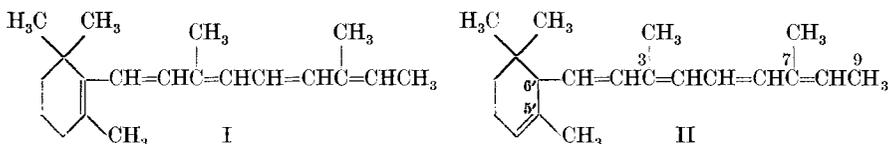


57. Synthese des Iso-axerophthens

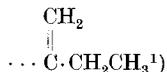
von P. Karrer, K. P. Karanth und J. Benz.

(28. I. 49.)

Kürzlich¹⁾ wurde die Synthese des Axerophthens (I) beschrieben. Wir haben nunmehr den entsprechenden, von α -Jonon sich ableitenden Kohlenwasserstoff II dargestellt, der sich nur durch die Lage der Kohlenstoffdoppelbindung im Kohlenstoffring unterscheidet. Die Verbindung soll als Iso-axerophthen bezeichnet werden.



(In beiden Fällen kann die Struktur des Endes der Seitenkette auch die folgende sein:



Ausgangsmaterial für II (3,7-Dimethyl-1-[1',1',5'-trimethyl-c-hexen-(4')-yl-(6')]-nonatetraen-(1,3,5,7)) war α -Jonon, welches wir über die krystallisierte Natriumbisulfitverbindung rein darstellten. Es wurde mit Bromessigester und Zink in α -Jonylidenessigester (III) übergeführt²⁾, dieser mittels Lithiumaluminiumhydrid zum α -Jonyliden-äthylalkohol (IV) reduziert und letzterer mit Aluminium-tert.-butylat bei Gegenwart von Aceton dehydriert. Der intermediär entstandene α -Jonyliden-acetaldehyd unterlag dabei sofort der Kondensation mit Aceton zum C_{18} -Keton V (4-Methyl-6-[1',1',5'-trimethyl-c-hexen-(4')-yl-(6')]-hexatrien-(1,3,5)-yl]-methyl-keton).

Auffallenderweise unterscheidet sich dieses C_{18} -Keton mit α -Jononring bezüglich seines Absorptionsspektrums nur wenig von dem entsprechenden C_{18} -Keton mit β -Jononring; das Absorptionsmaximum des letzteren liegt nur 5 μ langwelliger (Fig. 1). Wir haben die Verbindung daher mit Ozon abgebaut und untersucht, ob Geronsäure oder eine Mischung von Geronsäure und Isogeronsäure entsteht. Doch konnten wir nur — in guter Ausbeute — Isogeronsäure (als Semicarbazon) isolieren, so dass das C_{18} -Keton-Präparat die isomere Verbindung mit β -Jononring höchstens spurenweise enthalten konnte.

¹⁾ P. Karrer und J. Benz, *Helv.* **31**, 1048 (1948); **32**, 232 (1949).

²⁾ W. G. Young, L. J. Andrews und St. J. Cristol, *Am. Soc.* **66**, 520 (1944).

Aus dem C₁₈-Keton V wurde hierauf mittels Lithiumäthyl das Carbinol VI dargestellt und aus letzterem mittels wasserfreier Oxal-säure Wasser abgespalten. Dabei erhielt man den Kohlenwasserstoff II, das Iso-axerophthen.

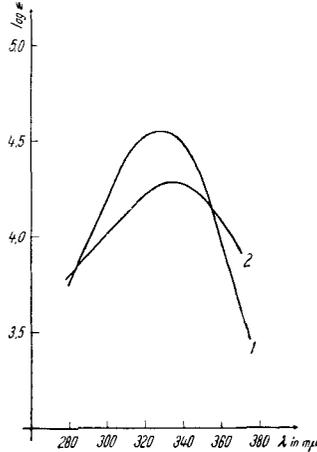
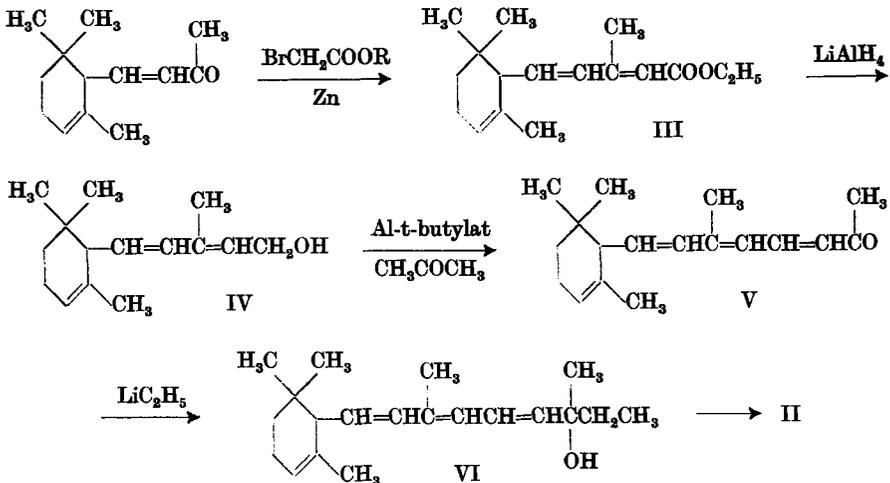


Fig. 1.

- 1) 4-Methyl-6-[1',1',5'-trimethyl-c-hexen-(4')-yl-(6')-hexatrien-(1,3,5)-yl]-methyl-ke-ton (V)
 2) 4-Methyl-6-[1',1',5'-trimethyl-c-hexen-(5')-yl-(6')-hexatrien-(1,3,5)-yl]-methyl-ke-ton.
- | | λ_{\max} | ϵ_{\max} | $\log \epsilon_{\max}$ |
|-----------|------------------|-------------------|------------------------|
| Keton (1) | 329 m μ | 35 350 | 4,548 |
| Keton (2) | 334 m μ | 19 230 | 4,284 |



Iso-axerophthen ist ein hellgelbes Öl von mittlerer Viscosität, das unter 0,02 mm Druck bei etwa 130° (Luftbadtemperatur) in der Kugel-röhre unzersetzt übergeht. Wie die Elementaranalyse zeigt, besitzt es

die Bruttoformel $C_{20}H_{30}$. Bei einer Mikrohydrierung nahm unser Präparat knapp 5 Mol Wasserstoff auf. Sein Absorptionsspektrum in Äthanol zeigt 3 Maxima bei 296, 308 und 324 $m\mu$ (vgl. Fig. 2); diese liegen somit gegenüber den Absorptionsbanden des Axerophthens ca. 35 $m\mu$ kurzwelliger. Mit einer Lösung von Antimontrichlorid in Chloroform gibt Iso-axerophthen eine orange-rote Färbung. Diese Lösung lässt im Spektroskop eine breite Bande mit Maximum bei ca. 490 $m\mu$ erkennen.

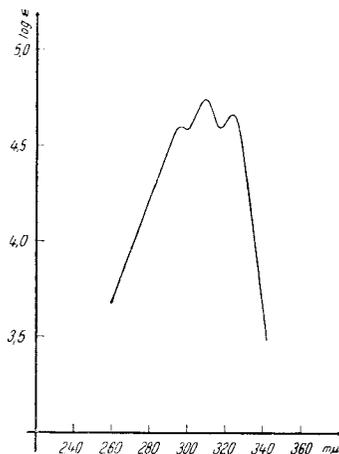


Fig. 2. Iso-axerophthen.

Wie spektrographisch festgestellt wurde, entstehen bei dieser Synthese Spuren von Axerophthen, die ihre Bildung vermutlich einer Verschiebung der isolierten Kohlenstoffdoppelbindung in die Konjugation verdanken, ferner Verbindungen (wahrscheinlich Kohlenwasserstoffe), die im Gebiet von ca. 240 $m\mu$ absorbieren. Beide Verunreinigungen konnten durch wiederholtes Chromatographieren des Präparates an Aluminiumoxyd abgetrennt werden. Axerophthen haftet etwas besser als das Iso-axerophthen, während die kürzerwellig absorbierenden Verbindungen weniger stark adsorbiert werden. Zuletzt wurde Iso-axerophthen durch Destillation im Hochvakuum gereinigt. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass Iso-axerophthen wesentlich beständiger ist als Axerophthen.

Die für den Umsatz mit dem C_{18} -Keton verwendete ätherische Lösung von Lithiumäthyl wurde in etwas anderer Weise hergestellt, als wir dies früher beschrieben haben¹⁾. Durch Verwendung von Äthylchlorid an Stelle des Bromids und durch Anwendung eines Überschusses an Lithium konnte die Ausbeute beträchtlich erhöht werden. Die verbesserte Darstellungsmethode für Lithiumäthyl wird daher im experimentellen Teil ausführlich beschrieben²⁾.

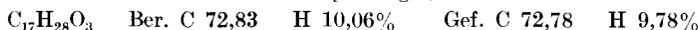
¹⁾ P. Karrer und J. Benz, Helv. **31**, 1052 (1948).

²⁾ Kürzlich haben T. D. Perrine und H. Ratoport in Analytical Chemistry **20**, 635 (1948) eine Darstellungsmethode für Lithiumäthyl beschrieben. Sie arbeiten mit pulverisiertem Lithium und Äthylbromid und verwenden Petroläther als Lösungsmittel.

Experimenteller Teil.

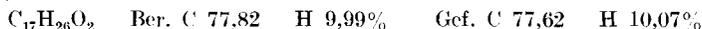
α -Jonylidenessigester (III).

38,0 g sorgfältig gereinigtes α -Jonon ($\lambda_{\max} = 230 \text{ m}\mu$, $\epsilon_{\max} = 15510$)¹⁾ wurden in analoger Art wie β -Jonon mit 42,0 g Bromessigester und 19,0 g aktivierter Zinkwolle umgesetzt²⁾. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt destilliert; die unter 0,4 mm Druck zwischen 125 und 130° übergehende Fraktion bestand aus 44,2 g eines viscosen, fast farblosen Öls. Wie seine Analyse zeigte, war es identisch mit dem Oxyester:



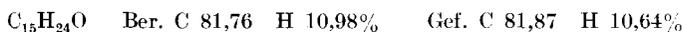
Im Gegensatz zur analogen Synthese mit β -Jonon³⁾ wurde in diesem Fall kein Wasser abgespalten und nicht unmittelbar der ungesättigte Ester gebildet.

Der destillierte Oxyester wurde mit 45 g frisch entwässerter Oxalsäure während 3 Stunden im Vakuum auf 90° erwärmt. Nach dem Erkalten haben wir mit tiefsiedendem Petroläther extrahiert und den Extrakt mit gesättigter Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wurde verdampft und das Reaktionsprodukt durch Destillation gereinigt, wobei 38,2 g α -Jonylidenessigester erhalten wurden (Kp_{0,10} 120–127°).



α -Jonylidenäthylalkohol (IV).

3,5 g Lithiumaluminiumhydrid⁴⁾ wurden möglichst fein zerrieben und mit 150 cm³ absolutem Äther in einen einlitrigen Dreihalskolben gebracht, der mit Rückflusskühler, Tropftrichter und Rührer ausgerüstet war. Der Kolben wurde durch Eiswasser gekühlt. Unter kräftigem Rühren wurde im Verlaufe einer Stunde eine Lösung von 38,2 g α -Jonylidenessigester in 150 cm³ absolutem Äther zugetropft. Nachdem das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde gerührt worden war, haben wir zuerst vorsichtig feuchten Äther, dann Eiswasser und zuletzt eiskalte, verdünnte Schwefelsäure zugesetzt. Die ätherische Lösung wurde sodann nacheinander mit verdünnter Säure, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und zuletzt wieder mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Lösung über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand im Kugelrohr unter Hochvakuum destilliert, wobei man 30,1 g der analysenreinen Verbindung erhielt (Kp_{0,03} = 110–115°, Luftbadtemperatur). α -Jonylidenäthylalkohol ist ein viscoses, farbloses Öl.



C₁₈-Keton (V). 4-Methyl-6-[1',1',5'-trimethyl-c-hexen-(4')-yl-(6')] -hexatrien-(1,3,5)-methyl-keton.

Eine Lösung von 30,1 g α -Jonylidenäthylalkohol und 40,0 g Aluminium-tert.-butylat in einem Gemisch von 650 cm³ absolutem, thiophenfreiem Benzol und 260 cm³ gereinigtem, trockenem Aceton wurde während 50 Stunden in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht⁵⁾. Nach dem Erkalten hat man von der gebildeten Gallerte abgenutscht und die benzolische Lösung wiederholt mit verdünnter Säure und Wasser gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt einer Trennung mit Girard-Reagens unterworfen⁶⁾.

1) *H. Sobotka, H. Darby, D. Glick und E. Bloch* geben für reines α -Jonon $\lambda_{\max} = 228 \text{ m}\mu$ und $\epsilon_{\max} = 15550$ an (Am. Soc. **67**, 403 (1945)); *Heilbron et al.* (Soc. **1939**, 1555) $\lambda_{\max} = 228 \text{ m}\mu$ und $\epsilon_{\max} = 14300$.

2) *Young, Andrews und Cristol*, Am. Soc. **66**, 520 (1944).

3) *P. Karrer, H. Salomon, R. Morf und O. Walker*, Helv. **15**, 883 (1932).

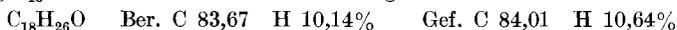
4) *R. Nyström und W. Brown*, Am. Soc. **69**, 1197 (1947).

5) *N. Milas und T. Harrington*, Am. Soc. **69**, 2247 (1947).

6) *Girard und Sandulesco*, Helv. **19**, 1095 (1936).

Das Rohprodukt wurde zusammen mit 14,0 g *Girard*-Reagens P in 300 cm³ absolutem Äthanol gelöst. Nach der Zugabe von 30,0 g Eisessig wurde die Flüssigkeit während einer Stunde unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Lösung in 2 l Eiswasser gegossen, in welchem 18,0 g Natriumhydroxyd gelöst waren. Die Nichtketonanteile wurden mit viel Äther extrahiert; auf die Aufarbeitung der Ätherextrakte wurde indessen verzichtet.

Die wässrige Lösung wurde mit 200 cm³ konzentrierter Salzsäure versetzt, nach einstündigem Stehen die Ketonfraktion in Äther aufgenommen und die vereinigten Ätherauszüge mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Das nach dem Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Rohketon haben wir durch zweimalige Destillation im Kugelrohr gereinigt (Kp_{0,03} 125—135°, Luftbadtemperatur), wobei 8,5 g C₁₈-Keton V in Form eines viscosen, gelblichen Öls anfielen.



Das C₁₈-Keton V ist bereits früher auf einem anderen Weg dargestellt worden¹⁾. Sein Spektrum in Äthanol zeigt eine breite Bande mit Maximum bei 329 m μ ($\epsilon_{\text{max}} = 35350$); es absorbiert somit 4—5 m μ kürzerwellig als die entsprechende isomere Verbindung mit β -Jonon-Kohlenstoffring (vgl. Fig. 1).

Abbau durch Ozon. Durch eine gekühlte Lösung von 1,2 g C₁₈-Keton V in einem Gemisch von 10 cm³ Eisessig und 20 cm³ Tetrachlorkohlenstoff wurde während 17 Stunden ein ozonhaltiger Sauerstoffstrom geleitet²⁾. Den Tetrachlorkohlenstoff hat man darauf im Vakuum abdestilliert und den öligen Rückstand mit 100 cm³ Wasser während einer Stunde gekocht. Nachdem die Lösung im Vakuum bis fast zur Trockene eingedampft worden war, setzte man zwecks Entfernung der letzten Reste von Essigsäure nochmals 50 cm³ Wasser zu und verdampfte erneut. Der Rückstand wurde mit viel Äther extrahiert und der Ätherextrakt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgezogen. Nach dem Ansäuern der hydrogencarbonatalkalischen Lösung mit Phosphorsäure wurde mit viel Äther extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung des Ätherextraktes blieben 360 mg viscoses Öl zurück.

Der ölige Rückstand wurde in 10 cm³ verdünntem Alkohol gelöst, worauf man mit einer Lösung von 750 mg Semicarbazidhydrochlorid und 750 mg Natriumacetat in 2,5 cm³ Wasser versetzte. Beim Stehenlassen dieses Reaktionsgemisches über Nacht bei 0° schied sich das Semicarbazon aus, das in Essigester praktisch unlöslich war. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äthanol wurden 80 mg glänzende Blättchen erhalten, die den Smp. 200° besaßen und mit Isogonersäure-semicarbazon³⁾ identisch waren. Aus den Mutterlaugen liessen sich weitere Mengen desselben Semicarbazons abscheiden, während Gersonsäure-semicarbazon völlig fehlte.

Darstellung einer ätherischen Lösung von Lithiumäthyl.

Die Reaktion wird in einem 1-Liter-Dreihalskolben ausgeführt, der mit Tropftrichter, Gaseinleitungsrohr und Rührer versehen ist; an Stelle eines Rückflusskühlers trägt er eine Glasspirale, welche durch feste Kohlensäure gekühlt wird. Nachdem die Luft durch trockenen Stickstoff verdrängt worden ist, bringt man 7,0 g fein zerkleinertes Lithium und 100 cm³ Äther, der über einer *Grignard*-Verbindung destilliert worden war, in den Kolben. Durch den Tropftrichter läßt man eine Lösung von 20,0 g Äthylchlorid in 100 cm³ absolutem Äther so rasch zulaufen, dass der Äther immer gerade siedet. Die Reaktion muss in der Regel durch kurzes Erwärmen eingeleitet werden. Durch langsames Zutropfen des Chlorids kann die Bildung von Butan auf einem Minimum gehalten werden. Nachdem alles Chlorid zugegeben ist, was ca. 4 Stunden benötigt, wird das Reaktionsgemisch während 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird nun mit 100 cm³ absolutem Äther verdünnt und darauf mit Stickstoff durch Glaswatte in einen kalibrierten Tropftrichter

¹⁾ P. Karrer, E. Jucker und E. Schick, Helv. **29**, 709 (1946).

²⁾ P. Karrer und J. Benz, Helv. **31**, 394 (1948).

³⁾ P. Karrer, R. Morf und O. Walker, Helv. **16**, 976 (1933).

gepresst. Das Volumen der filtrierten Lösung beträgt ca. 250 cm³. Der auf Grund der früher beschriebenen Methode¹⁾ ermittelte Lithiumäthyl-gehalt ist ungefähr 9 g, wobei zu bemerken ist, dass durch die Säuretitation keine genauen Werte erhalten werden. Die ätherische Lithiumäthyllösung wird unmittelbar nach ihrer Herstellung für den Umsatz mit dem C₁₈-Keton verwendet.

Umsatz des C₁₈-Ketons V mit Lithiumäthyl.

Ein 500 cm³-Dreihalskolben wurde mit Rührer, Rückflusskühler und Gaseinleitungsrohr ausgestattet; ferner trug er den Tropftrichter mit der ätherischen Lithiumäthyllösung. Im sorgfältig getrockneten Reaktionsgefäß wurde die Luft durch Stickstoff verdrängt und eine Lösung von 5,5 g C₁₈-Keton in 50 cm³ Äther eingefüllt. Nun haben wir langsam und unter Rühren 40 cm³ der oben erwähnten Lithiumäthyllösung zugetropft, wobei sich die Reaktionsmischung leicht erwärmte. Das Reaktionsgemisch wurde unter weiterem Rühren während 45 Minuten zum Sieden erhitzt und färbte sich dabei tiefrot. Nach dem Erwärmen soll in der Lösung ein Überschuss von Lithiumäthyl vorhanden sein, was mit der Farbreaktion für metallorganische Verbindungen²⁾ nachgeprüft werden kann. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde vorsichtig auf Eiswasser gegossen, die Ätherlösung neutral gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels blieben 5,5 g rotes, fast unbewegliches Öl zurück.

Das Rohprodukt haben wir einer Trennung mit *Girard*-Reagens P³⁾ unterworfen, bei welcher jedoch der Zusatz von Essigsäure unterblieb. Wir haben bereits früher feststellen können, dass sich Ketone mittels der *Girard*-Methode ohne Säurezusatz ebenso gut abtrennen lassen wie unter Verwendung der Originalvorschrift⁴⁾.

Das Rohprodukt wurde, zusammen mit 3,5 g *Girard*-Reagens P, in 80 cm³ absolutem Äthanol gelöst, die Mischung während einer Stunde unter Rückfluss gekocht und nach dem Erkalten auf 600 cm³ Eiswasser gegossen. Nun extrahierte man mit Äther; nach der üblichen Aufarbeitung der vereinigten Ätherauszüge wurden 5,1 g Nichtketonfraktion erhalten, welche bereits die für das Iso-axerophthen charakteristische orange-rote *Carr-Price*-Reaktion zeigten.

Zur wässrigen Lösung wurden 60 cm³ konzentrierte Salzsäure gegeben und eine Stunde stehen gelassen. Durch Ausäthern und Aufarbeiten der Ätherauszüge erhielt man 0,3 g Ketonfraktion, die nicht näher untersucht worden ist.

Iso-axerophthen (II).

5,1 g der rohen Nichtketonfraktion wurden während einer Stunde mit 6,0 g frisch entwässerter Oxalsäure im Vakuum auf 90° erwärmt. Nach dem Erkalten haben wir das Reaktionsgemisch mit Petroläther extrahiert und den Extrakt mit Wasser neutral gewaschen. Die getrocknete Lösung wurde eingeengt und an Aluminiumoxyd chromatographiert (Durchmesser der Adsorptionsschicht 4,0 cm, Höhe 45 cm). Nach der Entwicklung mit tiefsiedendem Petroläther wurden die folgenden Fraktionen durchgewaschen:

1. Die ersten 50 cm³ enthielten 1,4 g eines schwach gelb gefärbten Öls. Sein Spektrum in Äthanol zeigte zwei gut ausgebildete Banden bei

$$\begin{array}{ll} \lambda_{\max} = 308 \text{ m}\mu & \epsilon_{\max} = 23640 \\ \lambda_{\max} = 324 \text{ m}\mu & \epsilon_{\max} = 20000 \end{array}$$

daneben war noch beträchtliche Absorption im Gebiet von ca. 240 m μ vorhanden. *Carr-Price*-Reaktion: orange-rot, eine breite Bande bei 490 m μ .

2. Die folgenden 200 cm³ hinterliessen nach dem Verdampfen des Lösungsmittels 100 mg gelbes Öl. Sein Spektrum besass dieselben Banden, doch waren die Extinktionen beträchtlich tiefer. *Carr-Price*-Reaktion: orange-rot, eine breite Bande bei 490 m μ .

¹⁾ P. Karrer und J. Benz, *Helv.* **31**, 1052 (1948).

²⁾ Gilman und Schulze, *Am. Soc.* **47**, 2002 (1925).

³⁾ Girard und Sandulesco, *Helv.* **19**, 1095 (1936).

⁴⁾ P. Karrer und J. Benz, *Helv.* **31**, 390 (1948).

3. In den letzten 400 cm³ waren 100 mg rotes, unbewegliches Öl enthalten. Das Spektrum dieser Fraktion zeigte bei tiefen Extinktionen die beiden Banden bei 308 und 324 m μ , daneben konnten noch kleine Maxima bei 342 und 361 m μ festgestellt werden, die auf die Anwesenheit geringer Mengen von Axerophthen hinwiesen. *Carr-Price*-Reaktion: violett, je eine breite Bande bei 490 und 577 m μ .

Die aus der Säule mit einem Gemisch von Petroläther und Äthanol eluierten Zonen gaben mit dem *Carr-Price*-Reagens schmutzig-braune Färbungen; nach dem Verdampfen des Lösungsmittelgemisches hinterliessen sie unbewegliche, rotbraune Öle, die nicht näher untersucht wurden.

Die Fraktion 1 wurde nochmals in derselben Weise chromatographiert (Durchmesser der Adsorptionsschicht 3,0 cm, Höhe 30 cm):

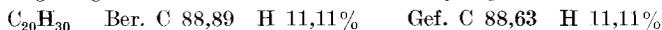
a) Die ersten 40 cm³ enthielten 800 mg eines hellgelben, mittelviscosen Öls, dessen Spektrum neben den beiden Banden bei 308 und 324 m μ noch eine beträchtliche Absorption im kurzwelligen Ultraviolett aufwies.

b) In den folgenden 50 cm³ waren 400 mg Öl enthalten. Das Spektrum zeigte Maxima bei

$$\begin{array}{ll} \lambda_{\max} = 296 \text{ m}\mu & \epsilon_{\max} = 30100 \\ \lambda_{\max} = 308 \text{ m}\mu & \epsilon_{\max} = 40700 \\ \lambda_{\max} = 324 \text{ m}\mu & \epsilon_{\max} = 34030 \end{array}$$

c) Die letzten 120 cm³ enthielten 60 mg rotes Öl, auf dessen nähere Untersuchung verzichtet wurde.

Zwecks weiterer Reinigung wurde die Fraktion b) im Hochvakuum in einer Kugelhöhle destilliert (Destillationstemperatur 125–135°, Luftbadtemperatur). Das Destillat, das aus 270 mg hellgelbem Öl bestand, wurde zur Analyse gebracht:



Carr-Price-Reaktion: Mit einer Lösung von Antimontrichlorid in Chloroform gibt Iso-axerophthen eine orange-rote Färbung, welche im Spektroskop eine breite und starke Bande mit Maximum bei ca. 490 m μ erkennen lässt.

Das Spektrum von Iso-axerophthen in Äthanol zeigte drei gut ausgebildete Maxima (vgl. Fig. 2):

$$\begin{array}{ll} \lambda_{\max} = 296 \text{ m}\mu & \epsilon_{\max} = 39600 \\ \lambda_{\max} = 308 \text{ m}\mu & \epsilon_{\max} = 55100 \\ \lambda_{\max} = 324 \text{ m}\mu & \epsilon_{\max} = 46100 \end{array}$$

Bestimmung der Hydrierungszahl: ein zwei Tage altes Präparat nahm während einer Mikrohydrierung 4,63 Mol Wasserstoff auf (Lösungsmittel war Eisessig, Pt-Katalysator).

Aus der Fraktion a) konnten durch weitere chromatographische Reinigung und nachfolgende Destillation nochmals 380 mg Iso-axerophthen erhalten werden.

Zusammenfassung.

Auf ähnlichem Wege, auf dem früher der Kohlenwasserstoff Axerophthen synthetisiert worden war, wurde — ausgehend vom α -Jonon — das Iso-axerophthen dargestellt, welches an Stelle eines β -einen α -Jononkohlenstoffring enthält.

Der neue Kohlenwasserstoff ist durch sein drei-bandiges Absorptionsspektrum charakterisiert, dessen Banden ca. 35 m μ kurzwelliger liegen als diejenigen des Axerophthen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.