 Stdn. Vers.-Dauer: 98.1% Substitution. Weitere Angaben über Substitutionsausbeuten finden sich in der Zusammenstellung von Versuchen größeren Maßstabs (Tafel 1).

Vorschrift für präparative Versuche: 22.4 g (2 Mol.) völlig trockenes Acetamid werden in 600 ccm trockenem Essigester unter Rühren warm gelöst. Nach Zugabe von 40 g Diacetat I wird bei Zimmertemperatur langsam eine Lösung von 29.8 g (1 Mol.) Brom in 100 ccm Essigester zuge tropft, wobei vor weiterer Zugabe jeweils Entfärbung abgewartet wird. Das Ende der Reaktion nach 6–8 Stdn. wird mit Jodkalium-Stärkepapier geprüft. Nach dem Abfiltrieren von der ausgeschiedenen Acetamid-Bromwasserstoff-Verbindung und mehrmaligem Auswaschen mit Wasser wird die mit Natriumsulfat getrocknete Essigesterlösung i. Vak. verdampft. Es hinterbleibt als Rückstand in theoret. Ausbeute das Rohbromid. Die Bestimmung der Substitutionsausbeute erfolgt wie oben; sie liegt in der Regel zwischen 95 und 100%.

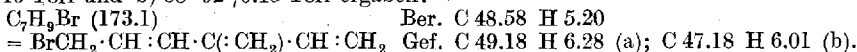
Zur Gewinnung des sekundären Bromids wird das Rohbromid 2 Stdn. bei 140°/0.8 bis 0.1 Torr unter Rückfluß erhitzt. Während dieser Behandlung und zum geringeren Teil während der anschließenden Destillation wird in zwei mit Kohlensäure gekühlten Gasfallen Essigsäure und etwas Bromwasserstoff kondensiert. In einem Versuch wurde die Essigsäuremenge zu 0.65 Mol. (ber. auf die eingesetzte Menge Diacetat) ermittelt, die des Bromwasserstoffs zu 0.08 Mol. Nach mehrmaliger Destillation gewinnt man 20 bis 22 g des Bromids als blaßgelbe Flüssigkeit vom Sdp._{0.15} 120–123°. Die Abspaltung von Essigsäure und Bromwasserstoff bei der Destillation des reinen Bromids ist geringfügig (je etwa 0.005 Mol.). Das Bromid wird zweckmäßig im Dunkeln aufbewahrt.

Tafel 1. Beispiele einiger Versuchsergebnisse bei der Bromierung von 3-Methyl-hexen-(5)-diol-(1.3)-diacetat.

Substitution %	Reinprodukt		C ₁₁ H ₁₇ O ₄ Br (293.2)			Bemerkungen
	Siedetemp.	Ausbeute g	Ber.			
			C	H	Br	
			45.06	5.85	27.26	
78	120–125/ 0.15 Torr	13.7	45.09	5.92	26.46	Vor der Fraktionierung 3 Stdn. an der Ölpumpe bei 160° unter Rückfluß erhitzt.
93.6	120–123/ 0.15 Torr	20	44.56	5.79	28.12	Vor der 2. Destillat. wie oben behandelt. Die Analyse spricht für ein Gemisch von 95% Mono- u. 5% Dibromid (372.1). Ber. C 44.58 H 5.76 Br 27.95.
100	120–123/ 0.15 Torr	20			27.10	Roh-Bromierungsprod. während der Destillat. an der Ölpumpe zuge tropft.
100	117–118/ 0.1 Torr	22	45.14	5.88	28.07	Vor der 1. Destillat. 1/2 Stde. b. 160° unter Rückfluß an der Ölpumpe erhitzt. Vor der 4. Destillat. 1 Stde. bei 160° unter Rückfluß an der Ölpumpe erhitzt.

Die in der Tafel 1 aufgeführten Bromierungen wurden mit 40 g Diacetat, 29.8 g Brom (1 Mol.) und 33.6 g Acetamid (3 Mol.) in insgesamt 1000 ccm Essigester bei Zimmertemperatur ausgeführt.

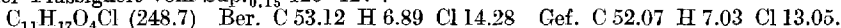
Aus den bei der Fraktionierung des Bromids anfallenden Vorläufen (70–120°/0.15 Torr) ließ sich kein einheitlicher Stoff abtrennen. Die Analysen zweier Fraktionen a) 78–88°/0.15 Torr und b) 88–92°/0.15 Torr ergaben:



Chlorierung von 3-Methyl-hexen-(5)-diol-(1.3)-diacetat (I).

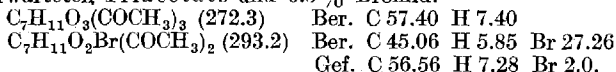
Bei der Chlorierung wurde sinngemäß wie bei der Bromierung, jedoch ohne Anwendung von Acetamid verfahren. Das Chlor war in Tetrachlorkohlenstoff gelöst, der Gehalt an Chlor vor dem Versuch bestimmt.

Versuch zur Isolierung des Chlor-Derivates: Die Umsetzung von 10.85 g Diacetat I in 1000 ccm Essigester mit $\frac{1}{2}$ Mol. Chlor in 40 ccm Tetrachlorkohlenstoff unter Eiskühlung ergab 84.2% Substitution, bez. auf Chlor; Ausb. 15.1 g Rohprodukt. Die wiederholte Fraktionierung lieferte bei einer Essigsäureabspaltung von 240 mg 3.5 g einer Flüssigkeit vom Sdp._{0.15} 125–127°.



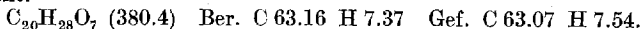
Umsetzung des Rohbromids II mit Silberacetat.

13 g des Rohbromids in 30 ccm Eisessig wurden bei 80–90° während 90 Min. unter kräftigem Rühren mit überschüss. Silberacetat in kleinen Anteilen versetzt. Das Filtrat wurde i. Vak. eingengt, wobei noch etwas Silberbromid ausfiel. Aus einer Fraktion vom Sdp._{0.8} 120–127° ließen sich 4.5 g einer blaßgelben noch schwach bromhaltigen Flüssigkeit vom Sdp._{0.8} 125° gewinnen. Die Analysenwerte stimmen auf eine Mischung von 93.5% des erwarteten Triacetats und 6.5% Bromid.



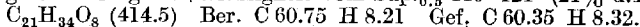
Umsetzung des Rohbromids II mit Benzaldehyd und Cyclohexanon in Gegenwart von Zink.

a) mit Benzaldehyd: Die verwendete Zinkwolle wird durch Übergießen mit Kupfersulfat-Lösung und anschließendes Auswaschen mit Wasser, Alkohol und Äther aktiviert. 9 g Benzaldehyd und 7 ccm mit Natrium getrocknetes Toluol werden unter Rühren zusammen mit 9.5 g Zinkwolle (Überschuß von 4 g) zum Sieden erhitzt. Man läßt langsam 25 g Rohbromid II in 18 ccm Toluol zutropfen und erwärmt noch 1 Stde. bei einer Badtemperatur von 140–150°. Nach dem Zersetzen mit Eis, Ansäuern und Aufnehmen in Äther (7.5 g Zinkrückstand, entspr. 36% Umsatz) werden durch Destillation 8.5 g einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp._{1.8} 127° (26% d.Th.) und ein beträchtlicher Harzrückstand erhalten; die Anwendung von weniger Lösungsmittel oder 4stdg. Kochen erhöht die Ausbeute nicht.



Die Verseifung mit $n/2$ alkohol. KOH während 45 Min. ergab einen Laugeverbrauch von 2.91 Mol. je Mol. Substanz.

b) mit Cyclohexanon: Zu einer siedenden Lösung von 6.8 g Cyclohexanon in 20 ccm trockenem Toluol wird unter Rühren eine Lösung von 20 g Rohbromid II in 30 ccm Toluol getropft unter gleichzeitiger anteilweiser Zugabe von 13.5 g Zinkstaub (2 facher Überschuß). Nach 1stdg. Erhitzen auf 140–150° erfolgt Aufarbeitung wie oben. Es werden 6 g einer blaßgelben Flüssigkeit vom Sdp._{0.5} 119–121° (21% d.Th.) erhalten.



Die Verseifung mit $n/2$ alkohol. NaOH während 90 Min. ergab einen Laugeverbrauch von 3.98 Mol. je Mol. Substanz.

Umsetzung des Bromids II mit β -Jonon in Gegenwart von Zink.

In einem 300-ccm-Schliffkolben mit 4 Tuben für Rückflußkühler, Rührer, Thermometer und Stickstoff-Einleitungsrohr wird die aus 20 g Diacetat I frisch gewonnene Menge Rohbromid unverdünnt mit 21.5 g β -Jonon (1.2 Mol.) und zunächst $\frac{1}{5}$ der insgesamt verwendeten Zinkmenge (7.3 g = 1.2 Mol.) unter lebhaftem Rühren auf 80–90° erhitzt. Nach weiterer Zinkzugabe steigt die Innentemperatur auf etwa 110°. Zur Vermeidung von Verharzung und Verkohlung darf nicht zu rasch und nicht zu hoch erhitzt

werden. Die dunkelbraune Masse ist durchsichtig und mäßig zähflüssig, dabei gut rührbar. Durchschnittlich werden nach 5–6stdg. Erhitzen auf eine Innentemperatur von 90–100° 2–3 g Zink, entspr. einem Nichtverbrauch von 15–25% zurückerhalten. Der Zusatz von 20 ccm Toluol (Innentemp. 75–77°) vermindert den verharzten Rückstand, aber auch den Zinkumsatz. Das Reaktionsgemisch wird mit 10-proz. Essigsäure versetzt. Trocknen der äther. Lösung und sämtliche folgenden Behandlungen werden unter Stickstoff ausgeführt. Bei einer Badtemperatur von 120–150°/0.2 Torr wird ein Vorlauf (10–15 g), der β -Jonon enthält, abdestilliert. Nach 2–3maliger Fraktionierung des Rückstands an der Quecksilberdiffusionspumpe erhält man bei 140° Badtemperatur und 2×10^{-5} Torr neben 3.5 bis 7 g eines harzigen Rückstands Ausbeuten von 6–8 g eines gelblichen Öls.

$C_{20}H_{30}O$ (286.4) Ber. C 83.87 H 10.56 Gef. C 83.84, 83.81, 83.78 H 10.72, 10.78, 10.94.

Mit Antimontrichlorid tritt in konz. Lösung eine intensive Rotfärbung (Hauptabsorption 600 μ), in verd. Lösung Gelbbraunfärbung (Hauptabsorption 590 μ) auf.

Eine bei 180–190° Badtemperatur und $2-3 \times 10^{-5}$ Torr destillierende Fraktion (etwa 2 g), deren Zusammensetzung der empirischen Formel $C_{28}H_{44}O_2$ entspricht, zeigt ebenfalls die rote Antimontrichlorid-Reaktion mit einer Hauptabsorption von 590 μ .

$C_{28}H_{44}O_2$ (513.6) Ber. C 81.40 H 10.72 Gef. C 81.69, 81.75 H 10.50, 10.74.

Katalytische Hydrierung der Verbindung $C_{20}H_{30}O$: a) 87.4 mg Sbst. nehmen in Ggw. von 28.4 mg Platinoxid in Eisessig 2 Mol. Wasserstoff nach 105 Min., 2.58 Mol. nach 14 Stdn. (noch keine völlige Sättigung) auf.

b) 916.7 mg Sbst. verbrauchen in Ggw. von 366 mg Platinoxid in Eisessig 1 Mol. Wasserstoff nach 20 Min., 2 Mol. nach 90 Min., 3 Mol. nach 48 Stdn. (ber. 240 ccm H_2 , gef. 241 ccm).

c) 300 mg Sbst. verbrauchen in Ggw. von 150 mg Platinoxid in Eisessig 1 Mol. Wasserstoff nach 45 Min., 1.9 Mol. nach 7 Stdn. (keine weitere Aufnahme).

Benzopersäure-Titration: 73.65, 73.8 mg der Verbindung $C_{20}H_{30}O$ wurden mit 5 ccm Benzopersäure-Lösung (0.513, 0.475% akt. Sauerstoff) 17 Stdn. bzw. 3 Tage bei 20° behandelt. Verbrauch an Benzopersäure 1.94 und 1.97 Mol.

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs: 287.5, 288.09, 287.71 mg der Verbindung $C_{20}H_{30}O$ entwickelten 3.327, 3.423, 3.30 ccm Methan (0°/760 Torr), = 0.148, 0.152, 0.147 Mol. akt. Wasserstoff. Das Präparat hatte einige Wochen unter Stickstoff gestanden.

Umsetzung mit Semicarbazid: 333 mg der Verbindung $C_{20}H_{30}O$ wurden mit äquimolaren Mengen Semicarbazid-hydrochlorid und Kaliumacetat umgesetzt. Nach längerem Stehenlassen kristallisierten 190 mg (47.5% d.Th.) Rohprodukt aus. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Methanol war der Schmp. 157–158°. Die Umsetzung mit freiem Semicarbazid in alkohol. Lösung ergab eine Rohausbeute von 63% d.Th. desselben Stoffs (Reinausb. 59%).

$C_{41}H_{65}ON_5$ (643.9) (b. 100° i. Hochvak. getr.) Ber. C 76.69 H 10.21 N 10.85

Gef. C 76.61, 76.68 H 10.26, 10.21 N 11.10.

Bestimmung der endständigen Doppelbindung durch Ozonisierung: Da aus der endständigen Methylengruppe nach der Zersetzung der Ozonide Formaldehyd, Ameisensäure sowie u. U. Kohlendioxyd entstehen können, wird die Summe dieser Stoffe bestimmt und zwar die Ameisensäure als Kohlendioxyd nach Oxydation mit Quecksilber-(II)-oxyd. Zu allen Behandlungen darf nur kohlenstofffreies Wasser verwendet werden; der als Lösungsmittel verwendete Eisessig wird vorher über Kaliumpermanganat destilliert. Im allgemeinen wurde wie folgt verfahren: Etwa $\frac{1}{100}$ Mol Substanz wird, in 12 ccm 80-proz. Essigsäure gelöst, ozonisiert. Hinter das eisgekühlte Ozonisierungsgefäß sind zwei Waschflaschen mit je 20 ccm Wasser, anschließend eine weitere mit 25 ccm $n/2$ Ba(OH)₂ zur Aufnahme von etwa schon während der Ozonisierung gebildeter Kohlensäure geschaltet. Der 5-proz. Ozonstrom passiert vor dem Eintritt in die Apparatur ein Natronkalkrohr (bei den Versuchen wurde während der Ozonisierung keine Kohlensäurebildung beobachtet). Der Inhalt der drei ersten Gefäße wird mit Wasser in einen 100-cm-Meßkolben übergespült und zur völligen Zersetzung der Ozonide 2 Tage stehengelassen. Die Bestimmungen von Formaldehyd und Ameisensäure werden möglichst gleichzeitig in Arbeit genommen.

Bestimmung des Formaldehyds: Eine Lösung von 5 g Dimedon in 25 ccm Wasser und 5 ccm Eisessig wird zu 20 ccm der Stammlösung des zersetzten Ozonids gegeben; zur vollständigen Ausfällung läßt man 1–2 Tage stehen. Die Formaldehydverbindung (Schmp. 188–189°) wird abfiltriert und nach dem Trocknen ausgewogen: Auswaage $\times 0.1028 = g$ CH_2O . In einigen Versuchen (vergl. die Anmerkungen der folgenden Tafel) wurden 20 ccm der zersetzten Ozonidlösung vor der Fällung einer $\frac{1}{2}$ -stdg. Wasserdampfdestillation unterworfen; der Formaldehyd wurde im Destillat wie oben bestimmt.

Bestimmung der Ameisensäure: 20 ccm Stammlösung werden mit 8 g rotem Quecksilberoxyd unter Schütteln zum Sieden erhitzt, wobei die Ameisensäure zu Kohlendioxyd oxydiert wird, das durch einen schwachen Stickstoffstrom in zwei hintereinandergeschaltete, mit je 25 ccm $n/2$ Ba(OH)₂ gefüllte Waschflaschen übergetrieben wird. Nach 10 Min. Kochen wird noch 15 Min. Stickstoff durchgeleitet; zur Vermeidung etwaiger Nebenoxydationen wird nicht länger erhitzt. Sodann wird mit $n/2$ (CO₂H)₂ gegen Phenolphthalein zurücktitriert. In einigen Fällen (vergl. die Anmerkungen in der folgenden Tafel) wurde die Kohlendioxyd-Bestimmung gravimetrisch im Kaliapparat nach $3/2$ -stdg. Durchleiten vorgenommen. In einigen Versuchen wurde nach der Originalvorschrift von Dœuvre vor der Oxydation mit Quecksilberoxyd mit Schwefliger Säure geschüttelt.

In der folgenden Tafel 2 sind die Versuchsergebnisse zusammengestellt.

Tafel 2. Versuchsergebnisse der Ozonisierung.

Substanz	Einwaage g	'a) CH ₂ O b) HCO ₂ H, ber. als CH ₂ O,	Gesamtausbeute, ber. auf CH ₂ O,
		g	%
Allylbromid	1.5455	a) 0.1000 b) 0.5775	102
Diacetat I	2.045	a) 0.0023 b) 0.2850	101
Diacetat I	1.5016	a) 0.1160 b) 0.0873	97
Rohbromid II	2.5034	a) 0.0090 b) 0.1110	47
Rohbromid II	2.6087	a) 0.0637* b) 0.1004 b) 0.0996	51
sek. Bromid IIa	2.1860	a) 0.0295 b) 0.1760	92
Triacetat	1.2310	a) 0.0159 b) 0.1125	95
Keton C ₂₀ H ₃₀ O	1.448	a) 0.0083** b) 0.1426	102
„	1.6531	a) 0.0106*** b) 0.1725	105

*) Ozonisierungsdauer $1\frac{1}{2}$ Stdn. Wasserdampfdestillation. Fällung mit Dimedon in der Kälte. Die zweite Ameisensäure-Bestimmung wurde unter Zusatz von 3 ccm 0.86 n H₂SO₃ und 25 g HgO auf 10 ccm Stammlösung vorgenommen; gravimetr. Bestimmung des CO₂.

**) In 16 ccm 95-proz. Essigsäure gelöst. Ozonisierungsdauer $4\frac{1}{2}$ Stdn. Wasserdampfdestillation. Zur HCO₂H-Bestimmung Zusatz von 10 ccm 0.86 n H₂SO₃ und 30 g HgO auf 20 ccm Stammlösung.

***) In 10 ccm 80-proz. Essigsäure als anfängliche Emulsion $3\frac{1}{2}$ Stdn. ozonisiert. Wasserdampfdestillation. Zur HCO₂H-Bestimmung Zusatz von 6 ccm 0.83 n H₂SO₃ und 40 g HgO auf 20 ccm Stammlösung.