

der Flüssigkeit nicht über 60—70° steigt, und überläßt sie dann sich selbst. Nach längerer Zeit scheiden sich aus der Lösung ungewöhnlich große, kompakte Krystalle ab, die abfiltriert, mit Eisessig gewaschen und auf Ton getrocknet werden. Wird dieses Produkt aus 50-proz. Essigsäure umkrystallisiert, so scheidet es sich zunächst völlig einheitlich in Form von langen, spitzen Nadeln aus. Bald aber beobachtet man, wie diese Nadeln von mehreren Centren aus in außerordentlich kompakte, scharfkantige, lichtbrechende Prismen restlos umgewandelt werden. Beide Modifikationen schmelzen bei 188°. Es ist merkwürdig, daß die früheren Bearbeiter des Mellithsäure-hexamethylesters diese sehr auffällige Dimorphie-Erscheinung nicht beobachtet haben.

5.064 mg Sbst. (aus 50-proz. Essigsäure), 4.914 mg Sbst. (aus 50-proz. Acetonitril), 5.257 mg Sbst. (aus Eisessig): 9.410, 9.105, 9.745 mg CO<sub>2</sub>, 1.900, 1.900, 2.000 mg H<sub>2</sub>O.  
C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>12</sub>. Ber. C 50.70, H 4.22. Gef. C 50.69, 50.55, 50.58, H 4.20, 4.33, 4.26.

**198. F. Gottwalt Fischer und Heinz Schulze: Synthetische carotinoide Ketone: Dimethyl-undecatetraenon und Trimethyl-pentadecaheptaenon. (Über Aldolkondensationen, V. Mitteil.)\*.)**

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Würzburg.]

(Eingegangen am 5. Oktober 1942.)

Die Synthese von Methyl-butenal (I) wurde seinerzeit<sup>1)</sup> in der Absicht durchgeführt, carotinoide Stoffe daraus aufzubauen. Durch Kondensation dieses Aldehyds mit sich selbst und mit anderen Partnern ist die Entstehung offenkettiger und cyclischer Verbindungen mit den für Carotinoide charakteristischen Methyl-Verzweigungen und konjugierten Doppelbindungen zu erwarten. Tatsächlich haben sich aus Methyl-butenal schon Dehydrocitra<sup>2)</sup> (II) und Farnesinal (III), außerdem die entsprechenden Polyen-Alkohole<sup>3)</sup> (II u. III, —CH<sub>2</sub>.OH statt —CHO), Dehydro-geraniumsäure<sup>2)</sup> (II, —CO<sub>2</sub>H statt —CHO) und einige weitere Stoffe, wie der cyclische Aldehyd IV herstellen lassen<sup>3)</sup>.

Auch andere Autoren haben Methyl-butenal zu Kondensationsreaktionen verwandt<sup>4) 5)</sup>, z. B. mit Citral<sup>6)</sup>, Cyclocitral<sup>7)</sup> und weiterhin, zum Versuch der Vitamin-A-Synthese, mit β-Jonyliden-acetaldehyd<sup>8) 9)</sup>.

Verschiedene Hindernisse stellen sich der Herstellung der Produkte einer linearen Kondensation dieser und anderer Aldehyde mit der γ-Methyl-

\*) IV. Mitteil.: B. **70**, 370 [1937].

<sup>1)</sup> F. G. Fischer, L. Ertel u. K. Löwenberg, B. **64**, 30 [1931].

<sup>2)</sup> F. G. Fischer u. K. Löwenberg, A. **494**, 263 [1932].

<sup>3)</sup> F. G. Fischer u. K. Hultzschi, B. **68**, 1726 [1935].

<sup>4)</sup> K. Bernhauer u. E. Woldan, Biochem. Ztschr. **249**, 199 [1932].

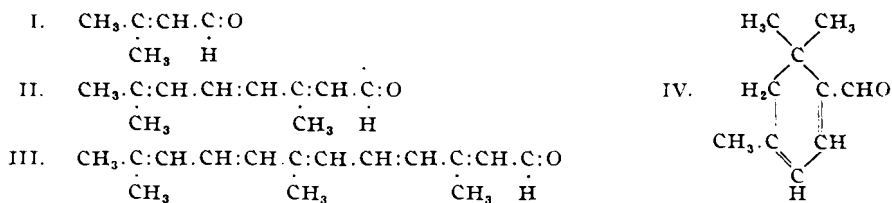
<sup>5)</sup> R. Kuhn u. M. Hoffer, B. **65**, 656 [1932].

<sup>6)</sup> J. M. Heilbron u. W. E. Jones, Chem. and Ind. **55**, 813 [1936] (C. **1937** I, 363); E. Barraclough, J. W. Bathy, J. M. Heilbron u. W. E. Jones, Journ. chem. Soc. London **1939**, 1549; P. Karrer, A. Geiger u. E. Bretscher, Helv. chim. Acta **24**, Sond.-Nr. 161 E bis 172 E [1941].

<sup>7)</sup> R. C. Fuson u. R. E. Christ, Science [New York] **84**, 294 [1936] (C. **1937** I, 362).

<sup>8)</sup> R. Kuhn u. C. J. O. R. Morris, B. **70**, 853 [1937].

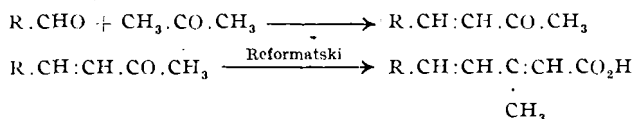
<sup>9)</sup> P. Karrer u. A. Ruegger, Helv. chim. Acta **23**, 284 [1940].



gruppe des Methyl-butenals entgegen, wie wir aus eigenen, umfangreichen Versuchsreihen wissen: Andere Reaktionen nehmen überhand, in welchen auch die Carbonylgruppe des Methyl-butenals reagiert oder die zu Ringschließungen führen. Dazu häufen sich mit steigender Molekülgröße die Schwierigkeiten der Auftrennung der Reaktionsgemische, da die fraktionierte Destillation bald zu hohe Temperaturen verlangt, und selbst die Adsorptionsanalyse infolgeder Empfindlichkeit der Aldehyde keine leichte Aufgabe darstellt.

Eine lineare Kondensation von 4-Methyl-butenal-Molekülen zum 7-fach ungesättigten  $\text{C}_{20}$ -Aldehyd z. B. ist aus diesen Gründen bisher nicht gelungen.

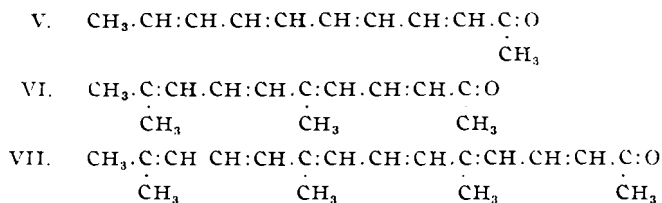
Es war zu prüfen, ob zur Darstellung der offenkettigen, um 5 Atome reicheren Säuren aus den bisher synthetisierten carotinoiden Aldehyden mit 10 und 15 C-Atomen die Reaktionsfolge



zum Ziel führen würde. Für die obenerwähnte Darstellung der Dehydrogeraniumsäure aus Methyl-butenal hat sie sich als brauchbar erwiesen<sup>2)6)</sup>.

Zur Umsetzung von Dehydrocitral (II) und Farnesinal (III) mit Aceton war die Ermittlung besonderer Bedingungen erforderlich, da diese Polyen-Aldehyde schon ziemlich kondensationsträge sind, bei Anwendung drastischer Verfahren jedoch leicht zersetzt werden. Die Kondensation gelang schließlich mit gutem Ertrag durch Einwirkung von Natriumäthylat auf eine Lösung der Aldehyde in Aceton bei tiefen Temperaturen ( $-80^\circ$  bis  $-20^\circ$ ).

Statt der methylverzweigten Aldehyde wurde für die Vorversuche das leichter zugängliche Oktatrienal verwendet, so daß zunächst die Synthese von Undeca-tetraenon (V) ausgearbeitet wurde.



Die Abtrennung der entstandenen Ketone V, VI und VII gelingt durch Destillation im Hochvakuum, aber nur, wenn diese sehr schnell durchgeführt wird. Durch Adsorption an Aluminiumhydroxyd lassen sich die drei Polyen-Ketone, da sie dabei weniger zersetzlich sind als Aldehyde, ebenfalls reinigen.

Undeca-tetraenon (V) und Dimethyl-undeca-tetraenon (VI) krystallisieren in hellgelben prismatischen Nadeln, die bei  $101-102^\circ$  bzw.  $62-64^\circ$

schmelzen, Trimethyl-pentadeca-hexaenon (VII) in dunklergelben, gold-bronzefarbenen Nadeln vom Schmp. 148—149°.

Das 6-fach ungesättigte  $C_{18}$ -Keton stellt die carotinoide Verbindung mit der größten Zahl konjugierter Äthylenbindungen dar, die bisher synthetisiert werden konnte.

Durch Hydrierung erhält man daraus leicht 6.10.14-Trimethyl-pentadecanon-(2), das gleiche Keton, das durch oxydativen Abbau von Phytol erhalten und auf anderem Wege schon synthetisiert wurde<sup>10)</sup> (Schmp. des Semicarbazons 67°).

Die Geschwindigkeit der Autoxydation der dargestellten Polyen-Ketone ist nicht viel geringer als die von Polyen-Aldehyden. Bei der Reaktion nach Reformatski sind sie jedoch sehr träge und lassen sich nur unter besonderen Bedingungen, nämlich in stark verdünnter Benzollösung, mit großem Überschuß an Bromessigester und mit aktiviertem Zink, befriedigend umsetzen.

Da die Untersuchung an dieser Stelle aus äußeren Gründen unterbrochen werden mußte, kann Näheres darüber erst später berichtet werden.

### Beschreibung der Versuche.

Alle Operationen, auch das Aufnehmen in Lösungsmitteln, Umgießen, Absaugen usw. bei Umkrystallisationen, wurden unter Stickstoff ausgeführt, der durch Waschen mit einer ChromII-Salz-Lösung vom Sauerstoff befreit worden war.

#### Undecatetraen-(3.5.7.9)-on-(2).

18 g Oktatrienal (wie man es durch 2-malige fraktionierte Destillation bei der Aufarbeitung einer Crotonaldehyd-Kondensation in üblicher Weise erhält\*), werden in 200 ccm Aceton p. a. (über Calciumhydrid getrocknet) auf —80° gekühlt und auf einmal mit der Alkoholat-Lösung aus 1.2 g Natrium und 30 ccm absol. Alkohol versetzt. Sofort tritt eine starke Farbvertiefung ein, und die Temperatur steigt stark an — etwa bis auf —20° bis —10°. Dann bringt man das Reaktionsgefäß in Eis und läßt unter wiederholtem Umschütteln  $\frac{1}{2}$  Stde. stehen. Die Innentemperatur soll nicht über +5° steigen. Nach einigen Min. bildet sich ein schmutziggelber, flockiger Niederschlag, dessen Menge sich bei längerem Stehenlassen nicht weiter vermehrt. Es wird nun mit Eisessig (10 ccm) angesäuert, wenig Wasser zugegeben, gut durchgeschüttelt und das Aceton im Wasserstrahlvakuum verdampft. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und ausgeäthert; geringe Mengen tiefer gefärbter, flockiger Kondensationsprodukte bleiben im Äther ungelöst und müssen durch Filtration abgetrennt werden, da sie sonst leicht zu schwer trennbaren Emulsionen führen. Nach dem Trocknen mit geschmolzenem Calciumchlorid und Verdampfen des Äthers im Vak. verbleibt ein zunächst leuchtend orangeroter, krystalliner Rückstand. Im Laufe weniger Min. schlägt seine Farbe in ein schmutziges Olivgrün um, beim Aufnehmen in Äther wird sie wieder rein rot. Dieser Vorgang läßt sich beliebig oft wiederholen. Das reine Keton zeigt diese Erscheinung nicht.

Eine Reinigung des Ketons durch direkte Umkrystallisation des Rückstandes führt wegen der öligen Begleiter zu großen Substanzverlusten; auch nach häufiger Krystallisation sind immer noch kohlenstoffreichere Verunreinigungen dabei, so daß man auf diesem Wege nur schwer analysen-

<sup>10)</sup> P. G. Fischer u. K. Löwenberg, A. 475, 183 (1929).

reine Produkte erhalten kann. Viel besser ist die Reinigung des Rohproduktes durch möglichst schnelle Destillation im Hochvakuum. Es geht bei 125—140°/0.5 mm (Innentemperatur) als gelbes Öl über, das beim Erkalten erstarrt. Da die Geschwindigkeit der Destillation für ihr Gelingen ausschlaggebend ist, destilliert man am besten aus einem tief in das vorgewärmte Bad eingetauchten Schwertkolben von 100 ccm Inhalt. Analysenrein erhält man das Keton durch mehrmalige Krystallisation aus Äther oder besser Methanol. Dabei wird jedesmal die heiße Lösung von ungelöst bleibenden, amorphen Flocken abzentrifugiert. Die Lösungsfarbe in Methanol ist ein bedeutend tieferes Gelb als in Äther. Ausbeute an reinem Undecatetraenon 4 g. Die schwach gelblichen und stark lichtbrechenden Prismen schmelzen bei 101—102°<sup>11)</sup>. Gut löslich in Äthanol und Eisessig, wenig löslich in Petroläther und Benzol.

2.902 mg Sbst.: 8.68 mg CO<sub>2</sub>, 2.26 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O (162.2). Ber. C 81.55, H 8.65. Gef. C 81.57, H 8.71.

Der Geruch des Ketons ist sehr stark und eigentümlich süßlich; er erinnert etwas an Crotylidenacetone. An der Luft oxydiert es sich außerordentlich schnell; unter Stickstoff im Kühlschrank ist es monatelang unzersetzt haltbar.

Das Semicarbazone wird durch kurzes Aufkochen, besser durch 24-stdg. Stehenlassen in der Kälte mit überschüssigem Semicarbazid-acetat in Methanol als gelbes, sandiges Pulver vom Schmp. 207—208° (unt. Zers.) erhalten. Es ist sehr schwer löslich in Alkohol und Benzol. Nach Auskochen mit absol. Alkohol steigt der Schmp. auf 218—220° (Zers.).

Oxim: Mit Hydroxylamin-acetat in Methanol entstehen undeutlich krystallisierte blaßgelbe Blättchen, die sich in diesem Alkohol ziemlich leicht lösen, Schmp. 152—154°.

Das Rohketon läßt sich in kleineren Mengen zweckmäßig reinigen auch durch Adsorption an Aluminiumoxyd aus Benzollösung: Dazu werden z. B. 1.8 g in 20 ccm Benzol gelöst und an Aluminiumoxyd (Merck puriss., im Hochvak. bei 150—200° luftfrei gemacht) adsorbiert. Länge der Säule 21 cm, Dicke 2 cm. Beim Nachwaschen mit Benzol bilden sich sofort drei Zonen aus: Zu oberst ein breiter, verwaschener, orangegelber Streifen (6 cm), dann ein stark braunrotes Band (4 cm) und unter diesem ein orangegelber unscharf begrenzter Ring. In ganz kurzer Zeit werden die Farben deutlich mißfarbig. An Fraktionen werden aufgefangen:

1) Der Vorlauf (20 ccm), beginnend vom Auftreten einer Färbung im Filtrat bis zu dem Zeitpunkt, an dem die unterste Zone gerade das Ende der Säule erreicht (50 mg eines roten Öls).

2) Die Lösung bis zum Ankommen des am stärksten gefärbten braunroten Bandes, das inzwischen schon erdbraun geworden ist, am Ende der Säule: 400 ccm der erst orangegelben, später grünlichgelben Lösung geben nach dem Verdampfen des Benzols 750 mg hellgelbes, krystallisiertes Undecatetraenon vom Schmp. 87—89°, das durch Umkrystallisation aus Methanol den richtigen Schmelzpunkt erhält und analysenrein wird. Der noch in der Säule befindliche Anteil (950 mg) läßt sich mit Methanol leicht eluieren; er zeigt nach dem Eindampfen der Lösung eine ähnliche Farbänderung wie die oben beschriebene.

<sup>11)</sup> Im vorerhitzten Bad bestimmt, wie auch die anderen, in dieser Arbeit angegebenen Schmelzpunkte.

## 6.10-Dimethyl-undecatetraen-(3.5.7.9)-on-(2).

4 g Dehydrocital (2-mal fraktioniert, Sdp<sub>0.5</sub> 90—93°) werden in 40 ccm trockenem Aceton p. a. mit der Alkoholat-Lösung aus 0.3 g Natrium und 7 ccm absol. Alkohol in der obenbeschriebenen Weise kondensiert und aufgearbeitet. Die Hauptmenge des Rohproduktes, das so schnell wie möglich aus einem Säbelkölbchen destilliert werden muß, geht als grünlichgelbes, beim Erkalten erstarrendes Öl bei 132—140°/0.1—mm (Innentemperatur) über (3.1 g). Zur Analyse wurden 1.8 g nochmals sorgfältig im Hochvak. fraktioniert und dann 2-mal aus Äther und 1-mal aus Methanol umkrystallisiert. Tiefe Kühlung der Lösungen ist dabei zweckmäßig. Auch hier wurde jedesmal von ungelöst bleibenden Flocken abzentrifugiert. Petroläther, in dem das Keton mäßig löslich ist, ist nicht zum Umkrystallisieren geeignet. Ausbeute an analysenreinem Keton 200 mg. Ganz dünne hellgelbe Nadeln, die bei 62—64° schmelzen.

2.960 mg Sbst.: 8.94 mg CO<sub>2</sub>, 2.6 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O (190.3). Ber. C 82.20, H 9.47. Gef. C 82.37, H 8.82.

Das Oxim wird aus Methanol, in dem es leicht löslich ist, umkrystallisiert. Schmp. der schwach gelblichen Blättchen 143—144°. Das Semicarbazon (kurzes Aufkochen mit Semicarbazid-acetat in Methanol) ist hellgelb, Schmp. 214—215° (unt. Zers.). Schon einige Grade früher beginnt es sich rot zu färben.

## 6.10.14-Trimethyl-pentadeca-hexaen-(3.5.7.9.13)-on-(2).

Für die Kondensation wurde die oberhalb 150°/0.2 mm siedende Fraktion (Farnesinalfraktion), wie man sie bei der Aufarbeitung einer Methylbutenal-Kondensation bekommt\*), ohne weitere Reinigung verwendet. 2.8 g werden in 30 ccm Aceton mit der Alkoholat-Lösung aus 0.2 g Natrium und 5 ccm absol. Alkohol 42 Min. unter den oben angegebenen Bedingungen kondensiert. Auch die Aufarbeitung erfolgte in gleicher Weise. Das feste, aber nicht deutlich krystallisierte Reaktionsprodukt muß, um Zersetzungen einzuschränken, im Hochvak. aus einem nicht zu kleinen Säbelkölbchen außerordentlich schnell destilliert werden. Dazu wird das Kölbchen erst in das auf 160° vorgeheizte Bad eingetaucht und die Temperatur möglichst schnell gesteigert. Nach einem sehr kleinen Vorlauf geht die Hauptmenge bei 170—200° Badtemperatur als zähes Öl über, das beim Erkalten sehr schön in farnkrautähnlich verwachsenen roten Nadelaggregaten krystallisiert. Durch 4-maliges Umkrystallisieren aus Methanol, in dem das Polyen-Keton heiß gut löslich ist, werden breite, farnkrautähnlich angeordnete Büschel aus prismatischen Nadeln erhalten, die noch methanolfeucht orangerot, nach dem Trocknen hell goldbronzefarbig sind. Ausb. 950 mg. Schmp. 148—149°.

2.865 mg Sbst.: 8.88 mg CO<sub>2</sub>, 2.42 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O (258.4). Ber. C 84.40, H 9.38. Gef. C 84.53, H 9.45.

Semicarbazon: Aus dem Keton mit einem Überschuß an Semicarbazid-acetat in Methanol, nach 2-täg. Stehenlassen im Eisschrank, Fällen mit Wasser und Krystallisation aus Äthanol-Methanol, dann 2-mal aus Äthanol. Schmp. der ziegelroten Krystalle 233—234° (unt. Zers.).