

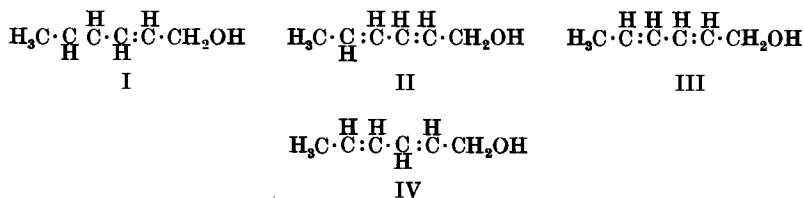
# 165. Adolf Butenandt, Erich Hecker und Hans Georg Zachau: Über die vier geometrischen Isomeren des 2.4-Hexadienols-(1)

[Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie und dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen]

(Eingegangen am 6. April 1955)

Darstellungsweise und Eigenschaften der vier geometrischen Isomeren des 2.4-Hexadienols-(1) werden beschrieben. Der Vergleich spektrophotometrischer Daten gestattet eine eindeutige sterische Zuordnung der dargestellten Alkohole und ihrer Derivate.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über den Sexuallockstoff des Seidenspinners<sup>1)</sup> war für uns das *trans-trans*-Hexadienol-(1) (Sorbinol) (I) und seine geometrischen Isomeren (II–IV) von besonderem Interesse. Auch in chemischer Hinsicht schien es reizvoll, die isomeren 2.4-Hexadienole darzustellen und ihre Eigenschaften zu vergleichen, da erst in wenigen Fällen von unsymmetrisch substituierten, konjugierten Dienen alle vier möglichen Isomeren bekannt sind<sup>2)</sup>. Wegen der zu erwartenden geringen Unterschiede in den physikalischen Eigenschaften war der jeweilige Syntheseweg nach Möglichkeit so zu wählen, daß sterisch weitgehend einheitliche Verbindungen entstehen. Es gelang uns, entsprechende Darstellungsweisen auszuarbeiten.



## Die Darstellung der Isomeren

Das Sorbinol (I) wurde erstmals von T. Reichstein, C. Ammann und G. Trivelli<sup>3)</sup> durch Reduktion von Sorbinaldehyd nach Meerwein-Ponndorf dargestellt. Es kristallisiert in farblosen Nadeln vom Schmp. 30.5–31.5°, ist leicht oxydabel und zerfließt an der Luft.

Der Alkohol kann heute in einfacher Weise durch Reduktion von Sorbinsäure mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten werden<sup>4)</sup>. Für Sorbinsäure wurde die *trans-trans*-Konfiguration auf verschiedenen Wegen bewiesen<sup>5)</sup>; da eine Änderung der Konfiguration bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid nicht zu erwarten ist, kann auch für den Alkohol *trans-trans*-Konfigura-

<sup>1)</sup> A. Butenandt, Jb. preuß. Akad. Wiss. 1939, 97.

<sup>2)</sup> Z. B. von der Piperinsäure, E. Ott u. F. Eichler, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 2653 [1922]; H. Lohaus u. H. Gall, Liebigs Ann. Chem. 517, 278 [1935]; vergl. auch L. Crombie, J. chem. Soc. [London] 1955, 1007.

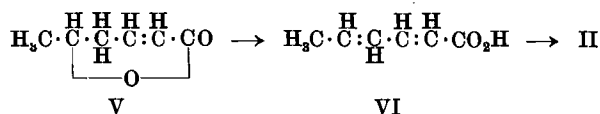
<sup>3)</sup> Helv. chim. Acta 15, 261 [1932].

<sup>4)</sup> R. F. Nystrom u. W. G. Brown, J. Amer. chem. Soc. 69, 2548 [1947].

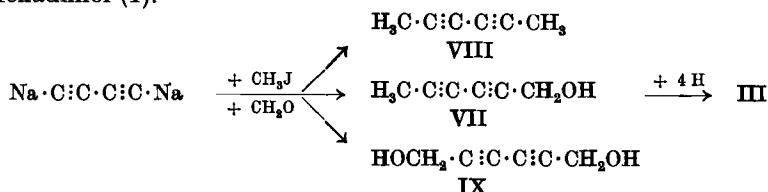
<sup>5)</sup> Zusammenfassung: U. Eisner, J. A. Elvidge u. R. P. Linstead, J. chem. Soc. [London] 1953, 1372.

tion angenommen werden. Wie unten gezeigt wird, läßt sich die Richtigkeit dieser Annahme durch einen Vergleich der IR-Spektren von Sorbinsäure und Sorbinol sichern.

Zur Darstellung von 2-*cis*,4-*trans*-Hexadienol-(1) (II) konnte man von der 2-*cis*,4-*trans*-Hexadiensäure-(1) (VI) ausgehen, die U. Eisner, J. A. Elvidge und R. P. Linstead<sup>6)</sup> kürzlich durch Spaltung von  $\delta$ -Hexenolacton (V) mit Natriummethylat erhielten. Die Säure ließ sich mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol reduzieren, der durch sein UV- und IR-Spektrum sowie als  $\alpha$ -Naphthylurethan charakterisiert wurde. Das 2-*cis*,4-*trans*-Hexadienol ist ein farbloses Öl und zeigt den charakteristischen Sorbinolgeruch.



Das 2-*cis*,4-*cis*-Hexadienol-(1) (III) wurde dargestellt durch partielle katalytische Hydrierung von 2,4-Hexadiinol-(1) (VII), das J. B. Armitage, E. R. H. Jones und M. C. Whiting<sup>6)</sup> beschrieben haben. Die Autoren setzten in flüssigem Ammoniak gelöstes Diacetylen-dinatrium mit Methyljodid und Paraformaldehyd um und isolierten aus dem Ansatz 11 % 2,4-Hexadiinol-(1).



Die Reaktion verläuft nicht einheitlich; neben 2,4-Hexadiinol (VII) werden in von Ansatz zu Ansatz etwas wechselndem Verhältnis 20–30% 2,4-Hexadiin (VIII) und 2–3% 2,4-Hexadiindiol-(1,6) (IX) isoliert. Der Verlauf der Reaktion ließ sich durch Zerlegung in zwei Stufen sowie durch Abwandlung der Reaktionsbedingungen nicht wesentlich einheitlicher gestalten.

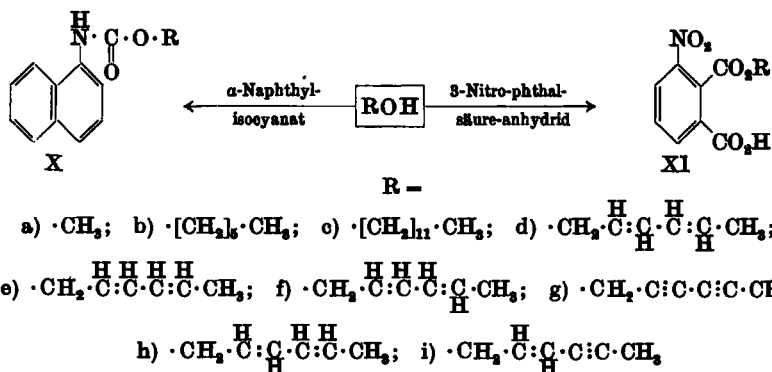
Das auf dem beschriebenen Wege gewonnene 2,4-Hexadiinol ist, wie auch wir feststellten, außerordentlich lichtempfindlich. Wenn man die Substanz 1 Min. am Tageslicht hält, so färbt sie sich lachsrot. Wir konnten jedoch diese Lichtempfindlichkeit durch Behandlung mit ammoniakalischer Silbernitratlösung fast vollkommen beseitigen. Anscheinend ist sie auf eine Verunreinigung durch geringe Mengen von Pentadiinol zurückzuführen.

Über die katalytische Halbhydrierung von Acetylenverbindungen liegen sehr zahlreiche Untersuchungen vor. Vielfach entstehen die *cis*-Formen, häufig Gemische der geometrischen Isomeren, in seltenen Fällen auch reine *trans*-Verbindungen. Die Angaben über die Einheitlichkeit des Halbhydrierungsproduktes hinsichtlich des Sättigungsgrades schwanken in der Literatur. Am Hexadiinol unternahmen wir eine größere Zahl von Hydrierungsversuchen, unter Verwendung von Raney-Nickel, 5- und 0,5-proz. Palladium-Cal-

<sup>6)</sup> J. chem. Soc. [London] 1952, 1993.

ciumcarbonat mit verschiedener Vorbehandlung, mit und ohne nachträgliche Desaktivierung durch Chinolinzusatz, in verschiedenen Lösungsmitteln und wechselnden Mengenverhältnissen, jedoch ließ sich mit keiner dieser Methoden ein einheitliches Dien erzeugen. Als relativ am günstigsten erwies sich der von H. Lindlar<sup>7)</sup> angegebene bleivergiftete Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator\*). Die Hydrierung mußte nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge unterbrochen und das Reaktionsprodukt fraktioniert werden.

Eine Reinigung durch fraktionierte Destillation ist wegen der großen Ähnlichkeit der isomeren Alkohole bei geringen Substanzmengen schwierig. Die Fraktionierung des Halbhhydrierungsproduktes durch Chromatographie oder multiplikative Verteilung scheitert an der Empfindlichkeit der Alkohole und an ihrer hohen Flüchtigkeit weit unter dem Siedepunkt. Deshalb mußte das bei der Hydrierung entstehende Gemisch in Derivate übergeführt werden, die sich trennen ließen. Als geeignet erwiesen sich die  $\alpha$ -Naphthylurethane (X) und die 3-Nitro-phthalsäure-halbestere-(2) (XI).



Die  $\alpha$ -Naphthylurethane lassen sich unter schonenden Bedingungen darstellen, sie kristallisieren gut und sind gegen Luft, Licht und Temperatur relativ beständig, wie Versuche mit den als Modellsubstanzen hergestellten Urethanen des Sorbinols (Xd) und Hexadiinols (Xg) zeigten. Einige Versuche mit Dodecyl- $\alpha$ -naphthylurethan (Xc)<sup>8)</sup> ergaben aber, daß diese Derivate unter schonenden Bedingungen nicht wieder völlig gespalten werden können<sup>8a)</sup>: Einwirkung von Ammoniak in Chloroform und von *n*-Butylamin läßt auch bei 50° kein Dodecanol entstehen. Bei Behandlung mit 5-proz. methanolischer Kalilauge in Dioxan tritt teilweise Umesterung zu Dodecanol und Methyl- $\alpha$ -naphthylurethan (Xa) ein. Auch die hydrierende Spaltung mit Lithiumaluminiumhydrid verläuft nicht quantitativ. — Im Unterschied zu den  $\alpha$ -Naphthylurethanen lassen sich die Halbestere der 3-Nitro-phthalsäure (XI) leicht ver-

<sup>7)</sup> Helv. chim. Acta **35**, 446 [1952].

<sup>8)</sup> Hrn. Dr. Saenger, Deutsche Hoffmann-La Roche A. G., Grenzach/Baden, danken wir für die Überlassung einer Probe des Katalysators.

<sup>8)</sup> V. T. Bickel u. H. E. French, J. Amer. chem. Soc. **48**, 747 [1926].

<sup>8a)</sup> Vergl. auch A. Bloch, Bull. Soc. chim. France [3], **81**, 49, 71; zit. nach C. 1904 I, 507, 577.

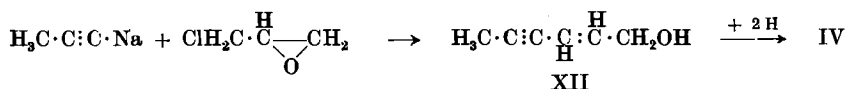
seifen, aber nur schwer analysenrein darstellen, so daß sich die beiden Klassen von Derivaten gut ergänzen.

Das in der oben beschriebenen Weise erhaltene Reaktionsprodukt aus der Halbhhydrierung des Hexadiinols wurde mit  $\alpha$ -Naphthylisocyanat umgesetzt. Die gebildeten Urethane ließen sich durch Umkristallisieren von Begleitstoffen abtrennen. Durch Craig-Verteilung in einem formamidhaltigen System konnte die Hauptfraktion weiter gereinigt werden. In den Randfraktionen ließ sich durch IR-Messung unhydrierte Acetylenverbindung nachweisen. Zwei weitere Verteilungen der Maximumsfraktionen in einem anderen Lösungsmittelsystem (s. Versuchsteil) führten dann zu analysenreinem 2-*cis*,4-*cis*-Hexadienol- $\alpha$ -naphthylurethan (Xe).

Zur Gewinnung des freien Alkohols III wurde das Reaktionsprodukt aus der Halbhhydrierung des Hexadiinols mit 3-Nitro-phthalsäure-anhydrid umgesetzt und der Ester durch wiederholte Craig-Verteilung gereinigt. Man erhielt weiße Nadeln, die papierchromatographisch und dem Schmelzverhalten nach aus reinem Dienolester bestanden. Nach Verseifung mit wäßrigem Alkali lieferten sie 2-*cis*,4-*cis*-Hexadienol, das durch sein UV-Spektrum charakterisiert wurde.

Um den Reinigungseffekt bei der Craig-Verteilung der 3-Nitro-phthalsäureester zu verfolgen, erwies sich ein papierchromatographisches Verfahren als besonders geeignet. Die Methode ist zur Charakterisierung von Alkoholen allgemein anwendbar und hat Vorteile gegenüber der Papierchromatographie der 3,5-Dinitro-benzoesäureester<sup>9)</sup>. Es können bei Anwendung der aufsteigenden Technik die Alkohole mit niederer und mittlerer C-Zahl chromatographiert werden ohne besonderen Aufwand zur Aufrechterhaltung guter Temperaturkonstanz. Außerdem kann das zur Herstellung der Derivate benutzte 3-Nitro-phthalsäure-anhydrid im Gegensatz zu dem zersetzlichen 3,5-Dinitro-benzoylchlorid beliebig lange Zeit aufbewahrt werden. Eine Tafel mit den  $R_F$ -Werten einiger Alkohole ist im Versuchsteil wiedergegeben\*).

Als Ausgangsmaterial für die Synthese von 2-*trans*,4-*cis*-Hexadienol-(1) (IV) wurde – in Analogie zu einer von L. J. Haynes, I. Heilbron, E. R. H. Jones und F. Sondheimer<sup>10)</sup> für die Synthese von Penteninol und einigen anderen Alkoholen angegebenen Methode – das Hexen-(2)-in-(4)-ol-(1) (XII) durch Umsetzung von Allylen-natrium mit Epichlorhydrin dargestellt.



Bei diesem Kondensationstypus entstehen erfahrungsgemäß<sup>11)</sup> *trans*-Doppelbindungen. Das Hexeninol (XII) ließ sich durch Destillation vorreinigen und über den 3-Nitro-phthalsäure-halbesther in reiner Form gewinnen. Die katalytische Hydrierung zum 2-*trans*,4-*cis*-Hexadienol-(1) und die Fraktionierung des Hydrierungsproduktes verliefen wie beim 2-*cis*,4-*cis*-Hexadienol.

<sup>9)</sup> D. F. Meigh, Nature [London] 169, 706 [1952].

\* ) Während der Drucklegung der vorliegenden Arbeit wurde uns eine Veröffentlichung von A. Siegel u. K. Schlögl, Mikrochem. verein. Mikrochim. Acta 40, 383 [1953], bekannt, die die Papierchromatographie der 3-Nitro-phthalsäure-halbesther im System Isoamylalkohol-konz. Ammoniak-Wasser beschreibt.

<sup>10)</sup> J. chem. Soc. [London] 1947, 1583.

<sup>11)</sup> T. Bruun, C. M. Haug u. N. A. Sørensen, Acta chem. scand. 4, 850 [1950].

Auch hier konnte nach Umsetzung mit  $\alpha$ -Naphthylisocyanat ein analysenreines Derivat und über den Nitrophthalsäure-halbesther ein spektroskopisch weitgehend reiner Alkohol erhalten werden.

### Chemische und physikalische Eigenschaften der Isomeren

Die Konstitution der vier Hexadienole ergibt sich mit Sicherheit, ihre Konfiguration mit Wahrscheinlichkeit aus den Synthesen. Im chemischen Verhalten sind die vier Alkohole ebenso wie ihre Derivate untereinander sehr ähnlich. Die Schmelzpunkte (unkorr.) sowohl der  $\alpha$ -Naphthylurethane als auch der 3-Nitro-phthalsäure-halbesther liegen jeweils eng beisammen, doch tritt bei Misch-Schmelzpunkten Depression ein; für die  $\alpha$ -Naphthylurethane ergibt sich das in Tafel 1 wiedergegebene Bild:

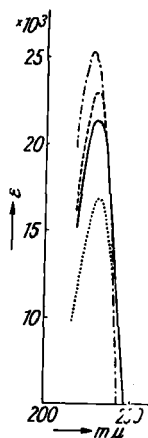
Tafel 1. Schmelzpunkte und Misch-Schmelzpunkte der  $\alpha$ -Naphthylurethane in  $^{\circ}\text{C}$

	<i>trans-trans</i>	<i>cis-trans</i>	<i>trans-cis</i>	<i>cis-cis</i>
<i>trans-trans</i> .....	100.5			
<i>cis-trans</i> .....	80–83	98–99.5		
<i>trans-cis</i> .....	79–85	80–89	99–101	
<i>cis-cis</i> .....	78–82	72–78	81–86	89–90

Die UV-Spektren\*) der vier Hexadienole sind charakteristisch verschiedenen (Abbild. 1). Geht man vom Sorbinol (I) ( $\lambda_{\text{max}} = 228 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 25400$ ) aus, so tritt beim Übergang einer Doppelbindung in die *cis*-Form (I  $\rightarrow$  II bzw. IV) ( $\lambda_{\text{max}} = 229,5 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon_{\text{II}} = 23100$  bzw.  $\epsilon_{\text{IV}} = 21450$ ) eine Rotverschiebung von  $1,5 \text{ m}\mu$  und ein Absinken der Extinktion ein. Bei der *cis-cis*-Form (III) ( $\lambda_{\text{max}} = 231 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon_{\text{III}} = 16850$ ) ist das Maximum um weitere  $1,5 \text{ m}\mu$  nach längeren Wellen verschoben und die Extinktion weiter gefallen.

Die Änderungen in der Lage des Absorptionsmaximums entsprechen nach Richtung und Größe denen, die in der Literatur bei Verbindungen mit einem ähnlichen chromophoren System beschrieben sind, z. B. bei den 10.12-Isolinolsäuren<sup>12)</sup> und den 3.5-Tridecadiensäuren<sup>13)</sup>.

Das Absinken der Extinktion bei den *cis*-Verbindungen kann durch eine



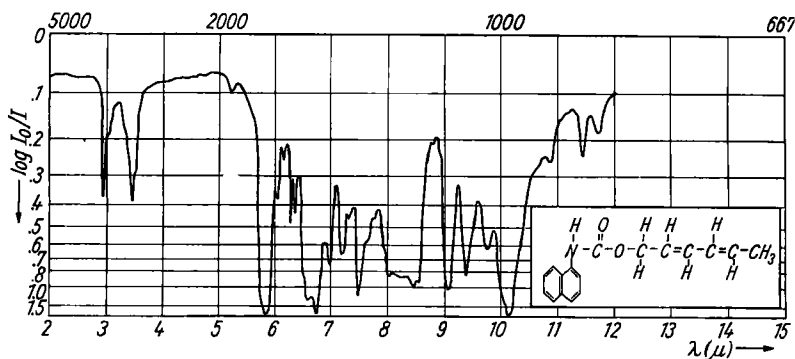
Abbild. 1. Ultravioletspektren (gemessen in Alkohol) (---) 2-*trans*,4-*trans*-Hexadienol-(1) (Sorbinol), (.....) 2-*cis*,4-*trans*-Hexadienol-(1), (—) 2-*trans*,4-*cis*-Hexadienol-(1), (.....) 2-*cis*,4-*cis*-Hexadienol-(1)

\*) Hrn. Dipl.-Chem. R. Beckmann danken wir für die Aufnahme der UV-Spektren.

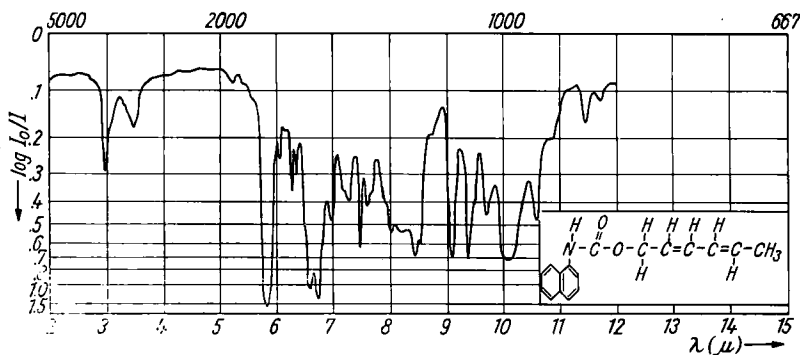
<sup>12)</sup> P. L. Nichols, S. F. Herb u. R. W. Riemenschneider, J. Amer. chem. Soc. 73, 247 [1951]. <sup>13)</sup> W. D. Celmer u. I. A. Solomons, J. Amer. chem. Soc. 75, 3430 [1953].

gewisse sterische Hinderung der Coplanarität gedeutet werden<sup>14)</sup> und ist infolgedessen von recht verschiedener Größenordnung. Bei den 3.5-Hexadienolen-(2) z. B. liegt die Extinktion des *cis*-Isomeren 8000 Einheiten unter der der *trans*-Form; bei den Piperylen dagegen, wo kaum eine Hinderung eintreten kann, beträgt die Differenz nur 1000 Einheiten<sup>14)</sup>. Die bei den 2.4-Hexadienolen-(1) beobachteten Extinktionsverminderungen liegen zwischen denen der beiden Beispiele. Das wird durch einen Vergleich der Stuartschen Kalottenmodelle dieser Verbindungen verständlich.

Von besonderem Interesse für die sterische Zuordnung der dargestellten Alkohole ist ein Vergleich der IR-Spektren\*) der  $\alpha$ -Naphthylurethane, Abbild. 2–6.



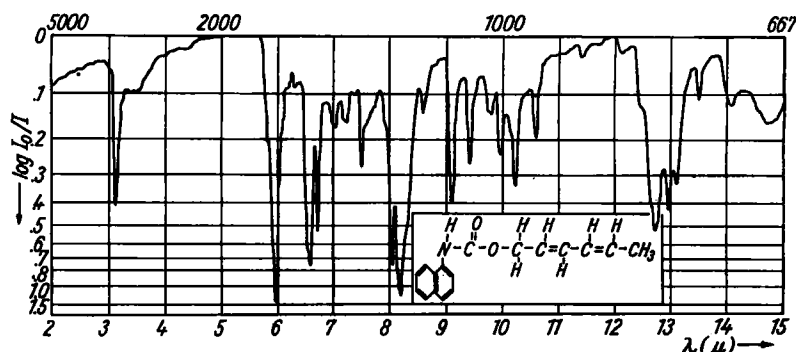
Abbild. 2. Infrarotspektrum des 2-*trans*,4-*trans*-Hexadienol- $\alpha$ -naphthylurethans (in Chloroform)



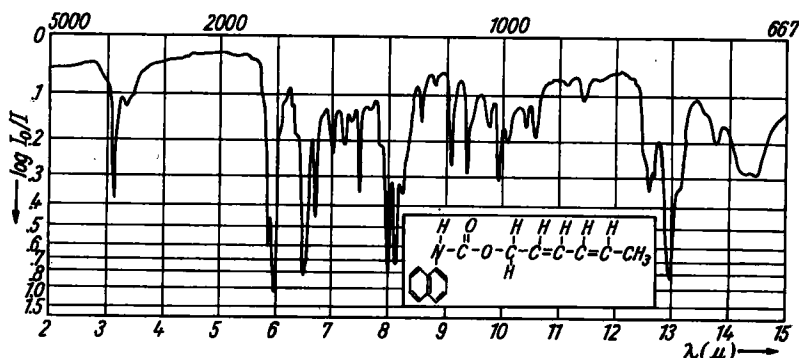
Abbild. 3. Infrarotspektrum des 2-*cis*,4-*trans*-Hexadienol- $\alpha$ -naphthylurethans (in Chloroform)

<sup>14)</sup> R. Ahmad, F. Sondheimer, B. C. L. Weedon u. R. J. Woods, J. chem. Soc. [London] 1952, 4089.

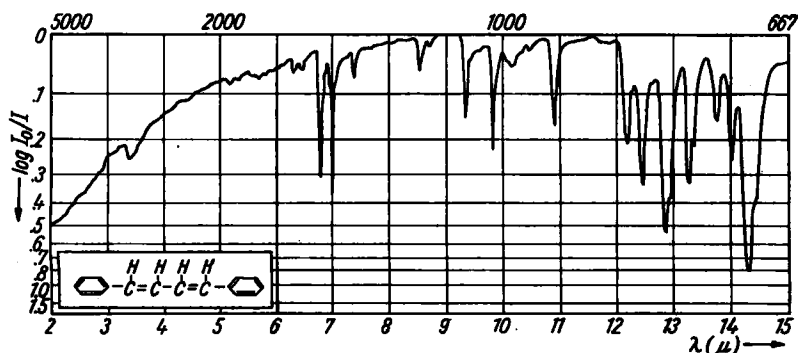
\*) Hrn. Dr. U. Schiedt danken wir für die Aufnahme und Diskussion der IR-Spektren.



Abbild. 4. Infrarotspektrum des 2-*trans*,4-*cis*-Hexadienol- $\alpha$ -naphthylurethans  
(fest, in Kaliumbromid)



Abbild. 5. Infrarotspektrum des 2-*cis*,4-*cis*-Hexadienol- $\alpha$ -naphthylurethans  
(fest, in Kaliumbromid)



Abbild. 6. Infrarotspektrum des 1,4-Diphenyl-1-*cis*,3-*cis*-butadiens\*)  
(fest, in Kaliumbromid)

\*) Das Spektrum der in Cyclohexan bzw. Kohlenstofftetrachlorid gelösten Substanz wurde während der Drucklegung der Arbeit von K. Lunde u. L. Zechmeister (Acta chem. scand. 8, 1421 [1954]) veröffentlicht.

Die Banden, die auf die Esteramid-Struktur und den Naphthylrest zurückgehen, sind den Spektren gemeinsam. Man findet die NH-Valenzschwingung zwischen 3.0 und 3.1  $\mu$ , die C=O- und die C-O-Valenzschwingung der Estergruppe bei 5.9  $\mu$  bzw. 8  $\mu$ , die Amid-II-Bande bei 6.6  $\mu$ . Für den aromatischen Rest charakteristisch ist ein Dublett bei 6.3  $\mu$ , eine scharfe Bande bei 6.75  $\mu$  und zwei sehr intensive Banden zwischen 12 und 13  $\mu$ . Im Bereich zwischen 10 und 12  $\mu$  treten die Banden der  $\gamma$ -Schwingungen auf, die für den Substitutionstyp an olefinischen Doppelbindungen charakteristisch sind. Sie beruhen auf CH-Deformationsschwingungen senkrecht zur Doppelbindungsebene.

Nach den Erfahrungen einiger Autoren<sup>15)</sup> tritt bei konjugierten *trans-trans*-Dienen eine starke Bande bei etwa 10,1  $\mu$  auf. In Abbild. 2 liegt sie bei 10,15  $\mu$ , in den hier nicht abgebildeten Spektren der Sorbinsäure bei 10,04  $\mu$  (in Kohlenstofftetrachlorid gemessen) bzw. 10,08  $\mu$  (fest in KBr) und beim Sorbinol (in Chloroform) bei 10,19  $\mu$ , so daß diesen Verbindungen die *trans-trans*-Konfiguration zuzuordnen ist. — In Abbild. 3 findet man in diesem Bereich drei Banden, bei 9,72  $\mu$ , 10,12  $\mu$  und 10,60  $\mu$  bzw. in Abbild. 4 bei 9,97  $\mu$ , 10,25  $\mu$  und 10,60  $\mu$  (fest in KBr), die nach den Angaben der Literatur<sup>15)</sup> für konjugierte *cis-trans*-Diene charakteristisch sind. Bei dem vierten Isomeren (Abbild. 5) treten zwischen 9,5  $\mu$  und 10,5  $\mu$  keine intensiven Banden auf. Das ist auch bei dem 1.4-Diphenyl-1-*cis*, 3-*cis*-butadien (Abbild. 6) der Fall, das als Modellverbindung hergestellt wurde und dessen Konfiguration von F. Straus<sup>16)</sup> mit chemischen Mitteln bewiesen wurde. Daher liegt es nahe, bei der fraglichen Substanz *cis-cis*-Konfiguration anzunehmen. Dies stimmt mit den sonstigen Befunden an dieser Verbindung überein.

Sorbinol und 2-*cis*, 4-*trans*-Hexadienol dürften, frisch hergestellt, rein und sterisch einheitlich sein. Bewahrt man die Alkohole aber einige Tage bei + 1° unter Kohlendioxyd auf, so sinkt die Extinktion ihrer Ultraviolettabsorption; beim 2-*cis*, 4-*trans*-Hexadienol verschiebt sich außerdem das Maximum nach 228,5 m $\mu$ , und es tritt eine Schulter bei 231–233 m $\mu$  auf. Die  $\alpha$ -Naphthylurethane sind demgegenüber beständiger, doch läßt der vergleichsweise weniger scharfe Schmelzpunkt der *cis*-Form (98–99,5° gegen 100,5°; Tafel 1) auf geringe Verunreinigungen schließen. Die beiden aus der katalytischen Hydrierung stammenden Alkohole zeigen gegenüber den anderen Isomeren im UV-Spektrum etwas verbreiterte Maxima und vielleicht etwas zu niedere Extinktionen, die man auf sehr geringe Beimengungen ähnlicher Substanzen zurückführen könnte. Doch muß man insgesamt aus ihren UV- und IR-Spektren schließen, daß die Hydrierung sterisch weitgehend einheitlich verlaufen ist, zumal sich auch in den abgetrennten Fraktionen keine Anreicherung anderer Isomere feststellen ließ. Substanzen, die sich im Sättigungsgrad vom Dien unterscheiden, konnten mit den verwendeten Trennungsmethoden entfernt werden.

Abschließend wurde versucht, die vier Isomeren durch Bestrahlung mit ungefiltertem UV-Licht (Quarzlampe) ineinander umzuwandeln. Dazu ließen sich unter gewissen Vorsichtsmaßregeln die zur Aufnahme des IR-Spek-

<sup>15)</sup> J. E. Jackson, R. F. Paschke, W. Tolberg, H. M. Boyd u. D. H. Wheeler, J. Amer. Oil Chemist's Soc. **29**, 229 [1952]; W. D. Celmer u. I. A. Solomons, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1372 [1953]. <sup>16)</sup> Liebigs Ann. Chem. **342**, 190 [1905].



trums benutzten KBr-Scheiben<sup>17)</sup> der vier  $\alpha$ -Naphthylurethane verwenden; ihre IR-Absorption wurde vor der Bestrahlung und nach 2-, 5- und 25-stdg. UV-Einwirkung bestimmt. Das 2-*cis*, 4-*cis*-Hexadienol wandelte sich unter diesen Bedingungen in das 2-*trans*, 4-*trans*-Hexadienol um. Die anderen Isomeren zeigten in den IR-Spektren nur uncharakteristische Veränderungen.

Die Synthese des 2-*cis*, 4-*trans*-Hexadienols ist eine präparative Methode, die gute Ausbeuten liefert. Wollte man 2-*cis*, 4-*cis*- und 2-*trans*, 4-*cis*-Hexadienol in größerem Maßstab gewinnen, so müßte man erhebliche Mengen Ausgangsmaterial herstellen und das Halbhydrierungsprodukt im Vakuum über eine sehr wirksame Kolonne destillieren. Da hier aber, wie auch sonst häufig, zur Charakterisierung der Verbindungen und zu biologischen Versuchen nur geringe Mengen gebraucht wurden, war es zweckmäßig, Methoden zu suchen, die eine Fraktionierung mit kleinen Substanzmengen gestatten. Die angegebenen Derivate, Lösungsmittelsysteme für die Craig-Verteilung, papierchromatographischen Methoden usw. haben sich gut bewährt.

### Beschreibung der Versuche

#### Herstellung der Derivate

Zur Darstellung eines  $\alpha$ -Naphthylurethans wird 1 Mol eines Alkohols unter Stickstoff mit 2 Mol  $\alpha$ -Naphthylisocyanat in wenig Benzol oder ohne Lösungsmittel in einen Brutschrank (37°) gestellt. Nach 24 Stdn. wird der Ansatz mit tiefsiedendem Petroläther von nicht umgesetztem Isocyanat befreit und das Urethan aus Cyclohexan und Methanol umkristallisiert. Wenn das Reaktionsprodukt nicht kristallisiert, empfiehlt es sich, eine Chromatographie an  $Al_2O_3$  (Aktivität III–IV nach H. Brockmann<sup>18)</sup>) einzuschalten. Ausb. 80–90%  $\alpha$ -Naphthylurethan.

Sorbinol- $\alpha$ -naphthylurethan: Schmp. 100.5°

$C_{17}H_{17}O_2N$  (267.3) Ber. C 76.40 H 6.37 N 5.25 Gef.\*) C 76.54 H 6.49 N 5.36

Zur Darstellung von 3-Nitro-phthalsäure-halbestern-(2) wird 1 mMol eines Alkohols in 1 cm trockenem Benzol gelöst und mit 2 mMol 3-Nitro-phthalsäure-anhydrid versetzt. Man läßt den Ansatz 12 Stdn. bei 0° stehen, nimmt ihn dann in Äther auf und wäscht mit 1 *N*  $H_2SO_4$  und Wasser. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert bzw. aus Chloroform/Petroläther umgefällt. Ausb. 0.8–0.9 mMol Halbestern.

Zur Papierchromatographie der Ester wird Schleicher & Schüll-Papier 2043 b bzw. 2045 b in Analogie zu der von Meigh<sup>9)</sup> für 3,5-Dinitro-benzoesäureester angegebenen Vorschrift mit einer Lösung von Rhodamine 6 GBN 500\*\*) behandelt. Die Ester werden dann unter der Quarzlampe als dunkle Flecke auf dem gelbfluoreszierenden Untergrund sichtbar (Fluoreszenzauflösung). Es werden je 30–50  $\gamma$  der Ester aufgetragen und im System Nonan-Benzol-Eisessig (15/5/6) 4 Stdn. nach der aufsteigenden Methode entwickelt. Die  $R_F$ -Werte einiger Ester zeigt Tafel 2. Es handelt sich in jedem Fall um Mittelwerte aus mehreren Versuchen. Die Fehlerrechnung für je 15, auf S. & S. 2043 b bestimmte  $R_F$ -Werte ergab für den 3-Nitro-phthalsäure-*n*-butylester-(2)  $0.40 \pm 0.018$  und für den 3-Nitro-phthalsäure-*n*-octylester-(2)  $0.70 \pm 0.014$ .

<sup>17)</sup> U. Schiedt, Z. Naturforsch. 8b, 66 [1953].

<sup>18)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 73 [1941].

\*) Die Mikroelementaranalysen wurden von Dr. A. Schöller, Kronach/Oberfranken, ausgeführt.

\*\*) Hrn. Dr. D. F. Meigh, Ditton Laboratory, East Malling, Maidstone, Kent, danken wir für die Überlassung einer Probe des Farbstoffs.

Tafel 2.  $R_F$ -Werte einiger 3-Nitro-phthalsäure-ester-(2)

Ester von	$R_F$ auf S & S 2043 b	$R_F$ auf S & S 2045 b
Methanol .....	0.16	—
Äthanol .....	0.24	—
<i>n</i> -Propanol .....	0.32	—
<i>n</i> -Butanol .....	0.40	—
<i>n</i> -Pentanol .....	0.44	0.35
3-Methyl-butanol-(1) .....	0.44	0.34
<i>n</i> -Hexanol .....	—	0.43
<i>n</i> -Heptanol .....	0.57	0.54
<i>n</i> -Octanol .....	0.70	—
<i>n</i> -Dodecanol .....	0.80	0.75
Sorbinol .....	0.42	0.27
2.4-Hexadiinol-(1) .....	—	0.09
1-Methyl-cyclohexanol-(2) ...	0.57	0.44
1-Methyl-cyclohexanol-(3) ...	0.53	0.44
1-Methyl-cyclohexanol-(4) ...	0.57	0.43
$\beta$ -Phenyläthylalkohol .....	0.34	0.24
Cholesterin .....	0.88	—

2-*cis*,4-*trans*-Hexadienol-(1) (II):  $\delta$ -Hexenolacton wird in geringen Mengen als Nebenprodukt der Sorbinsäure-Synthese aus Crotonaldehyd und Malonsäure isoliert<sup>19</sup>) und in präparativem Maßstab durch HBr-Abspaltung aus 3.5-Dibrom-capronsäure dargestellt<sup>20</sup>). (HBr-Anlagerung an Sorbinsäure ließ sich nach R. Kuhn und D. Jerchel<sup>20</sup>) in 5 Tagen durchführen; Eisner, Elvidge und Linstead<sup>5</sup>) zitieren diese Vorschrift und geben 7 Wochen als Dauer der Reaktion an.)

Zur Darstellung des 2-*cis*,4-*trans*-Hexadienols kann man die durch Hochvakuumdestillation gereinigte *cis,trans*-Sorbinsäure in bekannter Weise mit Lithiumaluminiumhydrid reduzieren (Ausb. 85–90%), man kann aber auch direkt von dem durch Lactonspaltung erhaltenen Rohprodukt ausgehen. Die Reduktionslösung wird mit Hydrogencarbonat säurefrei gewaschen und der Alkohol durch Destillation gereinigt; Sdp.<sub>3–5</sub> 50–52°;  $\lambda_{\max} = 229.5 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 23100$ ). Sein IR-Spektrum (in  $\text{CHCl}_3$ ) zeigt die drei für konjug. *cis,trans*-Diene charakteristischen Banden bei 10.55  $\mu$ , 10.18  $\mu$  und 9.90  $\mu$ . Die letzte ist als Schulter auf der vorangehenden Bande ausgebildet.

2-*cis*,4-*trans*-Hexadienol- $\alpha$ -naphthylurethan: Schmp. 98–99.5°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$  (267.3) Ber. C 76.40 H 6.37 N 5.25 Gef. C 76.38 H 6.62 N 5.29

2-*cis*,4-*cis*-Hexadienol-(1) (III): a) 2.4-Hexadiinol (VII) wird nach der im allgemeinen Teil zitierten Vorschrift dargestellt. Die äther. Lösung des rohen Reaktionsproduktes wird 2 Stdn. mit überschüss. ammoniakalischer Silbernitratlösung auf der Maschine geschüttelt. Die im Äther verbleibenden Substanzen lassen sich durch Destillation bei  $10^{-3}$ – $5 \times 10^{-4}$  Torr weitgehend trennen. Die 2.4-Hexadiin-Fractionen werden aus Äther, die 2.4-Hexadiinol-Fractionen aus Petroläther (Sdp. 60–70°) umkristallisiert. Das 2.4-Hexadiinol kann dann durch Umfällen aus Äther-Petroläther weiter gereinigt und in Form farbloser Blättchen (Schmp. 42–44°) erhalten werden.

2.4-Hexadiinol- $\alpha$ -naphthylurethan: Schmp. 151°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$  (263.3) Ber. C 77.52 H 4.94 N 5.33 Gef. C 77.92 H 5.11 N 5.35

b) Für die katalytische Hydrierung sind als Lösungsmittel vor allem thiophenfreies Benzol und Äther geeignet. Es empfiehlt sich, die Hexadiinol-Lösung zuerst zur Entgiftung mit einer kleinen Menge Katalysator ohne Wasserstoff zu schütteln, diesen

<sup>19</sup>) R. Joly u. G. Amiard, Bull. Soc. chim. France 1947, 139.

<sup>20</sup>) Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 413 [1943].

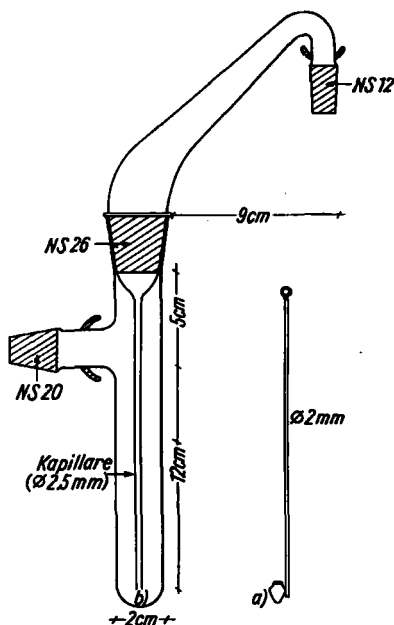
Katalysator dann abzufiltrieren und für die Hydrierung durch neuen zu ersetzen. 1.1 g Hexadiinol wird in 10 ccm Äther mit 250 mg Katalysator nach Lindlar bis zur Aufnahme der ber. Wasserstoffmenge hydriert. — Man trocknet die Lösung mit Natriumsulfat und dampft den Äther vorsichtig ab. 300 mg des Halbhhydrierungsproduktes werden in das  $\alpha$ -Naphthylurethan und 800 mg in den 3-Nitro-phthalsäure-halbester übergeführt.

c) Aus dem Urethangemisch werden etwa 300 mg eines Kristallisats vom Schmp. 40 bis 50° abgetrennt, die einer 48fachen Craig-Verteilung im System *n*-Heptan-Methylbutyläther-Formamid-Nitromethan (3/6/4/4) unterworfen werden. Es wurde in der 24stufigen Apparatur nach E. Hecker<sup>21</sup>) mit 3 ccm Unterphase und 4 ccm Oberphase nach dem Prinzip der einphasigen Entnahme gearbeitet. Das Formamid muß man vor dem Eindampfen der Fraktionen durch Schütteln mit Wasser entfernen. 130 mg aus den Maximumsfraktionen werden dann 48fach im System Di-*n*-butyläther/Nitromethan (3/2) verteilt und ergeben 61 mg eines schon weitgehend einheitlichen Urethans. Dieses wird nochmals in gleicher Weise verteilt, wobei 29 mg 2-*cis*,4-*cis*-Hexadienol- $\alpha$ -naphthylurethan (Schmp. 89–90°) gewonnen werden. Misch-Schmelzpunkte und IR-Spektrum s. oben.

$C_{17}H_{17}O_2N$  (267.3) Ber. C 76.40 H 6.37 N 5.25 Gef. C 76.02 H 6.53 N 5.56

d) Das Gemisch der 3-Nitro-phthalsäure-halbesters wird nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol im System *n*-Heptan-Di-*n*-butyläther/Nitromethan (2/13/10) 48fach mit je 10 cm Unterphase und 15 cm Oberphase verteilt. Beim Eindampfen muß für Feuchtigkeitsausschluß gesorgt werden, da sonst leicht Verseifung eintritt. 400 mg aus den Maximumfraktionen dieser Verteilung werden dann in gleicher Weise 48fach im System Cyclohexan-Benzol/Methanol-Wasser (10/5/6/8) verteilt. Die Konzentrationsabhängigkeit des Verteilungskoeffizienten in diesem System verringert die Trennwirkung nur geringfügig. Es lassen sich 123 mg 2-*cis*,4-*cis*-Hexadienol-3-nitro-phthalsäure-halbesters in Form weißer Nadeln vom Schmp. und  $R_F$ -Wert des Sorbinol-3-nitro-phthalsäure-halbesters gewinnen (Schmp. 120–121°;  $R_F$ -Wert 0.26); der Misch-Schmp. mit diesem Ester zeigt eine Depression auf 101–107°. Im IR-Spektrum treten, wie bei den anderen konjugierten *cis*-*cis*-Dienen, zwischen 9.5  $\mu$  und 10.5  $\mu$  keine intensiven Banden auf.

Abbildung 7. Destillationsvorlage für kleine Mengen flüchtiger Substanzen

<sup>21)</sup> Chemie-Ing.-Techn. **25**, 505 [1953].

**Abbild. 7. Destillationsvorlage für kleine Mengen flüchtiger Substanzen**

Hexen-(2)-in-(4)-ol-(1) (XII): In eine Natriumamid-Suspension<sup>22)</sup> aus 11.5 g Natrium in 500 ccm flüssigem Ammoniak werden unter Rühren 20 g Allylen\*) eingeleitet und anschließend langsam 46 g Epichlorhydrin zugegeben. Der Ansatz wird unter Stickstoff gehalten. Nach 15 Stdn. gibt man 30 g Ammoniumchlorid zu, dampft das Ammoniak ab und extrahiert den Rückstand mit Äther. Die Ätherlösung wird mit ammoniakalischer Silbernitrat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch mehrfache Destillation läßt sich eine Fraktion vom Sdp.<sub>3-5</sub> 55–62° als UV-spektroskopisch weitgehend reines Hexeninol gewinnen; Ausb. 9.5 g (19% d. Th.) ( $\lambda_{\max} = 226 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 13400$ , Inflexion 334  $\text{m}\mu$ ,  $\epsilon = 11600$ ). Eine Probe davon wird über den 3-Nitro-phthalester (Schmp. 154–155°) gereinigt (S. 1195); man erhält ein farbloses, sorbinolähnlich riechendes Öl ( $\lambda_{\max} = 226 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 14150$ , Inflexion 334  $\text{m}\mu$ ,  $\epsilon = 11800$ ). Im IR-Spektrum (in Kohlenstofftetrachlorid) liegt die OH-Valenzschwingung bei 3.05  $\mu$ , die C: C-Valenzschwingung bei 4.50  $\mu$  und die C: C-Deformationsschwingung bei 6.15  $\mu$ .

Hexen-(2)-in-(4)-ol-(1)- $\alpha$ -naphthylurethan: Schmp. 126–127°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$  (265.3) Ber. C 76.98 H 5.65 N 5.28 Gef. C 77.12 H 5.74 N 5.53

2-*trans*,4-*cis*-Hexadienol-(1) (IV): Analog zur Darstellung des 2-*cis*,4-*cis*-Hexadienols wird Hexeninol bis zur Dienstufe hydriert und das Hydrierungsprodukt in das  $\alpha$ -Naphthylurethan und den 3-Nitro-phthalester übergeführt, die durch Umkristallisation und Craig-Verteilung gereinigt werden. Es wird ein  $\alpha$ -Naphthylurethan vom Schmp. 99–101° erhalten. IR-Spektrum und Misch-Schmp. s. oben.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$  (267.3) Ber. C 76.40 H 6.37 N 5.25 Gef. C 76.37 H 6.42 N 5.32

Beim 3-Nitro-phthalsäure-halbester wird der Schmp. 117–118° erreicht; in Misch-Schmelzpunkten mit den anderen Isomeren tritt Depression ein. Die wie bei 2-*cis*,4-*cis*-Hexadienol durchgeführte Verseifung und Destillation führte auch hier zu einem farblosen, sorbinolähnlich riechenden Öl ( $\lambda_{\max} = 229.5 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 21450$ .) Das IR-Spektrum (in Kohlenstofftetrachlorid) zeigt die drei für konjugierte *cis,trans*-Diene charakteristischen Banden bei 10.65  $\mu$ , 10.25  $\mu$  und 10.05  $\mu$ . Die letzte ist als Schulter auf der vorangehenden Bande ausgebildet.

1.4-Diphenyl-butadien: 1.4-Diphenyl-diacetylen wurde unter den beim Hexadiinol angewandten Bedingungen hydriert und das Halbhydrierungsprodukt ähnlich wie bei E. Ott und R. Schröter<sup>23)</sup> durch Kristallisation und vor allem durch Chromatographie an Aluminiumoxyd (Aktivität I nach Brockmann<sup>18)</sup>) aufgearbeitet. Es wurden 29% *cis,cis*-, 20% *cis,trans*- und kein *trans,trans*-Diphenylbutadien gefunden, ferner je 12.5% unhydriertes und überhydriertes Produkt. Bei Verwendung des sehr aktiven 5-proz. Palladium-Calciumcarbonats nach Paal verschiebt sich das Isomerenverhältnis zugunsten des energiereichsten Isomeren: 9% *cis,cis*-, 42% *cis,trans*- und kein *trans,trans*-Diphenylbutadien.

<sup>22)</sup> T. H. Vaughn, R. R. Vogt u. J. A. Nieuwland, J. Amer. chem. Soc. 56, 2120 [1934].

\*) Hrn. Dr. W. Franke, Chemische Werke Hüls A.G., Marl, danken wir für die Überlassung einer Probe Allylen-kupfer.

<sup>23)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 624 [1927].