

être fractionnée à son tour par évaporation et cristallisation à 35°; les deux fractions ainsi obtenues peuvent être réintroduites dans les séries de fractionnement.

Des essais de séparation des terres cériques par cristallisation fractionnée des sels Na[R-édta] montrent cependant que l'yttrium contenu dans ces mélanges s'accumule dans les eaux-mères avec le lanthane, ce qui provoque des complications<sup>4</sup>). Le procédé de fractionnement par cristallisation des sels Na[R-édta] est moins favorable que le procédé en cycle utilisant les composés NH<sub>4</sub>[R-édta]<sup>5</sup>).

Relevons que dans les 4 systèmes étudiés jusqu'ici comprenant des complexes [R-édta]<sup>-</sup> et qui présentent des lacunes de miscibilité dans les phases solides (NH<sub>4</sub>[La-édta]-NH<sub>4</sub>[Sm-édta]-H<sub>2</sub>O à 0°<sup>6</sup>), NH<sub>4</sub>(Gd-édta)-NH<sub>4</sub>[Y-édta]-H<sub>2</sub>O à 0°<sup>7</sup>), NH<sub>4</sub>[La-édta]-NH<sub>4</sub>[Pr-édta]-H<sub>2</sub>O à 0° et à 50°), l'élément ayant le plus grand rayon ionique est plus fortement incorporé dans le composé complexe de l'autre élément (La dans NH<sub>4</sub>[Sm-édta], 8H<sub>2</sub>O, Gd dans NH<sub>4</sub>[Y-édta], 6H<sub>2</sub>O et La dans Na[Pr-édta], 8H<sub>2</sub>O).

Les produits utilisés pour ce travail ont été acquis avec un subside du *Fonds National Suisse de la recherche scientifique*.

#### SUMMARY

The solubility diagrams of the system Na[La-EDTA]-Na[Pr-EDTA]-H<sub>2</sub>O (EDTA = ethylenediamine-tetraacetate) have been established at 0°, 35° and 50°. A miscibility gap occurs at 0° between the solid phases Na[(La, Pr)-EDTA], 6H<sub>2</sub>O and Na[(Pr, La)-EDTA], 8H<sub>2</sub>O, and also at 50° between the latter and Na[(La, Pr)-EDTA], 3H<sub>2</sub>O. At 35° however, a continuous series of mixed crystals Na[(La, Pr)-EDTA], 8H<sub>2</sub>O appears as the solid phase in this system.

Laboratoire de chimie minérale  
et analytique de l'Université, Lausanne

<sup>4</sup>) Thèse E. VESCOVI, Lausanne 1958.

<sup>5</sup>) G. BRUNISHOLZ & R. CAHEN, *Helv.* **41**, 460 (1958).

<sup>6</sup>) G. BRUNISHOLZ & R. CAHEN, *Helv.* **41**, 188 (1958).

<sup>7</sup>) G. BRUNISHOLZ & M. RANDIN, *Helv.* **41**, 195 (1958).

## 212. Über eine neue Synthese von Citral und verwandten Verbindungen<sup>1)</sup>

von G. Saucy, R. Marbet, H. Lindlar und O. Isler

(31. VII. 59)

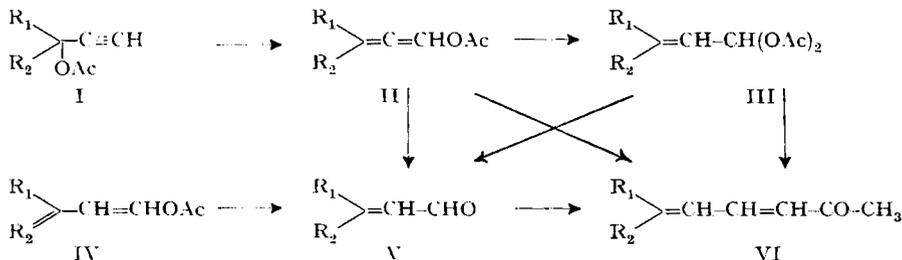
Im Verlaufe unserer Untersuchungen<sup>2)</sup> über die Pseudojononsynthese nach KIMEL & SAX<sup>3)</sup> haben wir eine neue Methode zur Synthese  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Aldehyde aus dem Acetaten tertiärer Äthinylcarbinole aufgefunden. Die Methode basiert auf der Umlagerung der Acetate I mit Essigsäure in der Wärme in Gegenwart von

<sup>1)</sup> Vorgetragen am 14. September 1958 in Glarus an der Sommersammlung der Schweiz. Chem. Gesellschaft; vgl. *Chimia* **12**, 326 (1958); *Angew. Chem.* **71**, 81 (1959).

<sup>2)</sup> G. SAUCY, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, W. GUEX, G. RYSER & O. ISLER, *Helv.* **41**, 160 (1958).

<sup>3)</sup> W. KIMEL & N. W. SAX, *Amer. Pat.* 2661 368 (1953).

Silber- oder Kupferkatalysatoren, wobei primär «Allenacetate»<sup>4)</sup> II und sekundär Diacetate III und Enolacetate IV gebildet werden. Durch Verseifung von II und III erhält man die Aldehyde V. Die bekanntlich aus V durch Kondensation mit Aceton zugänglichen  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Ketone VI können direkt aus II und III durch Behandlung mit Alkali in Aceton gewonnen werden.



Die als Ausgangsprodukte benötigten Acetate I erhielten wir aus den entsprechenden tertiären Äthynylcarbinolen mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Phosphorsäure<sup>5)</sup> in fast quantitativer Ausbeute (Tab. 1).

Tabelle 1. *Acetate I*

Formel	Sdp./Torr	Brechung	Dichte	Ber.		Gef.	
				% C	% H	% C	% H
Ia C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> 	75-76°/100	n <sub>D</sub> <sup>27</sup> 1,4164	d <sub>4</sub> <sup>20</sup> 0,9320	66,64	7,99	66,68	8,33
Ib C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> 	56°/0,05	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,4535	d <sub>4</sub> <sup>23</sup> 0,920	74,19	9,33	74,49	9,34
Ic C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> 	61°/0,1	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,4589	d <sub>4</sub> <sup>22</sup> 0,922	74,95	9,68	74,66	9,50
Id C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> 	78°/12	n <sub>D</sub> <sup>28</sup> 1,4560	d <sub>4</sub> <sup>20</sup> 1,0068	71,02	7,95	71,09	8,01
Ie C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> 	86-87°/13	n <sub>D</sub> <sup>23</sup> 1,4642	d <sub>4</sub> <sup>20</sup> 1,0060	72,26	8,49	72,40	8,28

Die Propargylacetate I sind in kochender Essigsäure praktisch stabil. In Gegenwart von Katalysatoren wie Kupferpulver, Kupferoxyd, Kupfer- und Silbersalzen findet jedoch, wie wir zufällig gefunden haben, überraschenderweise eine Umlagerung statt, wobei primär Allenacetate vom Typus II entstehen. Diese Verbindungen, welche im UV.-Spektrum keine typische Absorption aufweisen, besitzen im IR.-Spektrum die für eine Allen-Gruppierung charakteristische Bande bei 5,05  $\mu$ . Sie

<sup>4)</sup> Allenacetat soll in Analogie zu Enolacetat einen Ester mit Allen-Gruppierung in  $\alpha,\beta,\gamma$ -Stellung bezeichnen.

<sup>5)</sup> Vgl. dagegen die Darstellungsmethode nach J. KLOSA, *Angew. Chem.* **69**, 135 (1957).

sind relativ beständig und konnten in gewissen Fällen durch Destillation gereinigt werden (siehe Tab. 2).

Tabelle 2. *Allenacetate II*<sup>6)</sup>

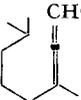
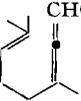
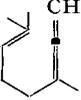
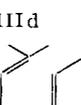
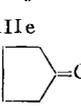
Formel	Sdp./Torr	Brechung	Dichte	Ber.		Gef.	
				% C	% H	% C	% H
IIa  C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	66–67°/0,08	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,4569	d <sub>4</sub> <sup>26</sup> 0,902	73,42	10,27	73,26	10,52
IIb  C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	58–62°/0,05	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,4795	d <sub>4</sub> <sup>26</sup> 0,930	74,19	9,33	74,26	9,18
IIc  C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	67°/0,02	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,4820	d <sub>4</sub> <sup>23</sup> 0,930	74,95	9,68	74,85	9,62

Tabelle 3. *Diacetate III*

Formel	Sdp./Torr	Brechung	Dichte	Smp.	Ber.		Gef.	
					% C	% H	% C	% H
IIIa  C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	46–48°/0,005	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,4368	d <sub>4</sub> <sup>20</sup> 1,0375	10°	58,05	7,58	58,37	7,56
IIIb  C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>	78°/0,03	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,4438	d <sub>4</sub> <sup>23</sup> 0,966	—	65,59	9,43	65,94	9,49
IIIc  C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	87°/0,05	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,4597	d <sub>4</sub> <sup>24</sup> 0,990	4°	66,11	8,71	66,38	8,56
III d  C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>	84°/0,04	n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,4645	d <sub>4</sub> <sup>23</sup> 0,988	8–9°	67,13	9,08	67,06	8,80
IIIe  C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>	71–73°/0,002	n <sub>D</sub> <sup>25</sup> 1,4617	d <sub>4</sub> <sup>20</sup> 1,0801	—	62,25	7,60	62,40	7,55
III f  C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	79–81°/0,01	n <sub>D</sub> <sup>24</sup> 1,4658	d <sub>4</sub> <sup>20</sup> 1,0658	29–30°	63,70	8,02	63,82	8,02

<sup>6)</sup> Es handelt sich dabei wahrscheinlich um Isomerenmische, die wir nicht auftrennen konnten.

Durch alkalische Verseifung erhält man aus den Allenacetaten II in ausgezeichneten Ausbeuten die entsprechenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyde V, z. B. Citral (Vb), Dihydro- und Methylcitral (Va und Vc) aus den in Tab. 2 aufgeführten Allenacetaten IIa-c.

Die katalysierte Umlagerung von I in Essigsäure liefert als weiteres Reaktionsprodukt die Diacetate III von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden V. Wie wir zeigen konnten, entstehen diese Diacetate III sekundär aus den Allenacetaten II durch Anlagerung von Essigsäure. Der Beweis für die angenommene Struktur III ergab sich durch Vergleich von IIIb mit einem auf anderem Wege erhaltenen Präparat<sup>7)</sup>, wobei völlige Übereinstimmung der physikalischen Daten und der UV.- und IR.-Spektren festgestellt werden konnte. Die Diacetate vom Typus III lassen sich dank ihres relativ hohen Siedpunktes leicht durch Destillation reinigen. Sie konnten in manchen Fällen auch kristallin erhalten werden (siehe Tab. 3). Der zeitliche Reaktionsverlauf bei der Umlagerung von Dehydro-linalylacetat Ib in das entsprechende Allenacetat IIb und das Diacetat IIIc ist in Tab. 4 dargestellt.

Tabelle 4. Zeitlicher Reaktionsverlauf<sup>8)</sup> der Umlagerung von Dehydro-linalylacetat

Zeit (Std.) . . . . .	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Dehydro-linalylacetat Ib . . . . .	100%	58%	20%	7%	6%	4%	3%
Allenacetat IIb . . . . .	0%	40%	48%	52%	41%	24%	17%
Diacetat IIIc . . . . .	0%	2%	14%	37%	48%	53%	60%

Gemäss ihrer Struktur lassen sich die Diacetate III durch alkalische oder saure Behandlung leicht und in ausgezeichneten Ausbeuten in die entsprechenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyde V überführen. Auf diese Weise wurden aus den in Tab. 3 aufgeführten Diacetaten die folgenden Aldehyde V gewonnen: Dihydro-citral Va<sup>9)</sup>, Citral (Vb), Methylcitral Vc<sup>10)</sup> und Cyclohexylidenacetaldehyd (Ve)<sup>11)</sup> (siehe Tab. 5). Die Gewinnung von reinem  $\beta,\beta$ -Dimethylacrolein<sup>12)</sup> aus dem Diacetat IIIa bot dagegen wegen der Empfindlichkeit dieses Aldehydes Schwierigkeiten. Der aus dem Diacetat IIIe zugängliche Cyclopentylidenacetaldehyd wurde nicht gereinigt, sondern direkt in das 2,4-Dinitrophenylhydrazon übergeführt.

In bestimmten Fällen konnte als Nebenreaktion bei der Umlagerung von I die Bildung von Enolacetaten IV beobachtet werden. Dies gilt besonders für 1-Äthynyl-1-acetoxy-cyclopentan und -cyclohexan (Id bzw. Ie). Diese Verbindungen geben beim Kochen in Eisessig in Gegenwart der genannten Katalysatoren neben wenig  $\alpha,\beta$ -ungesättigtem Aldehyd V zur Hauptsache die entsprechenden Enolacetate IVb und IVc<sup>14)</sup>, die wahrscheinlich durch Sekundärreaktion aus IIIe und IIIf gebildet

<sup>7)</sup> Aus Dihydro-citral durch Behandlung mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von konz. Schwefelsäure gewonnen; vgl. E. SPÄTH & H. SCHMID, Ber. deutsch. chem. Ges. **73**, 243 (1940).

<sup>8)</sup> 25 g Dehydro-linalylacetat (Ib) in 50 ml Eisessig wurden mit 0,5 g Silbercarbonat auf 80° erwärmt. Der Gehalt der Proben an Ausgangsprodukt Ib, Allenacetat IIb und Diacetat IIIc wurde durch Titration auf Äthynylgruppen und anhand der Verseifungszahl und des IR.-Spektrums bestimmt.

<sup>9)</sup> C. C. PRICE & J. A. PAPPALARDO, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2613 (1950).

<sup>10)</sup> M. STOLL & A. COMMARMONT, Helv. **32**, 1354, 1356 (1949).

<sup>11)</sup> Siehe z. B. E. A. BRAUDE & O. H. WHEELER, J. chem. Soc. **1955**, 320.

<sup>12)</sup> F. G. FISCHER, L. ERTEL & K. LÖWENBERG, Ber. deutsch. chem. Ges. **64**, 30 (1931).

Tabelle 5. Aldehyde V

Formel	Lit.	Sdp./ Torr	Brechung	Dichte	Ber.		Gef.		UV.-Max. (in F'sprit)	
					% C	% H	% C	% H	$m\mu$	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
Va <chem>C10H16O</chem> 	9)	51°/0,05	$n_D^{20} 1,4629$	$d_4^{23} 0,852$	77,86	11,76	78,19	12,04	238	990
Vb <chem>C10H16O</chem> 		53–54°/ 0,05	$n_D^{20} 1,4874$	$d_4^{25} 0,879$	78,89	10,59	78,89	10,40	237	960
Vc <chem>C11H18O</chem> 	10)	61–62°/ 0,06	$n_D^{20} 1,4931$	$d_4^{26} 0,890$	79,46	10,91	79,56	10,87	238	830
Vd <chem>C15H24O</chem> 	10)	101–102°/ 0,02	$n_D^{27} 1,4950$	$d_4^{20} 0,8955$	81,76	10,98	81,63	11,17	238	632
Ve <chem>C8H12O</chem> 	11)	87–88°/13	$n_D^{25} 1,5113$	$d_4^{20} 0,9674$	77,37	9,74	77,67	9,73	239	1487
Vf <chem>C11H18O</chem> 	13)	50–54°/ 0,01	$n_D^{25} 1,4787$	$d_4^{20} 0,9474$	79,46	10,92	79,24	10,84	243	732

werden. Führt man nämlich die Reaktion unter sonst gleichen Bedingungen statt bei der Siedehitze des Eisessigs bei 80–90° durch, so erhält man vorwiegend die Diacetate IIIe und IIIf. Im UV.-Spektrum besitzen die Enolacetate IV ein typisches Absorptionsmaximum, das einige  $m\mu$  höher liegt als dasjenige der entsprechenden Aldehyde V. Das bei der Darstellung von Citral als Nebenprodukt isolierte Citral-enolacetat (IVa) erwies sich mit einem nach RISER<sup>15)</sup> auf anderem Wege gewonnenen Präparat als identisch. Die Daten der Enolacetate IVa, IVb und IVc von Citral, von Cyclopentyliden- und von Cyclohexyliden-acetaldehyd sind in Tab. 6 zusammengestellt.

Die bisher geschilderten Ergebnisse bei der Umlagerung der Propargylacetate I gelten, wenn als Reaktionsmedium wasserfreie Essigsäure verwendet wird. Die Verwendung von wasserhaltiger Essigsäure für die Umlagerung führt dagegen in mehr oder weniger starkem Ausmass direkt zur Bildung der entsprechenden Aldehyde V. Unter geeigneten Bedingungen (siehe exp. Teil) erhielten wir so aus Dehydro-linalylacetat Ib in einer Reaktionsstufe über 60% Citral (Vb).

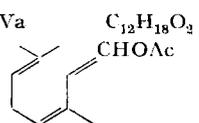
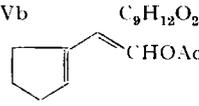
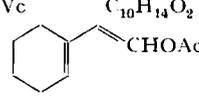
<sup>13)</sup> O. ISLER, M. MONTAVON, R. RÜEGG & P. ZELLER, *Helv.* **39**, 259 (1956).

<sup>14)</sup> F. WINTERNITZ & C. BALMOSSIÈRE, *Bull. Soc. chim. France* **1958**, 669.

<sup>15)</sup> A. RISER, *Bull. Soc. chim. France* **1953**, 570.

Noch höhere Ausbeuten an  $\alpha,\beta$ -ungesättigtem Aldehyd V lassen sich durch ein Zweistufenverfahren erzielen, indem man zuerst die Umlagerung von I in Eisessig mit Hilfe der genannten Katalysatoren vornimmt und dann das entstehende Reaktionsprodukt, das aus einem Gemisch von II und III besteht, alkalisch verseift. Wie das Studium der Citralsynthese aus Dehydro-linalool gezeigt hat, kann die Veresterung zum tertiären Acetat I und die Umlagerung in II und III als «Eintopf»-Verfahren durchgeführt werden. Nach der im experimentellen Teil angegebenen Vorschrift erhielten wir ausgehend von den entsprechenden Äthinylcarbinolen in ca. 80-proz. Ausbeuten Citral (Vb), Methylcitral Vc<sup>10)</sup> und Dihydro-citral Va<sup>9)</sup> und in fast ebenso hoher Ausbeute Farnesal (Vd)<sup>10)</sup>. Das synthetisch gewonnene Citral enthält auf Grund der gaschromatographischen Analyse<sup>16)</sup> etwa  $\frac{2}{3}$  Geranial und  $\frac{1}{3}$  Neral.

Tabelle 6. *Enolacetate IV*

Formel	Sdp./ Torr	Brechung	Dichte	Ber.		Gef.		UV.-Max. (in F'sprit)	
				% C	% H	% C	% H	m $\mu$	E <sub>1cm</sub> <sup>1%</sup>
IVa  C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> CHOAc	66-67°/ 0,001	n <sub>D</sub> <sup>23</sup> 1,5010	d <sub>4</sub> <sup>20</sup> 0,9593	74,19	9,34	73,76	9,41	244	1288
IVb  C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> CHOAc	51-52°/ 0,003	n <sub>D</sub> <sup>27</sup> 1,5002	d <sub>4</sub> <sup>20</sup> 1,0402	71,02	7,95	70,59	7,95	244	1252
IVc  C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> CHOAc	109°/12	n <sub>D</sub> <sup>25</sup> 1,5052	d <sub>4</sub> <sup>20</sup> 1,0112	72,26	8,49	72,30	8,80	241	1090

Die katalysierte Umlagerung von 1-Äthinyl-2,2,6-trimethyl-1-acetoxy-cyclohexan<sup>17)</sup> in Essigsäure lieferte im Vergleich zu den unsubstituierten Cyclopentan- und Cyclohexan-Derivaten auf Grund der IR.-Analyse bedeutend mehr Allenacetat II<sup>18)</sup>. Das Reaktionsprodukt wurde ohne Reinigung direkt mit Natriumhydrogencarbonat in Methanol gekocht, wobei in guter Ausbeute der bereits früher beschriebene<sup>13)</sup>  $\alpha,\beta$ -ungesättigte «Iso-C<sub>11</sub>-Aldehyd» Vf in hoher Reinheit erhalten wurde (vgl. Tab. 5). Die saure Verseifung lieferte dagegen ausschliesslich den  $\beta,\gamma$ -ungesättigten « $\beta$ -C<sub>11</sub>-Aldehyd»<sup>13)</sup>.

Im Hinblick auf die Gewinnung von Pseudojonon und Pseudoiron lag es nahe, die Verseifung der Allenacetate IIb und IIc und der Diacetate IIIc und IIIId alkalisch in Gegenwart von Aceton vorzunehmen. Dabei erhielten wir erwartungsgemäss direkt die  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Ketone VI. Ausgehend von Dehydro-linalool und

<sup>16)</sup> Vgl. Y. R. NAVES & A. ODERMATT, Bull. Soc. chim. France **1958**, 377.

<sup>17)</sup> Vgl. P. D. LANDOR & S. R. LANDOR, J. chem. Soc. **1956**, 1015.

<sup>18)</sup> Vgl. einen analogen Befund bei der Umwandlung des freien Äthinylcarbinols in das entsprechende Allenchlorid mit Thionylchlorid: Y. R. BHATIA, P. D. LANDOR & S. R. LANDOR, J. chem. Soc. **1959**, 24.

Methyl-dehydro-linalool erhielten wir so durch Veresterung und Umlagerung in einer ersten Stufe und durch anschliessende Alkalibehandlung in Aceton in einer zweiten Stufe über 80% Pseudojonon bzw. Pseudoiron. Nach der gaschromatographischen Analyse<sup>16)</sup> bestehen diese Ketone zu je etwa 50% aus der *cis*- und der *trans*-Form.

Allgemein ergibt sich, dass die optimalen Bedingungen für die Umlagerung eines gegebenen Esters I von Fall zu Fall verschieden sind. Schliesslich möchten wir darauf hinweisen, dass die Überführung von tertiären Äthynylcarbinolen in die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyde V oder in die  $\alpha,\beta;\gamma,\delta$ -ungesättigten Ketone VI nach unserer Methode einen technischen Aspekt besitzt, da die erforderlichen Reaktionen in einfacher Weise und mit billigen Chemikalien ausgeführt werden können.

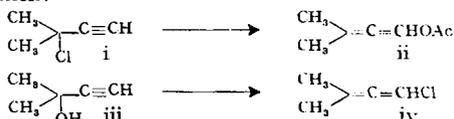
**Diskussion des Reaktionsverlaufes.** Im Gegensatz zur RUPPE-Umlagerung<sup>19)</sup> von tertiären Äthynylcarbinolen mit Ameisensäure, wobei hauptsächlich  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Methylketone und nur wenig Aldehyde V gebildet werden, führt die katalysierte Umlagerung der Acetate I, soweit wir bisher feststellen konnten, auf die beschriebene Weise ausschliesslich zu den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden V. Die «Propargyl»-Umlagerung I  $\rightarrow$  II ist bereits an zwei Beispielen von LANDOR & LANDOR<sup>17)</sup>, jedoch unter ganz anderen Bedingungen, beschrieben worden. Diese Autoren fanden, dass 1-Äthynyl-2,2,6-trimethyl-1-acetoxy-cyclohexan, sowie die entsprechende 2,2,6,6-Tetramethyl-Verbindung beim Erhitzen mit Zinkoxyd in Paraffinöl die entsprechenden Allenacetate II liefern. Die Methode versagte jedoch in anderen Fällen und scheint auf Spezialfälle beschränkt zu sein.

Nach dem Vorschlag von LANDOR<sup>17)</sup> könnte die Umwandlung I  $\rightarrow$  II als intramolekulare Umlagerung<sup>20)</sup> formuliert werden. Eine Diskussion dieser Hypothese scheint uns jedoch verfrüht, solange noch keine reaktionsmechanischen Untersuchungen vorliegen. Von Interesse ist, dass auf Grund orientierender Versuche auch das Formiat und das Benzoat von Dehydro-linalool in Eisessig in Gegenwart von Silberacetat umgelagert werden und zu Produkten führen, die bei der Verseifung Citral ergeben.

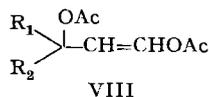
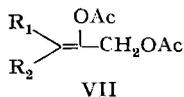
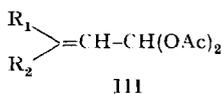
Die Anlagerung von Essigsäure an die Allenacetate II, welche u. W. neu ist, könnte theoretisch neben den 1,1-Diacetaten III auch zu 1,2-Diacetaten VII und zu 1,3-Diacetaten VIII führen. Da aus den Diacetaten durch Alkali- oder Säurebehandlung die entsprechenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyde V entstehen, scheidet jedoch Formel VII aus. Die IR.-Spektren der von uns hergestellten Diacetate zeigen bei 5,70  $\mu$ , 8,11  $\mu$  und 8,33  $\mu$  die Banden für gesättigte Ester, während die Bande für

<sup>19)</sup> Vgl. darüber die zusammenfassende Darstellung von A. W. JOHNSON, *The Chemistry of Acetylenic Compounds*, Vol. 1., S. 127–130, Arnold & Co., London 1946.

<sup>20)</sup> In diesem Zusammenhang sind auch die Umwandlungen i  $\rightarrow$  ii mit äquivalenter Menge Silberacetat in Eisessig (A. I. ZAKHAROVA, *Ž. obšč. Chim.* **15**, 429 [1945]) und iii  $\rightarrow$  iv mit konz. Salzsäure und Kupfer(I)-chlorid/Ammoniumchlorid (G. F. HENNION *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 3542 [1950]) zu erwähnen:



Enolester, welche bei  $5,98 \mu$  zu erwarten wäre, fehlt. Dieser Befund spricht eindeutig für die Formel III.



Von den genannten Katalysatoren erwiesen sich die Silbersalze als am günstigsten, besonders Silberacetat (durch Auflösen von Silbercarbonat in Eisessig hergestellt), sowie Silbernitrat. Silber und Gold in metallischer, feinverteilter Form zeigen im Gegensatz zu Kupferpulver keinen katalytischen Effekt. Goldsalze besitzen eine deutliche, jedoch schwächere Wirkung als Silber- und Kupfersalze.

Im Zusammenhang mit der RUPRE-Umlagerung<sup>19)</sup> ist das Reaktionsmedium bei der katalysierten Umlagerung der Ester I von Interesse. Orientierende Versuche ergaben, dass an Stelle von Essigsäure auch Propionsäure geeignet ist, während in Ameisensäure die Reaktion einen anderen, nicht näher untersuchten Verlauf nimmt<sup>21)</sup>.

### Experimenteller Teil<sup>22)</sup>

**Acetate I** (siehe Tab. 1). – 3,7-Dimethyl-3-acetoxy-6-octen-1-in (*Ib*, Dehydro-linalylacetat). 152 g Dehydro-linalool werden im Verlaufe von 1 Std. unter Umrühren mit einer Lösung von 1,5 g Phosphorsäure in 122,5 g Essigsäureanhydrid versetzt, wobei die Temperatur im Reaktionsgefäß auf 50–60° ansteigt. Man lässt das Reaktionsgemisch noch ca. 20 Std. bei Raumtemperatur stehen, giesst es dann auf Eis und extrahiert mit Petroläther. Man wäscht 5mal mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum. Der Rückstand (195 g) wird im Hochvakuum destilliert, wobei man ca. 190 g reinen Ester *Ib* erhält.

In analoger Weise wurden hergestellt: 3,6,7-Trimethyl-3-acetoxy-6-octen-1-in (*Ic*, Methyldehydro-linalylacetat), 2-Methyl-2-acetoxy-3-buten (*Ia*), 1-Äthynyl-1-acetoxy-cyclopentan (*Id*), 1-Äthynyl-1-acetoxy-cyclohexan (*Ie*).

**Allenacetate II und Diacetate III.** – Die in Tab. 2 und in Tab. 3 aufgeführten Verbindungen *IIa–c* und *IIIb–d* wurden aus den entsprechenden Äthynylcarbinolen nach Veresterung und Umlagerung (1. Stufe des «Zweistufenverfahrens», siehe Seite 1953) durch fraktionierte Hochvakuum-Destillation erhalten.

3-Methyl-1,1-diacetoxy-2-buten (*IIIa*,  $\beta,\beta$ -Dimethylacrolein-diacetat). 126 g 2-Methyl-2-acetoxy-3-buten (*Ia*) werden in 250 ml Eisessig nach Zugabe von 1 g Silbercarbonat  $1\frac{1}{2}$  Std. unter Stickstoff auf 90° erwärmt, wobei durch die Reaktionswärme die Innentemperatur nach ca. 1 Std. vorübergehend auf etwa 110° ansteigt. Durch Extraktion mit Petroläther erhält man in üblicher Weise ca. 140 g Reaktionsprodukt, das im Wasserstrahlvakuum fraktioniert wird. Neben ca. 30 g Vorläufen, welche ein Gemisch von  $\beta,\beta$ -Dimethylacrolein und entsprechendem Allenacetat (3-Methyl-1-acetoxy-1,2-butadien) darstellen, erhält man ca. 100 g (54%) Diacetat *IIIa*.

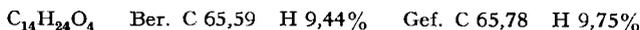
*Diacetat IIIe von Cyclopentylidenacetaldehyd.* Das bei der Herstellung von *IVb* (siehe unten) beschriebene Umlagerungsprodukt enthält ca. 5 g Diacetat *IIIe*, das durch Destillation als höchst-siedende Fraktion erhalten wird.

*Diacetat IIIf von Cyclohexylidenacetaldehyd (Ve).* 33,2 g 1-Äthynyl-1-acetoxy-cyclohexan (*Ie*) werden in 150 ml Eisessig nach Zugabe von 0,3 g Silbercarbonat 2 Std. in Stickstoffatmosphäre auf 90° (Innentemperatur) erwärmt. Die übliche Anarbeitung liefert 38,4 g Reaktionsprodukt;  $n_D^{26} = 1,474$ ; UV.-Absorptionsmaximum bei 242  $m\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 312$ . Durch fraktionierte Destillation erhält man neben 10,4 g Vorlauf, der zur Hauptsache aus Enolacetat *IVc* besteht, 25,1 g (56%) Diacetat *IIIf*. Für die Analyse wird das Präparat 2mal aus Petroläther in der Kälte kristallisiert und anschließend destilliert.

<sup>21)</sup> Vgl. G. F. HENNION, R. B. DAVIS & D. E. MALONEY, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2813 (1949).

<sup>22)</sup> Alle Smp. sind unkorrigiert. Die UV.-Spektren wurden in Feinsprit mit einem BECKMAN-Spektrophotometer Modell DK 1, die IR.-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer Modell 21 mit NaCl-Optik aufgenommen.

*Dihydro-citral-diacetat* (IIIb, 3,7-Dimethyl-1,1-diacetoxy-2-octen) aus *Dihydro-citral* Va<sup>9</sup>). 15,4 g Va werden unter Eiskühlung mit 12,3 g Essigsäureanhydrid und 1 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 4 Tage bei 25° stehengelassen. Für die Aufarbeitung setzt man 3 g wasserfreies Natriumacetat zu, giesst auf Eis und extrahiert mit Petroläther. Man gewinnt in üblicher Weise 22,4 g Reaktionsprodukt;  $n_D^{20} = 1,4502$ ; UV.-Absorptionsmaximum bei 240 m $\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 145$ . Durch sorgfältige Destillation über 0,5 g Natriumacetat erhält man ca. 12 g reines Diacetat IIIb; Sdp. 85–86°/0,005 Torr;  $n_D^{20} = 1,4422$ ;  $d_4^{20} = 0,9681$ .



**Enolacetate IV** (siehe Tab. 6). – *Citral-enolacetat* (IVa). – a) aus *Dehydro-linalool*: Das weiter unten beschriebene «Einstufenverfahren» liefert neben Citral ca. 40% eines Reaktionsproduktes, welches mit Hydrogensulfid nicht reagiert und im UV.-Absorptionsspektrum eine schwache Absorption bei ca. 240 m $\mu$  aufweist. Durch fraktionierte Hochvakuum-Destillation konnte daraus, neben nicht näher untersuchten Fraktionen, Citral-enolacetat (IVa) gewonnen werden.

b) aus *Citral* (Vb) nach RISER<sup>15</sup>) durch Kochen mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Natriumacetat; Sdp. 70–71°/0,01 Torr;  $n_D^{20} = 1,5008$ ; UV.-Absorptionsmaximum bei 244 m $\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1311$ .

1-(2'-Acetoxy-vinyl)-cyclopenten-(I) (IVb). 30,4 g 1-Äthynyl-1-acetoxy-cyclopentan (Id) werden in 150 ml Eisessig nach Zugabe von 0,3 g Silbercarbonat unter Stickstoff 2 Std. auf 90° (Innentemperatur) geheizt. Die übliche Aufarbeitung ergibt 26,9 g Reaktionsprodukt;  $n_D^{20} = 1,4963$ ; UV.-Absorptionsmaximum bei 244 m $\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1190$ . Die fraktionierte Destillation liefert neben ca. 5 g Vorlauf, welcher z. T. aus Cyclopentylidenacetaldehyd besteht, ca. 15 g (49%) reines Enolacetat (IVb), sowie ca. 5 g Diacetat IIIe.

1-(2'-Acetoxyvinyl)-cyclohexen-(I) (IVc)<sup>14</sup>). 10,0 g 1-Äthynyl-1-acetoxy-cyclohexan (Ie) werden in 100 ml Eisessig nach Zugabe von 0,1 g Silbernitrat 30 Min. unter Stickstoff unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung liefert 9,8 g Reaktionsprodukt;  $n_D^{20} = 1,5058$ ; UV.-Absorptionsmaximum bei 243 m $\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1210$ . Durch fraktionierte Destillation erhält man reines Enolacetat IVc.

**Aldehyde V** (siehe Tab. 5). – *Citral* (Vb) aus *Dehydro-linalool*. – a) «Einstufenverfahren»: In einem mit Rührer, Thermometer, Rückflusskühler und N<sub>2</sub>-Zuleitung versehenem 4-Halskolben versetzt man 152 g *Dehydro-linalool* innert 1 Std. mit einer Lösung von 1,75 g Phosphorsäure in 122 g Essigsäureanhydrid, wobei die Temperatur auf ca. 50° ansteigt. Man lässt über Nacht stehen und fügt dann zum Reaktionsgemisch 294 g 80-proz. Essigsäure, 4,45 g Soda und 1,5 g Silbercarbonat. Das entstehende Gemisch wird anschliessend 1 Std. unter Rückfluss gekocht (Innentemperatur 104–106°), wobei sich die anfänglich dunkel gefärbte Lösung gelb färbt. Für die Aufarbeitung giesst man die Reaktionslösung in 1,7 l Wasser und extrahiert mit Petroläther. Man wäscht gründlich mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum bei 40°. Man erhält 155 g Roh-Citral,  $n_D^{20} = 1,4840 - 1,4870$ , das im UV.-Spektrum bei 238 m $\mu$  ein Absorptionsmaximum besitzt,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 620-700$ . Durch Reinigung mit Hydrogensulfid erhält man daraus ca. 92,5 g reines Citral (Ausbeute 61%), das auf Grund der gaschromatographischen Analyse<sup>16</sup>) 63% Geranial und 37% Neral enthält.

b) «Zweistufenverfahren»: 1. In einem mit Rührer, Thermometer, Rückflusskühler und N<sub>2</sub>-Zuleitung versehenem 4-Halskolben versetzt man 152 g *Dehydro-linalool* innert 1 Std. mit einer Lösung von 1,5 g Phosphorsäure in 122 g Essigsäureanhydrid, wobei die Temperatur auf ca. 50° ansteigt. Man lässt über Nacht stehen und gibt dann 303 ml Eisessig und 3,04 g Soda zu. Man erwärmt auf 90° (Innentemperatur), fügt 0,5 g Silbercarbonat hinzu und heizt anschliessend 1½ Std. auf 90°. Die Aufarbeitung geschieht wie im Einstufenverfahren. Man erhält 212–224 g Rohprodukt,  $n_D^{20} = 1,469$ , das ca. 48% Citral-diacetat (IIIc) und ca. 46% Allenacetat IIb enthält.

2. Das unter 1. erhaltene Reaktionsprodukt wird in 500 ml Wasser und 75 g Soda 1 Std. unter Rühren in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung und Reinigung mit Hydrogensulfid geschieht wie unter a) beschrieben und liefert ca. 125 g reines Citral (Ausbeute ca. 82%).

Nach diesem «Zweistufenverfahren» wurden in analoger Weise ausserdem die folgenden Aldehyde hergestellt:

*Dihydro-citral Va*<sup>9)</sup> aus 3,7-Dimethyl-3-hydroxy-1-octin; Ausbeute 80%.

*Methylcitral Vc*<sup>10)</sup> aus 3,6,7-Trimethyl-3-hydroxy-6-octen-1-in; Ausbeute 76%.

*Farnesal (Vd)*<sup>10)</sup> aus 3,7,11-Trimethyl-3-hydroxy-6,10-octadien-1-in; Ausbeute über 70%.

*Citral (Vb)* aus Citral-allenacetat (IIb). 5 g IIb werden in 50 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 2,5 g Soda in 10 ml Wasser versetzt. Man kocht das Gemisch 30 Min. unter Stickstoff, giesst auf Eis und extrahiert mit Petroläther. Man erhält in üblicher Weise 3,9 g Rohprodukt, das 90–95% Citral (Vb) enthält.

In analoger Weise erhält man aus Dihydro-citral- und Methylcitral-allenacetat (IIa bzw. IIc) die entsprechenden Aldehyde Va und Vc.

*Citral (Vb)* aus Citral-diacetat (IIIc). Durch alkalische Hydrolyse: 5 g IIIc werden mit 5 ml Methanol verdünnt und nach Zugabe von 3 g Kaliumcarbonat und 10 ml Wasser 30 Min. unter Stickstoff zum Rückfluss erhitzt. Man erhält nach der üblichen Aufarbeitung ca. 3 g 96-proz. Citral (Vb).

Durch saure Hydrolyse: 5 g IIIc werden in 30 ml Aceton gelöst, mit einer Lösung von 0,1 ml konz. Schwefelsäure in 2 ml Wasser versetzt und 1 Std. bei 40° gerührt. Die übliche Aufarbeitung liefert ca. 3 g 97-proz. Citral (Vb).

In analoger Weise erhält man aus Dihydro-citral- und Methylcitral-diacetat (IIIb bzw. IIId) die entsprechenden Aldehyde Va und Vc.

*Cyclopentylidenacetaldehyd*. Dieser Aldehyd ist analog der Herstellung von Vc (siehe unten) aus dem Diacetat IIIe durch saure Hydrolyse zugänglich; er wurde jedoch nicht in reiner Form isoliert, sondern direkt in das 2,4-Dinitrophenylhydrizon übergeführt; Smp. 174–175° (aus Essigester-Methanol); UV.-Absorptionsmaxima bei 256 und 383 m $\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 530$  bzw. 1000.

$C_{13}H_{14}N_4O_4$  Ber. C 53,79 H 4,86 N 19,30% Gef. C 53,49 H 4,95 N 19,59%

*Cyclohexylidenacetaldehyd (Ve)*<sup>11)</sup>. 22,6 g Diacetat IIIf werden in 113 ml Aceton gelöst, mit einer Lösung von 0,5 ml konz. Schwefelsäure in 10 ml Wasser versetzt und 1 Std. auf 40° erwärmt. Die übliche Aufarbeitung ergibt 11,8 g rohen Aldehyd Ve (UV.-Absorptionsmaximum bei 239 m $\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1200$ ), der durch Destillation gereinigt wird.

*Semicarbazon von Ve*. Das wie üblich aus Ve bereitete Semicarbazon besitzt den Smp. 199–200° und ergab mit einem auf anderem Wege<sup>11)</sup> hergestellten Präparat vom Smp. 198–200° keine Depression. UV.-Absorptionsmaximum bei 271,5 m $\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1845$ .

$C_9H_{15}N_3O$  Ber. C 59,64 H 8,34% Gef. C 59,53 H 8,40%

(2,2,6-Trimethyl-cyclohexyliden)-acetaldehyd (Vf)<sup>12)</sup>. 10,4 g 1-Äthynyl-2,2,6-trimethyl-1-acetoxy-cyclohexan<sup>17)</sup> werden in 25 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 125 mg Silbercarbonat unter Stickstoff 1 Std. auf 90° (Innentemperatur) erwärmt. Das durch übliche Aufarbeitung erhältliche Rohprodukt (10,6 g;  $n_D^{23} = 1,4927$ ) wird zwecks Hydrolyse in 100 ml Methanol gelöst, mit 10 g Natriumhydrogencarbonat versetzt und 30 Min. unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Die übliche Aufarbeitung liefert 7,9 g rohen Aldehyd;  $n_D^{23} = 1,4953$ ; UV.-Absorptionsmaximum bei 237 m $\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 797$ . Durch Hochvakuum-Destillation erhält man reinen (2,2,6-Trimethyl-cyclohexyliden)-acetaldehyd (Vf), der sich auf Grund des IR.-Spektrums und durch Vergleich der entsprechenden Phenylsemicarbazone mit dem früher beschriebenen Präparat<sup>12)</sup> als identisch erwies.

*Pseudojonon* aus Dehydro-linalool. Das bei der Herstellung von Citral unter b 1 (Seite 1953, «Zweistufenverfahren») beschriebene Reaktionsprodukt (218 g), welches aus Citral-allenacetat (IIb) und -diacetat (IIIc) besteht, wird mit 2,2 l Aceton verdünnt, mit 76 g Ätznatron in 2,2 l Wasser versetzt und 3 Std. bei 40° gerührt. Die übliche Aufarbeitung ergibt ca. 190 g 85-proz. Pseudojonon,  $n_D^{20} = 1,5230$ –1,5245, das durch Destillation gereinigt wird; Sdp. 103–104°/0,05 Torr;  $n_D^{24} = 1,5298$ ; UV.-Absorptionsmaximum bei 291 m $\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1330$ .

Das Produkt besteht auf Grund der gaschromatographischen Analyse zu etwa gleichen Teilen aus den beiden Isomeren a und b, welche der Neral- bzw. Geranialform des Citrals entsprechen.

*Pseudoiron* aus Methyl-dehydro-linalool. In analoger Weise hergestellt; Sdp. 110–115°/0,05 Torr;  $n_D^{20} = 1,5316$ ; UV.-Absorptionsmaximum bei 292  $m\mu$ ,  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1160$ .

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leiter Dr. H. WALDMANN) ausgeführt.

#### SUMMARY

A new method for the preparation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes and  $\alpha,\beta;\gamma,\delta$ -unsaturated ketones is described. The method is based upon the rearrangement of acetates of tertiary ethynyl carbinols to allenic acetates in the presence of acetic acid and silver or copper catalyst; partial conversion of the allenic acetates to diacetates takes place under the reaction conditions. In some cases enol acetates could be isolated.

The allenic acetates and the diacetates can be hydrolyzed to  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes; treatment of either with acetone and bases yields  $\alpha,\beta;\gamma,\delta$ -unsaturated ketones.

High yields were obtained in the conversions of dehydrolinalool to citral and pseudoionone and of methyldehydrolinalool to methylcitral and pseudoirone.

The method was also applied to the synthesis of dihydrocitral, farnesal, cyclohexylideneacetaldehyde and (2,2,6-trimethylcyclohexylidene)-acetaldehyde.

Chemische Forschungsabteilung  
der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel.

### 213. 16 $\alpha$ -Hydroxy-19-nor-testosteron

von O. Schindler

(7. VIII. 59)

16 $\alpha$ -Hydroxy-oestradiol (Oestriol) (I) ist eines der Ausscheidungsderivate oestrogenen Hormone beim Menschen<sup>1</sup>). Auf Grund seiner Bedeutung innerhalb des Wirkungsmechanismus der Oestrogene wird die Substanz neuerdings auch klinisch verwendet<sup>2</sup>). Wir waren daran interessiert, den Einfluss chemischer Variation auf die biologische Wirksamkeit der Verbindung kennen zu lernen und berichten im folgenden über die Herstellung von 16 $\alpha$ -Hydroxy-19-nor-testosteron (IV) aus Oestriol (I).

Zu diesem Zwecke methylierten wir I mit Diazomethan oder Dimethylsulfat und Alkali, wobei beide Methoden das gleiche kristallisierte Reaktionsprodukt II lieferten, das schon BUTENANDT<sup>3</sup>) erhalten hatte. Dieses liess sich durch Chromatographie an  $Al_2O_3$  reinigen. II verbrauchte 1 Mol.  $NaJO_4$ , enthielt somit noch die unveränderte Glykolgruppierung. Den Methyläther II reduzierten wir mit Lithium in

<sup>1</sup>) G. F. MARRIAN, Biochem. J. **24**, 435, 1021 (1930); G. F. MARRIAN, E. J. D. WATSON & M. PANATTONI, Biochem. J. **65**, 12 (1957).

<sup>2</sup>) A. PUCK, W. KORTE & K. A. HÜBNER, Deutsch Med. Wschr. **82**, 1864 (1957).

<sup>3</sup>) A. BUTENANDT & E. L. SCHÄFFLER, Z. Naturforschung **1**, 82 (1946); vgl. auch S. A. THAYER, L. LEVIN & E. A. DOISY, J. biol. Chemistry **91**, 655 (1931).