

IV. Angaben zu den Versuchsansätzen

1. Substrate: Kreatinphosphorsäure als $C_4H_5O_5N_3PCa \cdot 4H_2O$ (321.1), Sigma Chemical Company, St. Louis, Missouri, U.S.A. – Argininphosphorsäure als Calciumsalz; aus Arginin, analog der Kreatinphosphorsäure-Darstellung von K. Zeile und G. Fawaz²⁾, durch Phosphorylierung mittels $POCl_3$ in 17 *n* NaOH hergestellt. P-Gehalt des Präparates = 10.16%. – Guanidinphosphorsäure als $CH_5O_3N_3PCa$ (177.1), Darstellung nach G. Fawaz und K. Zeile³⁾. – Phosphorsäurediamid $H_5O_2N_2P$ (96.0), Darstellung nach H. N. Stokes²⁰⁾.

2. Metallsalze: $Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ p. a. Merck (List. Nr. 2271); $Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$ p. a. Merck (List. Nr. 2274); $La(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ p. a. Merck (List. Nr. 5326); $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ p. a. Merck (List. Nr. 3943); $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ Merck (List. Nr. 1084); $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ p. a. Merck (List. Nr. 8883); $MnSO_4 \cdot 4H_2O$ p. a. Merck (List. Nr. 5964); $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ p. a. Merck (List. Nr. 5833).

3. Versuchsansatz: nach den Angaben unserer X. Mitteilung¹⁷⁾.

4. Bestimmung des anorganischen Phosphats: Das bei der Spaltung von Arginin- und Guanidinphosphorsäure anfallende anorganische Phosphat bestimmten wir nach den Angaben unserer IX. Mitteilung¹⁶⁾. Das aus der Kreatinphosphorsäure und dem Phosphorsäurediamid abgespaltene Phosphat wurde wegen der großen Säurelabilität dieser Substrate auf nachstehende Weise ermittelt: In einem 25-cm-Meßkolben wurden 1 cm 0.125 *n* H_2SO_4 , 1 cm 2.5-proz. Ammoniummolybdatlösung, 2–4 cm des zu untersuchenden Reaktionsgemisches sowie 1 cm 2.5-proz. Ascorbinsäurelösung (Ascorbinsäure „Merck“ (List. Nr. 500074)) zusammengegeben und das Gemisch sofort mit Natriumhydrogenphthalat-NaOH-Puffer p_H 5 auf 25 cm aufgefüllt. – Die Entwicklung erfolgte 10 Min. bei 37° und 5 Min. bei 20°. Daran schloß sich dann die Kolorimetrierung der Lösung an. – Das erwähnte Puffergemisch entspricht demjenigen nach W. M. Clark und H. A. Lubs²¹⁾, wobei wir das bei diesen Pufferlösungen verwendete Kaliumsalz zur Vermeidung der Bildung des schwerlöslichen Doppelsalzes $La_2(SO_4)_3 \cdot 3K_2SO_4$ durch Natriumsalz ersetzen.

264. Hans Herloff Inhoffen, Klaus Brückner und Hans-Jürgen Hess: Studien in der Vitamin D-Reihe XIII¹⁾: Bildung einer strukturierten Vitamin D-Verbindung

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig]
(Eingegangen am 1. September 1955)

Mit Hilfe der Wittig-Reaktion wird ein Methylencyclohexan-Derivat hergestellt und dessen Bromid über das Ylid mit dem C_{21} -Abbaualdehyd des Vitamins D_2 umgesetzt. Da wiederum die allyltautomere Form in Reaktion tritt, wird die Methylengruppe in die Bildung einer Drei-Kohlenstoffkette einbezogen.

In unserer XI. Mitteilung²⁾ berichteten wir u. a. von einem Versuch zur Darstellung eines Vitamin D-Modelltrien mit Hilfe der Wittig-Reaktion³⁾, ausgehend von 1-Brom-2-methylen-cyclohexan und Cyclohexylden-acetaldehyd.

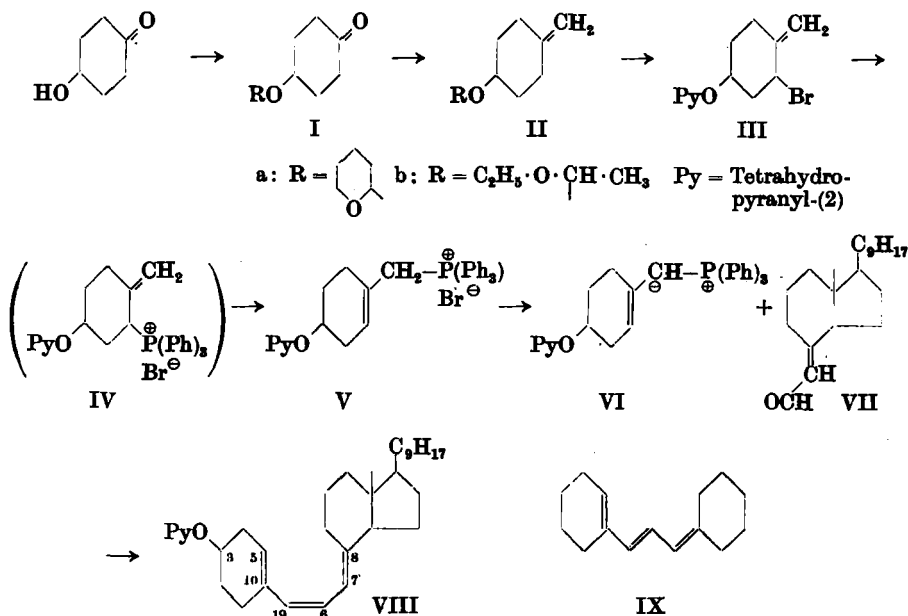
²⁰⁾ Amer. chem. J. 16, 154 [1894].

²¹⁾ J. biol. Chemistry 25, 479 [1916]; siehe auch: M. Steiner in: E. Bamann u. K. Myrback: Die Methoden der Fermentforschung, Georg Thieme Verlag, Leipzig 1941; Academic Press Inc., New York 1945, S. 782.

¹⁾ XII. Mittel.: H. H. Inhoffen, K. Brückner, K. Irmscher u. G. Quinkert, Chem. Ber. 88, 1424 [1955].

²⁾ H. H. Inhoffen, K. Brückner, G. F. Domagk u. H.-M. Erdmann, Chem. Ber. 88, 1415 [1955]. ³⁾ G. Wittig u. H. Schöllkopf, Chem. Ber. 87, 1318 [1954].

Wir haben diesen Syntheseweg gleichzeitig mit dem Abbaualdehyd des Vitamins D₂ (VII) und einem Ring A durchgeführt, der zusätzlich die notwendige Sauerstofffunktion enthielt. Die Reaktionen verliefen gemäß folgendem Schema:



Im 4-Oxy-cyclohexanon-(1)⁴⁾ wurde die Oxygruppe durch Addition von Dihydropyran bzw. Äthylvinyläther acetalartig geschützt (I). Beide Stoffe (Ia und Ib) ließen sich nach der Methode von Wittig mit guter Ausbeute in die Methylenverbindungen II überführen. Von diesen wurde IIa nach Ziegler mit Bromsuccinimid in Allylstellung bromiert; das Bromid III mußte jedoch als Rohprodukt weiterverarbeitet werden, da bei der Destillation stets Zersetzung eintrat. Das aus III erhaltene Phosphoniumbromid besaß nicht die gewünschte Konstitution IV, vielmehr war durch Allylumlagerung während der Salzbildung V entstanden. Den Beweis dafür erbrachte sowohl die Ozonisation dieses Phosphoniumsalzes, die im Gegensatz zur Ozonisation des Bromids III keinen Formaldehyd lieferte, als auch die Umsetzung des Ylids (VI) mit dem C₂₁-Abbaualdehyd des Vitamins D₂ (VII).

Das Reaktionsprodukt (VIII) ließ sich aus dem entstandenen Gemisch durch Digerieren mit Petroläther in geringer Ausbeute kristallin abtrennen und zeigte ein UV-Spektrum mit 3 Maxima von extrem hoher Intensität: λ_{max} 268.5 μ , $\epsilon = 41180$; 279 μ , $\epsilon = 54700$; 291 μ , $\epsilon = 40200$. Die Lage der Absorption deckt sich mit keiner der bisher bekannten Vitamin D-Isomeren, entspricht aber sehr gut dem 4fach substituierten „all“-trans-Dien IX²⁾. In Übereinstimmung damit steht das IR-Spektrum der Substanz VIII. Es

⁴⁾ J. B. Aldersley, G. N. Burkhardt, A. E. Gillam u. N. C. Hindley, J. chem. Soc. [London] 1940, 10.

besitzt einmal die gleiche Bande der di-sekundären *trans*-Doppelbindung innerhalb des Triensystems bei 963 cm^{-1} wie das in unserer XI. Mitteil. beschriebene Modell IX. Die Bande der *trans*-Doppelbindung in der Seitenkette ist von etwas geringerer Intensität und daher nur als Schulter ausgebildet. Zum anderen beweist das Fehlen einer Bande bei ungefähr 890 cm^{-1} die Abwesenheit der Methylengruppe. Damit scheint uns die Konstitution des neuen Stoffes hinreichend im Sinne der Formel VIII gesichert.

Beschreibung der Versuche⁵⁾

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert; die Mikroanalysen wurden von Hrn. Dr.-Ing. A. Schoeller, Kronach, und Hrn. Dr. F. Pascher, Bonn, ausgeführt. Die UV-Spektren wurden in Spektrophotometern von Beckman und Unicam, die IR-Spektren im Leit-Spektrograph gemessen; als Lösungsmittel für die UV-Spektren wurde Äther verwendet.

4-[Tetrahydropyranyl-(2)-oxy]-cyclohexanon-(1) (Ia): 44 g 4-Oxy-cyclohexanon-(1) wurden mit 44 g Dihydropyran und einem Tropfen Phosphoroxychlorid versetzt. Nach einigen Minuten setzte unter erheblicher Wärmetönung die Reaktion ein, wobei für kurze Zeit mit Wasser gekühlt wurde. Nach 12stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde dann das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen, mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet. Bei anschließender Destillation i. Vak. über eine kleine Vigreux-Kolonne ging das Produkt bei $\text{Sdp}_{0.75}\text{ }100$ bis 102° über. Ausb. 60 g.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (198.2) Ber. C 66.38 H 9.11 Gef. C 66.63 H 9.14

Acetaldehyd-äthyl-[4-oxo-cyclohexyl-(1)]-acetal (Ib): 15 g 4-Oxy-cyclohexanon-(1) wurden mit 15 g Äthylvinyläther im Bombenrohr 12 Stdn. auf 120° erhitzt, das Reaktionsgemisch danach in 100 ccm Äther aufgenommen und mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, um nicht umgesetztes Oxyketon zu entfernen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde i. Vak. destilliert; das Produkt ging bei $\text{Sdp}_{0.005}\text{ }66\text{--}67^\circ$ über; Ausb. 12 g.

4-Methylen-cyclohexanol-(1)-tetrahydropyranyläther (IIa): Aus 72.8 g Methyl-triphenyl-phosphoniumbromid wurde in der üblichen Weise mit Lithiumphenyl in 250 ccm absol. Äther das Ylid hergestellt. Dazu wurden 40.38 g Ia in 150 ccm Äther gegeben, das Gemisch 1 Stde. bei Raumtemperatur und danach 2 Stdn. bei 65° gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Äther nachgewaschen, die äther. Lösung mit Wasser ausgewaschen und aufgearbeitet, schließlich der Rückstand über eine Vigreux-Kolonne destilliert. Bei $\text{Sdp}_{0.16}\text{ }79\text{--}80^\circ$ gingen 23 g IIa über.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (196.2) Ber. C 73.43 H 10.27 Gef. C 73.82 H 9.95

Acetaldehyd-äthyl-[4-methylen-cyclohexyl-(1)]-acetal (IIb): 27.1 g staubfeines Methyl-triphenyl-phosphoniumbromid wurden zu einer Lösung von 0.1 Mol Lithiumphenyl in 100 ccm Äther gegeben. Nach 2stdg. Rühren bei Zimmertemperatur wurde die Lösung im Eisbad abgekühlt und eine ebenfalls gekühlte Lösung von 20 g Ib in 150 ccm absol. Äther zugegeben. Anschließend wurde 2 Stdn. bei Raumtemperatur, danach 3 Stdn. bei 65° gerührt, die äther. Lösung abfiltriert und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand destillierte bei $\text{Sdp}_{0.08}\text{ }41\text{--}42^\circ$; Ausb. 7 g.

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (184.3) Ber. C 71.68 H 10.94 Gef. C 71.49 H 11.09

3-Brom-4-methylen-cyclohexanol-(1)-tetrahydropyranyläther (III): 10 g IIa wurden in 60 ccm Tetrachlorkohlenstoff mit 9.07 g Bromsuccinimid und einigen Kristallen Benzoylperoxyd versetzt, das Reaktionsgemisch mit einer 500-Watt-Lampe bestrahlt und nach Anspringen der Reaktion $\frac{1}{2}$ Stde. am Sieden gehalten. Nun wurde vom Succinimid abfiltriert, der Tetrachlorkohlenstoff i. Vak. unter Stickstoff entfernt und das Rohprodukt undestilliert weiterverarbeitet; Ausb. 14.3 g.

⁵⁾ Die Verbindungen Ib und IIb wurden von Hrn. cand. chem. H.-M. Erdmann dargestellt.

Ozonisation: 740 mg III wurden in 20 ccm Eisessig bei 0° mit 10% Überschuß Ozon behandelt, das Reaktionsgemisch danach unter Kühlung mit einer Spatelspitze Zink geschüttelt, die Lösung vom Zink abfiltriert und mit Wasserdampf destilliert. In einer eisgekühlten Vorlage wurden etwa 750 ccm Destillat gesammelt, diese zuerst mit Natronlauge, dann mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit 30 ccm einer 5-proz. äthanol. Dimedonlösung versetzt. Über Nacht schieden sich 217 mg (27.6%) schön kristallisierender Nadeln der Formaldehyd-Dimedon-Verbindung ab; Schmp. 190°.

Phosphoniumsalz (V): 7.4 g III wurden mit 8.8 g Triphenylphosphin in 80 ccm Benzol versetzt und 2 Tage stehengelassen. Das ausgeschiedene, noch teilweise ölige Salz wurde mit Äther angerieben und aus Essigester-Methanol mehrere Male umkristallisiert; 5.7 g; Schmp. 250–251°.

Bei Ozonisation des Salzes unter den gleichen Bedingungen wie oben konnte kein Formaldehyd nachgewiesen werden.

Verbindung VIII: 1.78 g V wurden in 30 ccm absol. Äther unter Stickstoff mit 3.3 mMol Lithiumphenyl in 4 ccm Äther versetzt. Nach 17 stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde 1 g C₂₁-Abbaualdehyd (VII) zugegeben, wobei sich die tiefrote Lösung aufhellte. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt, dann in einer Druckflasche 3 Stdn. auf 65° erhitzt, vom Niederschlag abgesaugt und wie üblich aufgearbeitet. Aus dem zurückbleibenden Öl schieden sich bei Zugabe von Petroläther weiße feine Nadelchen ab, VIII, deren Schmp. nach einmaligem Umkristallisieren aus Petroläther bei 154–155° lag. Aus dem öligen Rückstand ließ sich trotz Chromatographie kein weiteres Kristalliat gewinnen.

λ_{\max} 268.5 m μ , ϵ = 41 180; 279 m μ , ϵ = 54 700; 291 m μ , ϵ = 40 200.

C₃₃H₅₂O₂ (480.8) Ber. C 82.43 H 10.90 Gef. C 82.75 H 11.16

265. Roland Mayer: Synthesen mit Dicarbonsäuren, XIII. Mitteil.¹⁾: Aldehydkondensationen an Cyclopentanon

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Leipzig]

(Eingegangen am 30. August 1955)

Es werden die präparative Darstellung der Benzal-, Cinnamal- und Äthanal-Verbindungen des Cyclopentanons und deren präparative Reduktion beschrieben.

Ketone mit nachbarständiger freier Methylengruppe sind als Benzalverbindungen charakterisier- und quantitativ bestimmbar. Nach D. Vorländer und K. Hobohm²⁾ reagiert Cyclopentanon mit Benzaldehyd vor allem zum Dibenzal-cyclopentanon (II) und nur untergeordnet zur Monobenzal-Verbindung (I).

Diese vorrangige Bildung der Dibenzal-Verbindung ist allgemein Ketonen mit zwei benachbarten freien Methylengruppen eigen. Durch Anwendung eines 6fachen Cyclopentanon-Überschusses in einer nach dem Verdünnungsprinzip arbeitenden Apparatur gelang uns die präparative Darstellung des Monobenzal-cyclopentanons (I), das mittels Benzaldehyds in Dibenzal-cyclopentanon (II) überzuführen ist. In umfangreichen Arbeiten haben sich vor allem R. Cornubert und Mitarbb.³⁾ mit der Stereochemie dieser Cyclan-Derivate beschäftigt⁴⁾. Uns interessierte ihre etwaige präparative Verwertung.

¹⁾ XII. Mitteil.: H. Dorn u. W. Treibs, Chem. Ber. 88, 834 [1955].

²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 1836 [1896].

³⁾ U. a. Bull. Soc. chim. France, Mém. [5] 5, 509 [1938].

⁴⁾ Vergl. H.-W. Wanzlick, Angew. Chem. 64, 619 [1952]; Chem. Ber. 86, 41 [1953]; 87, 475 [1954].