

110. Volker Franzen: Über die Bildung von Malonsäure aus Butin-diol und Peressigsäure

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie]

(Eingegangen am 2. März 1955)

Acyloine und α -Oxymethyl-ketone werden durch Peressigsäure zu den entsprechenden Carbonsäuren gespalten: $R' \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CO} \cdot R'' \rightarrow R' \cdot \text{CO}_2\text{H} + R'' \cdot \text{CO}_2\text{H}$. Für die Bildung von Malonsäure aus Butin-diol und Peressigsäure wird ein Reaktionsmechanismus angenommen, bei dem zunächst ein α, β -ungesättigtes Keton – Oxymethylen-oxy-aceton – entsteht, welches anschließend als Acyloin gespalten wird; die Aldehydgruppe wird zur Carboxygruppe oxydiert. Bei substituierten Butin-diolen verläuft die Reaktion analog. Daneben bilden sich durch Oxydation der alkoholischen Oxygruppe Acetylenketone. Acetylenalkohole, deren Oxygruppe einem Phenylrest benachbart ist, $\text{Ph} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{C} : \text{C} \cdot \text{R}$, lassen sich in einigen Fällen durch Kochen mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin zu Hydrazonen der Acetylenketone $\text{Ph} \cdot \text{CO} \cdot \text{C} : \text{C} \cdot \text{R}$ dehydrieren.

Läßt man auf Butin-(2)-diol-(1.4) Peressigsäure einwirken, so erhält man Malonsäure¹⁾. Daneben entstehen in geringer Menge weitere saure Reaktionsprodukte. Die Umsetzung folgt keiner einfachen stöchiometrischen Beziehung und ist auf den ersten Blick kaum verständlich. Ein Verbrauch von 3–4 Moll. Persäure pro Mol. Butin-diol ergibt die höchsten Ausbeuten an Malonsäure, etwa 45% d.Theorie.

Werden die beiden OH-Gruppen im Butin-(2)-diol-(1.4) durch Veräthern oder Verestern geschützt, so erfolgt keinerlei Reaktion mit Peressigsäure mehr. Während Butin-diol-dimethyläther sich nicht umsetzt, reagiert Butin-diol-monomethyläther deutlich mit Persäure. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist allerdings beträchtlich geringer als beim Butin-diol selbst. Diese Beobachtungen schienen zunächst darauf hinzuweisen, daß der primäre Angriff der Persäure an den alkoholischen Oxygruppen des Butin-diols einsetzt. Dies ist jedoch deshalb unwahrscheinlich, da weder ω -Oxy-tetrolsäure noch Acetylen-dicarbonensäure als Reaktionsprodukte auftreten. Beide Säuren reagieren praktisch nicht mit Peressigsäure, so daß sie auch als Zwischenstufen für die Malonsäure-Bildung ausscheiden.

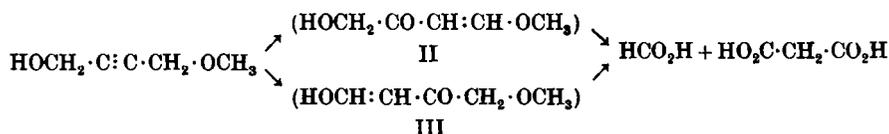
Die Möglichkeit einer primären Hydratisierung der Acetylenbindung im Butin-diol wird dadurch ausgeschlossen, daß Butanon-(2)-diol-(1.4) mit Peressigsäure keine Malonsäure, sondern β -Oxy-propionsäure bildet.

Die Untersuchung der Reaktion von Acetylenkohlenwasserstoffen mit Peressigsäure hatte ergeben, daß über eine instabile Zwischenstufe ein α, β -ungesättigtes Keton gebildet wird²⁾. Auch beim Butin-diol ist daher anzunehmen, daß durch Addition eines Sauerstoffatoms an die Acetylenbindung zunächst eine instabile Zwischenstufe gebildet wird, die sich sofort zu dem in Substanz noch unbekanntem Oxymethylen-oxyaceton (I) umlagert. Es konnte

¹⁾ V. Franzen, Liebigs Ann. Chem. 587, 130 [1954].

²⁾ V. Franzen, Chem. Ber. 87, 1478 [1954].

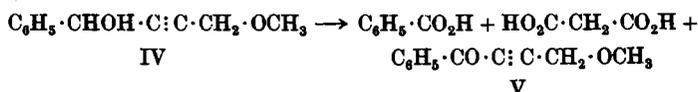
der Umsetzung mit Peressigsäure ebenfalls Malonsäure. Intermediär sollte durch die Addition eines Sauerstoffatoms der Enoläther II oder der Methyläther III entstehen. Der Enoläther II wird im sauren Reaktionsmilieu zur Oxy-methylenverbindung I hydrolysiert, die, wie beim Butin-diol angegeben, weiter zu Malonsäure reagiert. Der Methyläther III wird, wie das Beispiel des Oxyaceton-methyläthers zeigt, zwischen Keto- und Äthergruppe gespalten; die Aldehydgruppe wird zur Carboxygruppe oxydiert.



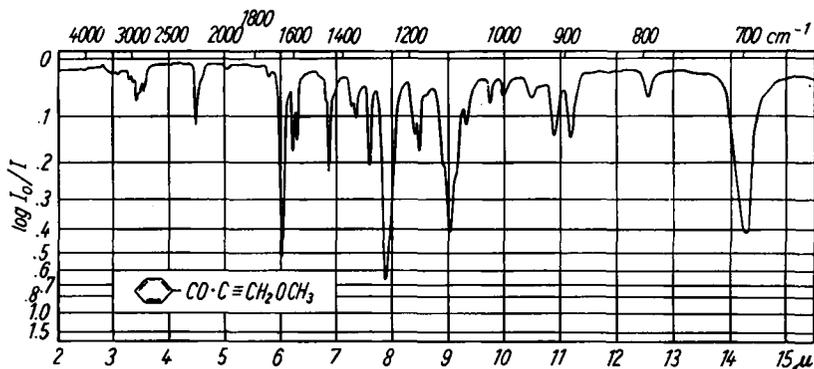
Würde die Aldehydgruppe sehr viel schneller oxydiert als die α -Oxyketo-Gruppierung gespalten, so würde eine Ketosäure entstehen, die unter den angewendeten Reaktionsbedingungen decarboxyliert. Das gebildete Oxyaceton bzw. der Methyläther des Oxyacetons geben bei weiterer Reaktion mit Peressigsäure Essigsäure und Ameisensäure. Die entstehenden beträchtlichen Mengen Malonsäure deuten darauf hin, daß die Geschwindigkeit der Oxydation von α -Oxyketogruppen und Aldehydgruppen nicht sehr verschieden sein kann. Dieses ist ebenfalls ein Hinweis dafür, daß die Oxydation in beiden Fällen über eine primäre Addition eines Sauerstoffatoms an die Carbonylgruppe verläuft. Die etwas verschiedene Reaktionsgeschwindigkeit von Keto- und Aldehydgruppe und die damit verbundene Bildung einer Ketosäure mag eine Erklärung dafür sein, daß die Ausbeuten an Malonsäure nicht über 70 % d.Th. liegen.

Aus 1-Phenyl-butin-(2)-diol-(1.4) sollte nach dem angenommenen Reaktionsmechanismus Malonsäure und Benzoesäure entstehen. Beide Säuren wurden als die einzigen Reaktionsprodukte isoliert. Die Menge der entstandenen Benzoesäure war größer als die nach der gebildeten Malonsäure errechnete.

Die Umsetzung von 1-Phenyl-butin-(2)-diol-(1.4)-4-methyläther (IV) ergibt, entsprechend dem angenommenen Reaktionsmechanismus, ebenfalls Malonsäure und Benzoesäure. Daneben entsteht in beträchtlicher Menge eine dritte nicht saure Verbindung der Formel $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$. Im UV-Spektrum zeigt sie eine Bande bei 262 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 18000$). Das IR-Spektrum ist in Abbild. 1 wiedergegeben. Das Vorhandensein einer Ketogruppe läßt sich durch die Bildung eines 2.4-Dinitro-phenylhydrazons, Schmp. 177°, nachweisen. Die Verbindung $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$ ist mit 4-Methoxy-1-phenyl-butin-(2)-on-(1) (V) identisch.

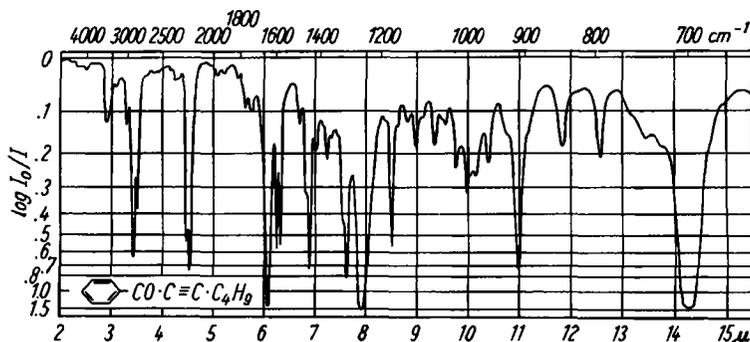
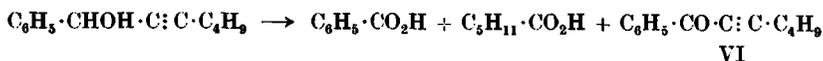


Besonders stark tritt die Oxydation eines Acetylenalkohols zum Keton bei der Reaktion des 1-Phenyl-heptin-(2)-ols-(1) mit Peressigsäure auf.



Abbild. 1. IR-Spektrum von 4-Methoxy-1-phenyl-butin-(2)-on-(1) (V)

Neben Benzoesäure und Capronsäure entsteht eine neutral reagierende Verbindung $C_{13}H_{14}O$. Die Bildung eines 2,4-Dinitro-phenylhydrazons sowie die Absorptionsbande bei $\lambda_{\max} = 264 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 23000$) zeigen das Vorhandensein einer Ketogruppe an, die sich ebenfalls deutlich im IR-Spektrum zu erkennen gibt (Abbild. 2). Die Verbindung $C_{13}H_{14}O$ ist in allen Eigenschaften mit 1-Phenyl-heptin-(2)-on-(1) (VI) identisch.



Abbild. 2. IR-Spektrum von 1-Phenyl-heptin-(2)-on-(1) (VI)

Den Alkinolen, bei denen eine Oxydation der alkoholischen Oxygruppe beobachtet wird, ist gemeinsam, daß sie sich nur langsam mit Peressigsäure umsetzen. Es wurde vermutet, daß bei ihnen die OH-Gruppe besonders leicht oxydabel sei und in Konkurrenz zur langsamen Peressigsäure-Reaktion tritt. Acetylenketone sind gegen Persäure stabil, so daß man sie als Endprodukte der Reaktion isolieren kann. In zwei Fällen, beim 1,3-Diphenyl-propargylalkohol und beim 1-Phenyl-heptin-(2)-ol-(1), kann die Oxydation der alkoholischen OH-Gruppe zur Ketogruppe allein durch Kochen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin erreicht werden. Die isolierten Hydrazone sind in allen

Eigenschaften mit den Hydrazonen der synthetischen Ketone identisch. Das genaue Studium dieser Oxydation mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin hat ergeben, daß sich nur solche Acetylenalkohole oxydieren lassen, bei denen die OH-Gruppe einem Phenylrest direkt benachbart ist. Die Oxydierbarkeit scheint aber auch hier noch von den weiteren Substituenten im Molekül abhängig zu sein.

Die Oxydation ungesättigter Alkohole durch 2,4-Dinitro-phenylhydrazin ist schon von E. Braude und W. Forbes⁵⁾ beschrieben worden. Sie konnten Alkohole mit zwei oder mehr benachbarten Doppelbindungen oder einem benachbarten Phenylrest durch Kochen mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in die Hydrazone überführen. Der Vergleich mit den Acetylenalkoholen ergibt, daß die benachbarte Dreifachbindung, wenn auch in schwächerem Maße als die Doppelbindung, die Oxydation einer alkoholischen OH-Gruppe erleichtert.

Die beschriebenen Beispiele zeigen, wie sehr der Reaktionsverlauf bei der Umsetzung von Peressigsäure mit Acetylenverbindungen von den Substituenten an der Dreifachbindung bestimmt wird. Molekulare Umlagerungen, wie sie bei der Reaktion der Acetylenkohlenwasserstoffe⁶⁾ und Acetylenalkohole⁷⁾ beobachtet werden, konnten bei den hier beschriebenen Reaktionen nicht festgestellt werden.

Hrn. Prof. Dr. R. Kuhn danke ich für sein freundliches Entgegenkommen und seine Ratschläge bei der Ausführung dieser Untersuchung. Hrn. Dr. W. Otting habe ich für die Aufnahme der IR-Spektren zu danken.

Beschreibung der Versuche

Butin-(2)-diol-(1,4)-monomethyläther: Aus 1 Mol Natriummethylat und 1 Mol Butin-diol wird in 300 ccm absol. Äthanol bei 0° die Mononatriumverbindung des Butindiols dargestellt. Zu deren Lösung gibt man unter Rühren und Kühlung tropfenweise 1 Mol Methyljodid, kühlt dann noch weitere 3 Stdn. und läßt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Nach weitgehendem Abdampfen des Methanols wird der Rückstand mit Benzol versetzt und das ausgeschiedene Natriumjodid abgenutscht. Die benzolische Lösung wird fraktioniert destilliert. Der Vorlauf enthält wenig Butin-diol-dimethyläther. Der Butin-diol-monomethyläther siedet bei 69–70°/2 Torr.

Farblose Flüssigkeit, n_D^{20} 1.4602; Ausb. 32 g (31.5% d.Th.).

$C_6H_8O_2$ (100.1) Ber. C 60.00 H 8.00 Gef. C 59.87 H 8.11

Mit *p*-Nitro-benzoylchlorid in Pyridin entsteht das *p*-Nitro-benzoat. Aus Methanol-Wasser weiße Nadeln, Schmp. 49°.

$C_{12}H_{11}O_5N$ (249.2) Ber. C 57.82 H 4.45 N 5.62 Gef. C 57.80 H 4.31 N 5.81

Umsetzung von Butin-diol-monomethyläther mit Peressigsäure: 20 g Butin-diol-monomethyläther werden mit 3.3 Mol 12-proz. Peressigsäure vermischt. Eine merkbare Erwärmung tritt nicht ein. Nach dreiwöchigem Aufbewahren bei 40° ist die Umsetzung beendet. Die Essigsäure wird i. Vak. abgezogen. Der sirupöse Rückstand ist nach 24 stdg. Stehenlassen im Kühlschrank kristallisiert. Die Kristalle werden auf der Nutsche abgepreßt. Nach Sublimation i. Vak. schmelzen sie bei 137°. Ausb. an Malonsäure 11.2 g.

$C_7H_4O_4$ (104.1) Ber. C 34.60 H 3.84 Gef. C 34.45 H 3.80

Die Malonsäure wurde ferner durch Umsetzung mit Benzaldehyd zu Zimtsäure (Schmp. 132°) charakterisiert.

⁵⁾ J. chem. Soc. [London] 1951, 1762. ⁶⁾ V. Franzen, Chem. Ber. 87, 1219 [1954].

⁷⁾ H. H. Schlubach u. V. Franzen, Liebigs Ann. Chem. 578, 220 [1952].

Darstellung von 1-Phenyl-butin-(2)-diol-(1.4): 24.2 g Magnesiumspäne werden in 500 ccm Tetrahydrofuran mit Äthylbromid zur Grignard-Verbindung umgesetzt. In die Lösung tropft man unter Köhlen 28 g (0.5 Mol) Propargylalkohol. Unter starker Äthanentwicklung bildet sich die Grignard-Verbindung des Propargylalkohols, die sich als graue, teigige Masse abscheidet. Nun werden tropfenweise 47 g (0.45 Mol) Benzaldehyd zugegeben. Anschließend wird 8 Stdn. unter Röhren am Rückflußkühler erhitzt. Vor der Zersetzung des Reaktionsproduktes mit gesättigter Ammoniumchlorid-lösung wird das Tetrahydrofuran an der Wasserstrahlpumpe möglichst weitgehend entfernt. Das Phenylbutindiol erhält man durch Destillation rein. (Sdp._{0.2} 166°.) Aus Benzol kristallisiert die Substanz in farblosen Prismen vom Schmp. 87°; Ausb. 39 g.

$C_{10}H_{10}O_2$ (162.2) Ber. C 74.04 H 6.22 Gef. C 73.88 H 6.23

Umsetzung von 1-Phenyl-butin-(2)-diol-(1.4) mit Peressigsäure: 20 g 1-Phenyl-butin-(2)-diol-(1.4) werden mit 200 ccm 12-proz. Peressigsäure versetzt und im Thermostaten bei 35° gehalten. Nach etwa 10 Tagen wird keine Peressigsäure mehr verbraucht. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert. Den krist. Rückstand löst man in Äther und Wasser auf. Die wäbr. Schicht gibt beim Eindampfen i. Vak. Malonsäure (Schmp. 137°); Ausb. 5.3 g.

$C_3H_4O_4$ (104.1) Ber. C 34.60 H 3.84 Gef. C 34.42 H 3.96

Aus der Ätherphase läßt sich mit Natriumcarbonatlösung eine Säure extrahieren, die beim Ansäuern mit $2nH_2SO_4$ ausfällt; Schmp. 123°; Benzoesäure. Identifiziert durch Misch-Schmp.; Ausb. 12.5 g.

Darstellung von 1-Phenyl-butin-(2)-diol-(1.4)-4-methyläther (IV): Aus 1 Mol Propargyl-methyläther wird mit der berechneten Menge Natriumamid in 1 l flüssigem Ammoniak die Natriumverbindung dargestellt. Zu der Lösung werden 2 Mol Benzaldehyd zutropft. Nachdem die Hälfte des Ammoniaks bei -33° abgedampft ist, werden 1.5 Mol Ammoniumchlorid zugegeben. Mit 400 ccm Äther, die man zusammen mit 500 ccm Wasser zur Ammoniaklösung gibt, wird die gebildete Acetylenverbindung ausgezogen. Der Äther muß mit $2nH_2SO_4$ gut durchgewaschen werden, damit er keine basischen Substanzen mehr enthält. Anschließend wird die Ätherlösung getrocknet und destilliert. Bei Sdp._{0.6} 132–133° geht IV als farblose Flüssigkeit über. Ausb. 120 g (68% d. Th.).

$C_{11}H_{12}O_2$ (176.2) Ber. C 74.98 H 6.87 Gef. C 74.90 H 6.96

Chromsäure-Oxydation des 1-Phenyl-butin-(2)-diol-(1.4)-4-methyläthers: 10.2 g 1-Phenyl-butin-(2)-diol-(1.4)-4-methyläther werden in 100 ccm Eisessig gelöst. Unter Köhlen tropft man eine Lösung von 6 g Chromtrioxyd in einem Gemisch von 80 ccm Eisessig, 20 ccm Wasser und 2 ccm konz. Schwefelsäure hinzu. Nach beendeter Reaktion ist die Farbe der Lösung blau-grün. Durch Zugeben von 100 ccm Wasser wird das Keton V aus der Lösung als leichte Flüssigkeit abgeschieden. Mit Natriumcarbonatlösung wird von der Essigsäure befreit. Sdp._{1.1} 121°; Ausb. 8.2 g.

$C_{11}H_{10}O_2$ (174.2) Ber. C 75.84 H 5.75 Gef. C 75.72 H 5.83

Mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin erhält man ein orangefarbenes Hydrazon; Nadeln (aus Methanol) vom Schmp. 177°.

$C_{17}H_{14}O_5N_4$ (354.3) Ber. C 57.63 H 3.98 N 15.81 Gef. C 57.47 H 4.09 N 15.91

Umsetzung von 1-Phenyl-butin-(2)-diol-(1.4)-4-methyläther mit Peressigsäure: 20 g des Methyläthers werden mit 200 ccm 12-proz. Peressigsäure vermischt und bei 35° stehengelassen. Eine merkbare Reaktionswärme tritt nicht auf. Nach etwa 14 Tagen ist die Reaktion beendet, der Verbrauch an Peressigsäure kommt zum Stillstand. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit Wasser und Äther versetzt. Die Ätherschicht wird abgehoben, dreimal mit Natriumcarbonatlösung durchgewaschen und getrocknet. Bei der anschließenden Destillation geht bei 130–133°/20 Torr eine farblose Flüssigkeit über, identisch mit 4-Methoxy-1-phenyl-butin-(2)-on-(1) (V); Ausb. 8.9 g.

$C_{11}H_{10}O_2$ (174.2) Ber. C 75.84 H 5.75 Gef. C 75.88 H 5.87

Mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin gibt die Verbindung ein Hydrazon vom Schmp. 177°.

$C_{17}H_{14}O_5N_4$ (354.3) Ber. C 57.63 H 3.98 N 15.81 Gef. C 57.51 H 3.89 N 15.70

Beim Ansäuern des Natriumcarbonatauszuges mit $2n$ H_2SO_4 fällt Benzoesäure aus.

Der wäbr. Auszug der Reaktionsprodukte wird i. Vak. eingedampft. Es hinterbleibt ein sirupöser Rückstand, welcher beim Aufbewahren im Kühlschrank kristallisiert. Aus wenig Wasser umkristallisiert, Schmp. 137° , identisch mit Malonsäure.

$C_3H_4O_4$ (104.1) Ber. C 34.60 H 3.84 Gef. C 34.51 H 3.95

Die Malonsäure ließ sich ferner dadurch identifizieren, daß die Umsetzung mit Benzaldehyd in Pyridin Zimtsäure (Schmp. 132°) ergab.

Umsetzung von 1-Phenyl-heptin-(2)-ol-(1) mit Peressigsäure: 30 g 1-Phenyl-heptin-(2)-ol-(1) werden mit 3 Mol 12-proz. Peressigsäure versetzt und bei 35° im Thermostaten gehalten. Nach etwa 14 Tagen ist die Reaktion beendet. Die Essigsäure wird i. Vak. abgedampft. Zum Rückstand gibt man $2n$ Natriumcarbonatlösung. Die nicht sauren Anteile werden mit Äther extrahiert und nach dem Trocknen mit Natriumsulfat destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₁ 168° ; n_D^{20} 1.5380; Ausb. 9.7 g.

$C_{13}H_{14}O$ (186.2) Ber. C 83.83 H 7.58 Gef. C 83.48 H 7.39

Mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin entsteht ein Hydrazon; orangefarbene Nadeln, Schmp. 157° , identisch mit dem Hydrazon des 1-Phenyl-heptin-(2)-ons-(1) (VI).

$C_{19}H_{18}O_4N_4$ (366.4) Ber. C 62.30 H 4.95 N 15.30 Gef. C 62.54 H 4.93 N 15.32

Der Natriumcarbonatauszug wurde mit Schwefelsäure angesäuert und die ausgeschiedene feste Säure abgesaugt. Diese Säure ließ sich leicht durch Sublimation reinigen und erwies sich als Benzoesäure (Schmp. 123°). Die öligen Anteile des Filtrats wurden abgetrennt und nach dem Trocknen destilliert; Sdp.₁₃ 110° , Äquival.-Gew. 112.8 (ber. 114.1); *S*-Benzyl-thiuroniumsalz, Schmp. 148° (weiße Blättchen aus wäbr. Dioxan).

$C_{14}H_{22}O_2N_2S$ (282.3) Ber. N 9.93 Gef. N 10.10

Es liegt *n*-Capronsäure vor.

Umsetzung von Benzoin mit Peressigsäure: 2 g Benzoin werden mit 45 ccm 12-proz. Peressigsäure bei 40° im Thermostaten umgesetzt. Nach 24 Stdn. ist die Reaktion beendet, das Benzoin ist vollständig in Lösung gegangen. Die Essigsäure wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand in $2n$ Natriumcarbonatlösung gelöst. Beim Ansäuern mit Schwefelsäure fällt Benzoesäure aus. Ausb. 1.9 g.

$C_7H_6O_2$ (122.1) Ber. C 68.85 H 4.96 Gef. C 69.09 H 5.01

Umsetzung von Benzoin-methyläther mit Peressigsäure: 10 g Benzoin-methyläther werden mit 200 ccm Peressigsäure bei 40° im Thermostaten umgesetzt. Nach 4 Tagen ist die Reaktion beendet, das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen. Der Rückstand besteht aus Benzoesäure. Ausb. 9.5 g.

Umsetzung von *p*-Toluoin mit Peressigsäure: 2 g *p*-Toluoin ergeben mit 40 ccm Peressigsäure bei 40° 1.8 g 4-Methyl-benzoesäure vom Schmp. 176° .

Umsetzung von *n*-Valeroin mit Peressigsäure: 20 g *n*-Valeroin werden in 300 ccm 12-proz. Peressigsäure gelöst. Nach kurzer Zeit setzt eine sehr heftige Reaktion ein, die durch Kühlen mit Eis gebremst werden muß. 48 Stdn. später ist der Verbrauch an Persäure beendet. Die Lösung wird fraktioniert destilliert. Beim Sdp.₁₄ 81° geht *n*-Valeriansäure über; *S*-Benzyl-thiuroniumsalz, Schmp. 156° ; Ausb. 10.5 g, weiße Plättchen.

$C_{13}H_{20}O_2N_2S$ (268.3) Ber. C 58.19 H 7.51 Gef. C 57.99 H 7.34

Umsetzung von *n*-Butyrolin mit Peressigsäure: 10 g *n*-Butyrolin geben mit 200 ccm Peressigsäure 9.1 g Buttersäure. Auch hier muß wie beim *n*-Valeroin gekühlt werden.

Umsetzung von Butanon-(2)-diol-(1,4) mit Peressigsäure: Umsetzung wie beim *n*-Valeroin beschrieben. Ausb. aus 10 g Butanon-(2)-diol-(1,4) 4.7 g Natriumsalz der β -Oxy-propionsäure vom Schmp. 143° .

Oxydation von 1,3-Diphenyl-propargylalkohol mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin: 0.5 g 1,3-Diphenyl-propargylalkohol und 0.5 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin werden in 30 ccm Äthanol gelöst. Zur Lösung gibt man 1 ccm konz. Salzsäure. Nach 15 Min. langem Kochen unter Rückfluß scheidet sich beim Erkalten das

2.4-Dinitro-phenylhydrazon des 1.3-Diphenyl-propin-(1)-ons-(3) ab; Schmp. 124°. Der Misch-Schmp. mit dem Hydrazon des synthetischen Ketons ergibt keine Depression.

$C_{21}H_{14}O_4N_4$ (386.4) Ber. C 65.28 H 3.65 N 14.53 Gef. C 65.00 H 3.52 N 14.38

Oxydation von 1-Phenyl-heptin-(2)-ol-(1) mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin: 0.4 g 1-Phenyl-heptin-(2)-ol-(1) werden mit 0.5 g 2.4-Dinitro-phenylhydrazin in 20 ccm Äthanol unter Zusatz von 1 ccm konz. Salzsäure 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen scheidet sich das Hydrazon vollständig ab; Schmp. 157°. Der Misch-Schmp. mit dem Hydrazon aus 1-Phenyl-heptin-(2)-on-(1) ergibt keine Depression.

$C_{19}H_{18}O_4N_4$ (366.4) Ber. C 62.30 H 4.95 N 15.30 Gef. C 62.36 H 4.99 N 15.42

111. Albert Mondon: Die Synthese des Isosqualens

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Kiel]

(Eingegangen am 7. März 1955)

Aus Farnesylaceton und Bishomogeraniol wird das Isosqualen gewonnen. Dieser Kohlenwasserstoff scheint zum Aufbau cyclischer Verbindungen mit dem Ringsystem der Steroide geeignet zu sein.

Die Kenntnis von der Biogenese der Steroide ist in den letzten Jahren wesentlich vertieft worden. Es darf als gesichert angesehen werden, daß die Vorstufen aus Isopreneinheiten aufgebaut sind und sehr wahrscheinlich zur Klasse der aliphatischen Dihydro-triterpen-Verbindungen gehören, deren einzig bekannter, natürlicher Vertreter das Squalen ist.

Durch die Arbeiten von R. G. Langdon und K. Bloch¹⁾ wissen wir, daß Squalen in der Rattenleber in Cholesterin umgewandelt wird. Später sind von E. Schwenk, D. Todd und Ch. A. Fish²⁾ und von G. Popják³⁾ entsprechende Ergebnisse mitgeteilt worden, doch haben diese Autoren Beobachtungen gemacht, die darauf hinweisen, daß noch andere aktive Vorstufen des Cholesterins existieren. Popják³⁾ hat aus dem Vergleich der spezifischen Aktivitäten von endogenem Squalen und Cholesterin gefolgert, daß Squalen als solches nicht die einzige Vorstufe des Cholesterins sein könne.

Squalen (Ia) ist aus sechs Isopreneinheiten in der Weise zusammengefügt, daß die normale Verknüpfung der Bausteine in der Mitte der Kohlenstoffkette umgekehrt wird, dadurch entstehen symmetrische Hälften. Aus Röntgenmessungen an kristallisierten Einschlußverbindungen des Squalens ist bekannt⁴⁾, daß die Molekel völlig gestreckt ist; dies ist nur möglich, wenn die Methylgruppen und die Wasserstoffatome der vier mittleren Doppelbindungen in *trans*-Stellung zueinander stehen.

Die Umwandlung des Squalens (Ia) in Cholesterin (III) ist am besten zu verstehen, wenn man die Kohlenstoffkette entsprechend der Formulierung Ib anordnet. Nach R. B. Woodward und K. Bloch⁵⁾ wandert bei der biologischen Cyclisierung eine Methylgruppe; möglicherweise diejenige, die in der Formel Ib im Druck hervorgehoben ist. Diese Auffassung ist experimentell durch Bestimmung der Isotopenverteilung in radioaktivem Cholesterin gestützt.

¹⁾ J. biol. Chemistry **200**, 129, 135 [1953].

²⁾ Arch. Biochem. Biophysics **49**, 187 [1954].

³⁾ Arch. Biochem. Biophysics **49**, 102 [1954].

⁴⁾ N. Nicolaides u. F. Laves, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2596 [1954].

⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. **75**, 2023 [1953].