

4. Wenn wir von Ca zu Sr und Ba übergehen, fallen die Bildungskonstanten der Komplexe stetig. Mg steht in der Reihe bald vor und bald nach dem Ca. Für den Fall des Komplexions MeY^{-2} ist bei den Substanzen $n = 2$ und $n = 3$ die Stabilität des Mg-Komplexes kleiner und bei den Substanzen $n = 4$ und $n = 5$ grösser als diejenige des Ca-Komplexes. Diese Tatsache lässt sich im Verein mit andern Befunden dadurch erklären, dass man annimmt, dass der kleinere Ionenradius des Mg einer zu starken Häufung von Carboxylatgruppen als Liganden hinderlich ist. Deshalb bevorzugt das Mg eine offene Struktur des Ions MeY^{-2} und die übrigen Erdalkalien eine geschlossene Struktur mit einem Chelatring zwischen den beiden N-Atomen.

5. Alle Komplexbildungskonstanten werden durch Zusatz von Fremdelektrolyt stark erniedrigt und durch Zusatz von Alkohol stark erhöht. Die Aciditätskonstanten verhalten sich umgekehrt.

Das verwendete Potentiometer und der Durchlaufthermostat sind mit Hilfe von Mitteln aus der *Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich* angeschafft worden.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

141. Axerophthen, der dem Vitamin A zu Grunde liegende Kohlenwasserstoff

von P. Karrer und J. Benz.

(16. III. 48.)

Nachdem sich erwiesen hatte, dass die Vitamin A-Säure¹⁾²⁾ im Tierversuch Vitamin A-Wirkung besitzt, war es von Interesse, festzustellen, ob auch andere Derivate des Axerophthols biologisch aktiv sind. Zu diesem Zweck haben wir den Kohlenwasserstoff IV synthetisiert, der sich vom Vitamin A durch Ersatz des Hydroxyls durch Wasserstoff ableitet. Wir nennen ihn Axerophthen.

Die Synthese liess sich auf folgende Weise durchführen: wir liessen auf [4-Methyl-6-[1',1',3'-trimethyl-c-hexen-(2')-yl-(2')]-hexatrien-(1,3,5-yl]-methyl-keton (I), dessen Darstellung wir früher beschrieben haben²⁾, Lithium-äthyl einwirken. Für letzteres haben H. Gilman, F. W. Moore und O. Baine³⁾ eine Herstellungsmethode angegeben, die wir abänderten. Als Reaktionsprodukt bildete sich eine Mischung, bestehend aus dem tertiären Alkohol III, [4-Methyl-

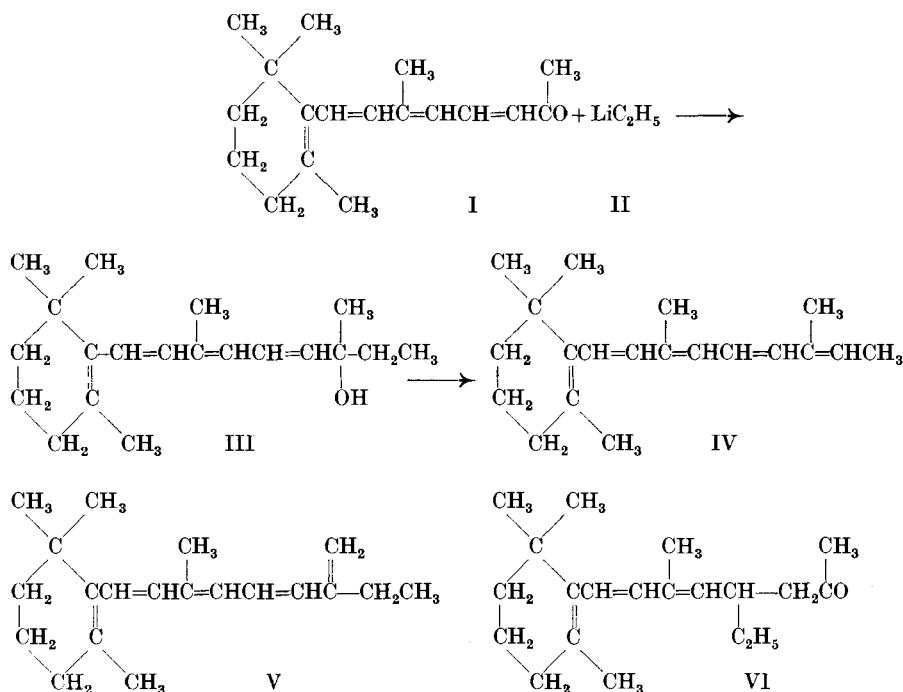
¹⁾ D. A. Dorp und J. Brem, Nature **157**, 190 (1946).

²⁾ P. Karrer, E. Jucker und E. Schick, Helv. **29**, 704 (1946).

³⁾ Am. Soc. **63**, 2479 (1941).

6-[1',1',3'-trimethyl-c-hexen-(2')-yl-(2')]-hexatrien-(1,3,5)-yl]-methyläthyl-carbinol, und einem Keton, das offenbar durch Anlagerung von C_2H_5Li an eine Kohlenstoffdoppelbindung des Ketons I entstanden ist und vielleicht der Struktur VI entspricht. Wir haben es nicht näher untersucht.

Der tertiäre Alkohol III und das Keton VI wurden durch Girard-Reagens getrennt und aus ersterem mittels wasserfreier Oxalsäure Wasser abgespalten. Das so gewonnene Reaktionsprodukt war nicht einheitlich, liess sich aber durch Chromatographie an Aluminiumoxyd leicht in einen fester haftenden Anteil und eine Fraktion, die leicht die Adsorptionssäule durchlief, trennen. Die letztere Fraktion erwies sich als der Kohlenwasserstoff IV, das Axerophthen. Seine letzte Reinigung erfolgte durch Molekularvakuum-Destillation.



Es ist nicht ausgeschlossen, dass Axerophthen eine Mischung der beiden Isomeren IV und V darstellt, wie man sie bei Terpen-Kohlenwasserstoffen oft antrifft.

Axerophthen ist bei Zimmertemperatur eine hellgelbe, ölige Flüssigkeit, die bei der Molekulardestillation, d. h. im Kathodenstrahlvakuum, bei etwa 90° überdestilliert. Das Absorptionspektrum in Alkohol zeigt drei Maxima bei 331, 346 und 364 m $μ$ (Fig. 1). Mit Antimontrichlorid-Chloroformlösung gibt die Verbindung eine tief-violettblaue Färbung; diese Lösung lässt im Spektroskop zwei Ab-

sorptionsbanden erkennen, eine sehr starke, breite mit Absorptionsmaximum bei ca. $577 \text{ m}\mu$ und eine viel schwächere bei $474 \text{ m}\mu$.

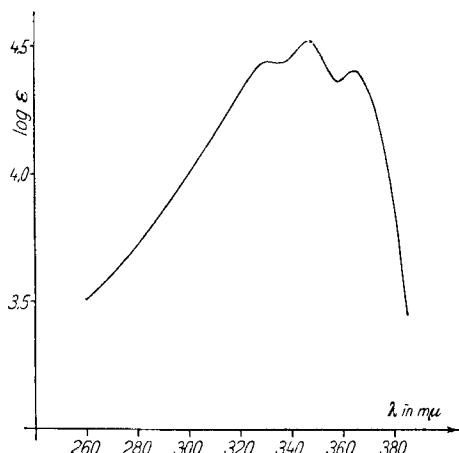
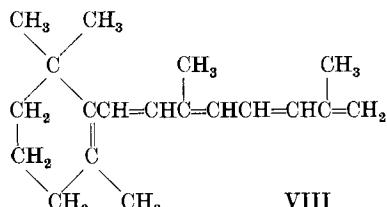
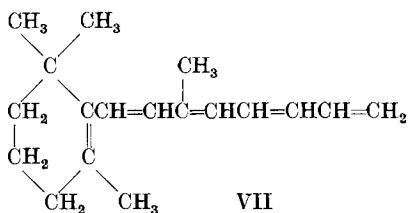


Fig. 1.
Absorptionsspektrum des Axerophthens.

Axerophthen ist sehr leicht veränderlich. So oft wir es an Aluminiumoxyd chromatographierten, so oft trennte sich am oberen Ende der Säule wieder eine fest haftende, orangefarbene Zone ab, ein Zeichen, dass sich ein Teil der Verbindung von neuem verändert hatte. In dieser Unbeständigkeit erinnert Axerophthen an einen anderen, ähnlich gebauten, stark ungesättigten Kohlenwasserstoff, das Anhydrovitamin A, das sich nach *E. M. Shantz, J. D. Cawley* und *N. D. Embree*¹⁾ analog verhält.

*E. Shantz*²⁾ hat vor einiger Zeit auf anderem Weg zwei Kohlenwasserstoffe synthetisiert, die als niederer Homologe unseres Axerophthens aufgefasst werden können, die Verbindungen VII und VIII.



Sie enthalten ein bzw. zwei C-Atome weniger als Axerophthen. In ihrem spektralen Verhalten stimmen sie mit letzterem weitgehend überein. Keiner dieser beiden Kohlenwasserstoffe besass Vitamin A-Wirkung.

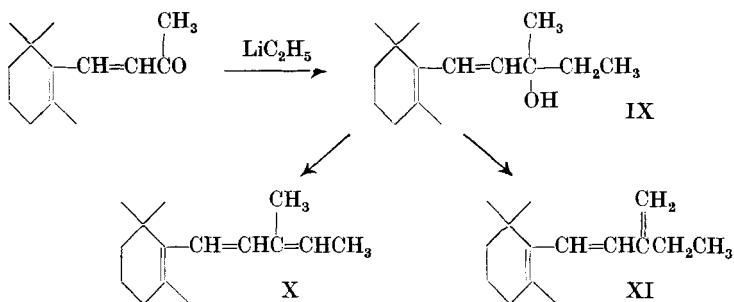
¹⁾ Am. Soc. **65**, 903 (1943).

²⁾ Am. Soc. **68**, 2553 (1946).

Im Gegensatz dazu ist nach Versuchen von Hrn. Prof. *H. von Euler* (Stockholm) Axerophthen ein Kohlenwasserstoff mit Vitamin A-Wirkung. Über diese seine biologische Wirksamkeit soll in einer späteren Abhandlung Genaueres mitgeteilt werden.

Für Vitamin A-Wirkung sind somit sämtliche 20 C-Atome in ihrer bekannten Anordnung notwendig. Dagegen scheint es von sekundärer Bedeutung zu sein, ob das endständige, zwanzigste C-Atom eine Hydroxylgruppe (Vitamin A), eine Äthergruppe (Vitamin A-Methyläther) oder ausschliesslich H-Atome (Aixerophthen) trägt, oder ob es Bestandteil der Carboxylgruppe (Vitamin A-Säure) ist.

Bevor wir an die Synthese des Axerophthen herantraten, wollten wir an einem einfacher gebauten, ähnlichen Kohlenwasserstoff die notwendigen Erfahrungen sammeln. Daher stellten wir uns aus β -Jonen mittels Lithium-äthyl das Carbinol IX (β -[1',1',3'-Trimethyl-c-hexen-(2')-yl-(2')]-vinyl-methyl-äthyl-carbinol) her und führten dieses mittels wasserfreier Oxalsäure in das β -Jonylidene-äthan über, für welches wiederum die beiden isomeren Formeln X und XI in Betracht zu ziehen sind.



β -Jonylidene-äthan ist ein schwach gelbliches, leicht bewegliches Öl, das bei $282 \text{ m}\mu$ ein Absorptionsmaximum besitzt (siehe Fig. 2).

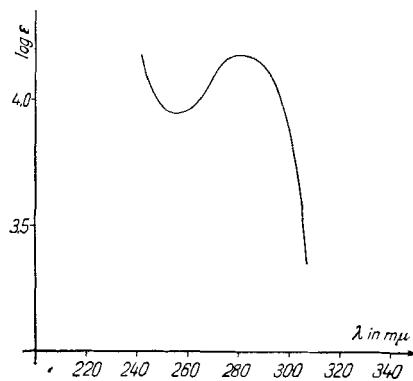


Fig. 2.
Absorptionsspektrum des β -Jonylidene-äthans.

Bei der Hydrierung nahm es 3 Mol H₂ auf. Wird es in eine Lösung von SbCl₃ in Chloroform eingetragen, so färbt sich diese schwach gelb.

Experimenteller Teil.

Darstellung einer ätherischen Lösung von Lithium-äthyl¹⁾.

In einem 500 cm³-Dreihalskolben, der mit Rückflusskühler, Tropftrichter, Gasleitungsröhrchen und Rührer versehen ist, wird die Luft durch trockenen Stickstoff verdrängt. Sodann werden 6,0 g Lithium in Stücken von der Grösse eines Stecknadelkopfes und 100 cm³ absoluter Äther in den Kolben gegeben. (Eine möglichst weitgehende Zerkleinerung des verwendeten Lithiums ist von ausschlaggebender Bedeutung für die Ausbeute an Lithiumäthyl.) Durch den Tropftrichter lässt man nun eine Lösung von 47,0 g getrocknetem und frisch destilliertem Äthylbromid in 100 cm³ absolutem Äther so rasch zulaufen, dass der Äther immer gerade siedet. Die Reaktion beginnt in der Regel sofort, andernfalls wird sie durch kurzes Erwärmen eingeleitet. Ein grosser Teil des entstandenen Lithium-äthyls wird im Sinne einer *Wurtz'schen* Reaktion in Butan übergeführt. Die Geschwindigkeit des während der Reaktion aus der Apparatur austretenden Butans wird verfolgt und durch langsames Zutropfen des Bromids auf einem Minimum gehalten. Nachdem alles Bromid zugegeben ist (was ca. 1½ Stunden benötigt), wird die Lösung mit Stickstoff durch Glaswolle in ein kalibriertes Reaktionsgefäß gepresst, das vorher mit trockenem Stickstoff gefüllt worden war. Als Reaktionsgefäß wird ein 750 cm³-Dreihalskolben verwendet, der ebenfalls mit Rührer, Rückflusskühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsröhrchen versehen ist. Der Totalbetrag an Lithium-äthyl wird durch Messung des Volumens der Lösung und Bestimmung des Lithium-äthylgehaltes von 2 cm³ dieser Lösung ermittelt. Diese werden in Wasser gegeben und das entstandene Lithiumhydroxyd mit 0,1-n. Salzsäure titriert. Die Ausbeute an Lithium-äthyl beträgt ca. 20%. Die ätherische Lithium-äthyl-Lösung wird unmittelbar nach ihrer Herstellung für den Umsatz mit dem Keton verwendet.

Anmerkung: Die Gehaltsbestimmung der Lithiumverbindung durch Säuretitration ist ungenau, weil das Lithium-äthyl den Äther unter Bildung von Lithiumalkoholat zersetzt²⁾.

Umsatz des Lithium-äthyls mit β-Jonon.

Zu der oben erwähnten ätherischen Lösung von Lithium-äthyl wird unter Röhren eine Lösung von 7,0 g β-Jonon in 20 cm³ absolutem Äther langsam zugetropft. Nachdem die Reaktionsmischung noch 2 Stunden zum Sieden erhitzt worden war, ist immer noch ein Überschuss an Lithium-äthyl vorhanden, was durch die positive Farbreaktion für metallorganische Verbindungen³⁾ gezeigt wird. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird nun vorsichtig auf Eiswasser gegossen, der Ätherauszug neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels bleiben 7,2 g eines orange-roten Öls zurück, das man nach dem Trocknen im Hochvakuum einer Trennung mit *Girard-Reagens*⁴⁾ unterwirft:

Das Rohprodukt wird in 100 cm³ absolutem Äthanol gelöst, dem man 10,0 g Eisessig zufügt. Nach Zugabe von 7,0 g *Girard-Reagens P* wird die Flüssigkeit während einer Stunde am Rückfluss gekocht und die erkaltete Lösung in 800 cm³ Eiswasser gegossen, in welchem 6,0 g Natronlauge gelöst sind. Nun extrahiert man mehrmals mit Äther; nach der üblichen Aufarbeitung der vereinigten Ätherauszüge erhält man 5,5 g Nichtketonfraktion.

¹⁾ *H. Gilman, F. W. Moore und O. Baine*, Am. Soc. **63**, 2479 (1941), erwähnen kurz eine Herstellung von Lithiumäthyl in Petroläther, die mit 50% Ausbeute verlief.

²⁾ *Gilman* und Mitarbeiter, Am. Soc. **57**, 1061 (1935); *Schlenk jun.*, Diss. Techn. Hochschule Berlin (1929), S. 19, 43.

³⁾ *Gilman* und *Schulze*, Am. Soc. **47**, 2002 (1925).

⁴⁾ *Girard* und *Sandulesco*, Helv. **19**, 1095 (1936).

Zur wässrigen Lösung gibt man 80 cm³ konzentrierte Salzsäure und lässt über Nacht stehen. Durch Ausäthern und Aufarbeiten der Ätherauszüge erhält man 1,1 g Ketonfraktion, die nicht näher untersucht wurde. Nach dem Geruch zu urteilen, enthält sie beträchtliche Mengen β -Jonon.

Die Nichtketonfraktion wird nochmals in analoger Weise mit *Girard*-Reagens P behandelt, wodurch sich nochmals 0,3 g Ketonfraktion abtrennen lassen.

Die Nichtketonfraktion wird zweimal in Hochvakuum destilliert. (Sdp._{0,01} 75—80°, Luftbadtemperatur.) Man erhält 4,0 g eines schwach gelben, ziemlich leicht beweglichen Öls, das, wie Analyse und *Zerewitinoff*-Bestimmung zeigen, aus einem Gemisch von Alkohol und Kohlenwasserstoff besteht:

$C_{15}H_{26}O$	Ber. C 81,00	H 11,79%	$C_{15}H_{26}O$	Ber. akt. H 0,449%
$C_{15}H_{24}$	„ „ 88,18	„ 11,85%	Gef. „ „	0,188% (in der Kälte)
Gef. „ 84,88	„ 11,65%		„ „ „	0,219% (in der Wärme)

β -Jonyliden-äthan.

4,0 g der destillierten Nichtketonfraktion wurden mit 6,0 g frisch entwässerter Oxalsäure während 2 Stunden im Vakuum auf 80—90° erwärmt. Nach dem Erkalten hat man das Reaktionsgemisch mit Petroläther extrahiert und den Extrakt mit gesättigter Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Kugelrohr destilliert (Sdp._{0,01} = 70—75°, Luftbadtemperatur). Man erhielt 3,6 g eines schwach gelb gefärbten Öls.

$C_{15}H_{24}$	Ber. C 88,18	H 11,85%
Gef. „ 88,12	„ 11,53%	

Mit einer Lösung von Antimontrichlorid in Chloroform gibt die Verbindung eine schwach gelbe Färbung.

Bestimmung der Hydrierungszahl: 22,400 mg des Kohlenwasserstoffes nahmen bei 17,8° und 729 mm Hg 8,20 cm³ Wasserstoff auf, was 3,01 Mol Wasserstoff entspricht (Lösungsmittel Eisessig, Katalysator Platin). Die Hydrierungskurve zeigte den üblichen Verlauf.

Das UltraviolettabSORPTIONSSPEKTRUM weist eine Bande auf mit

$$\lambda_{\text{max}} = 282 \text{ m}\mu \text{ und } \epsilon_{\text{max}} = 15000.$$

(Vgl. hiezu Fig. 1.) Als Lösungsmittel wurde Äthanol verwendet.

[4-Methyl-6-[1',1',3'-trimethyl-c-hexyl-(2')-yl-(2')]-hexatrien-(1,3,5)-yl]-methyläthylcarbinol (III).

Zu der ätherischen Lösung von Lithium-äthyl, deren Herstellung oben beschrieben ist, liess man langsam eine Lösung von 3,0 g C_{18} -Keton in 5 cm³ absolutem Äther zufließen. Anschliessend wurde während 1½ Stunden zum Sieden erhitzt, wobei sich die Reaktionsmischung tiefrot färbte. Man liess sie über Nacht stehen; am folgenden Morgen zeigte sie immer noch eine pos. Farbreaktion auf organische Metallverbindungen¹⁾. Nun wurde sie vorsichtig auf Eiswasser gegossen, die ätherische Lösung neutral gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels blieben 3,0 g eines gelben Öls zurück.

Das Rohprodukt wurde im Hochvakuum getrocknet und in 60 cm³ absolutem Äthanol gelöst, dem 3,5 g *Girard*-Reagens P und 6,0 g Eisessig zugefügt waren. Die Lösung wurde während einer Stunde am Rückfluss gekocht und nach dem Erkalten in 400 cm³ Eiswasser gegossen, das 3,6 g Natronlauge enthielt. Man extrahierte mit viel Äther, wusch die vereinigten Ätherauszüge mit Wasser und trocknete sie über Natriumsulfat. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels blieben 2,4 g der Nichtketonfraktion zurück.

Die wässrige Lösung haben wir mit 60 cm³ Salzsäure versetzt und während einiger Zeit stehengelassen. Nach dem Ausäthern und Aufarbeiten der Ätherauszüge erhielt man 0,4 g Ketonfraktion.

Durch nochmaliges Behandeln der Nichtketonfraktion mit *Girard*-Reagens P wurden weitere 0,15 g Ketonfraktion abgetrennt.

¹⁾ Gilman und Schulze, Am. Soc. 47, 2002 (1925).

Eine Probe der Substanz wurde zweimal im Molekularvakuum destilliert (Sdp. = 100–120°, Badtemperatur) und mit dem Destillat eine Zerewitinoff-Bestimmung durchgeführt:

$C_{20}H_{32}O$	Ber. für ein aktives H-Atom	0,346%	akt. H
	Gef.	0,380%	akt. H.

Axerophthen.

1,9 g der rohen Nichtketonfraktion wurden mit 3,0 g frisch entwässerter Oxalsäure innig vermischt und während einer Stunde im Vakuum auf 80–90° erwärmt. Nach dem Erkalten extrahierte man mit Petroläther und wusch den Extrakt mit gesättigter Hydrogencarbonatlösung und Wasser. Die getrocknete Lösung wurde auf 5 cm³ eingengt und an Aluminiumoxyd chromatographiert (Durchmesser der Adsorptionsschicht 3 cm, Höhe 20 cm). Nach der Entwicklung des Chromatogramms mit Petroläther erhielt man zwei Schichten:

1. Die obere, stark haftende, war rotbraun und besass eine Länge von ca. 0,5 cm. Sie wurde mit Petroläther-Äthanol-Gemisch 10:1 eluiert und hinterliess nach dem Verdampfen des Lösungsmittelgemisches 0,4 g eines roten, unbeweglichen Öls, das bis jetzt nicht näher untersucht wurde.
2. Die untere haftete nur wenig, war leicht gelb gefärbt und nach der Entwicklung des Chromatogramms über eine Länge von ca. 12 cm verteilt. Nach der Elution mit Petroläther-Äthanol-Gemisch erhielt man 1,0 g eines gelben viskosen Öles.

Die untere Schicht ging im Molekularvakuum bei 80–100° über (Badtemperatur); das Destillat bestand aus 700 mg eines gelben, mässig zähflüssigen Öls.

$C_{20}H_{30}$	Ber. C	88,89	H	11,11%
	Gef. ,,	87,64	,,	10,73%

Zwecks weiterer Reinigung haben wir das Öl nochmals unter denselben Bedingungen an einer etwas kürzeren Säule von Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei wieder die beiden oben erwähnten Zonen ausgebildet wurden. Die untere Zone hat man nach der Aufarbeitung im Molekularvakuum destilliert (Sdp. 80–100°, Badtemperatur). Das Destillat gab die für Axerophthen zutreffenden Analysenresultate.

$C_{20}H_{30}$	Ber. C	88,89	H	11,11%
	Gef. ,,	88,12	,,	11,19%

Carr-Price-Reaktion: Mit einer Lösung von Antimontrichlorid in Chloroform gibt der Kohlenwasserstoff eine tief violette blaue Färbung, die im Spektroskop eine breite Bande mit Max. bei ca. 577 m μ erkennen lässt. Bei hoher Konzentration wird noch eine schmale Bande bei ca. 474 m μ sichtbar.

Das Präparat wurde darauf nochmals an Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei wiederum die zwei Zonen ausgebildet werden. Die stärker haftende schmale Zone haben wir verworfen und die untere Zone in zwei gleiche Teile zerlegt. Unmittelbar nach ihrer Aufarbeitung wurden die Spektren der beiden Schichten aufgenommen:

Die obere Schicht zeigte gut ausgebildete Maxima bei 331, 346 und 364 m μ und fast gar keine Absorption im kurzweligen Gebiet. (Vgl. Fig. 1.)

Das Spektrum der unteren Schicht liess zwar dieselben Maxima erkennen, doch zeigte eine beträchtliche Absorption im kurzweligen Bereich, dass diese Fraktion noch eine Verunreinigung enthielt.

Zusammenfassung.

Es wird eine Synthese des dem Vitamin A zugrunde liegenden Kohlenwasserstoffs, des Axerophthens, beschrieben. Axerophthen ist Vitamin A-aktiv.

Im weiteren wird die Darstellung eines niederen Homologen des Axerophthens, des β -Jonyliden-äthans, mitgeteilt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.