

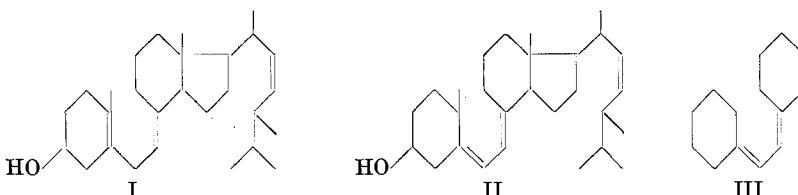
232. Versuche zur Synthese von Modellsubstanzen der Dihydro-D-vitamine

von F. Hunziker, F. X. Müllner und H. Schaltegger.

(11. X. 55.)

Bekanntlich werden durch Reduktion von Vitamin-D₂ mit nascierendem Wasserstoff hauptsächlich zwei Dihydroprodukte erhalten, Dihydro-vitamin-D₂ und Dihydro-tachysterin, deren Konstitution gemäss Formel I bzw. II belegt ist^{1–5}). Beide Dihydroprodukte haben keine antirachitische Wirkung mehr. Das Dihydro-tachysterin (II) wird hingegen wegen seiner starken antitetanischen Wirkung⁶) als Arzneimittel verwendet.

Im Hinblick auf eine pharmakologische Zielsetzung interessierten uns Substanzen analoger Struktur, besonders solche mit der bisemicyclischen Konjugation des Dihydro-tachysterins. Zwecks späterer Synthese solcher Verbindungen wurde zunächst versucht, einfache Modellkörper ohne Ring D und Seitenkette herzustellen, worüber hier kurz berichtet werden soll.

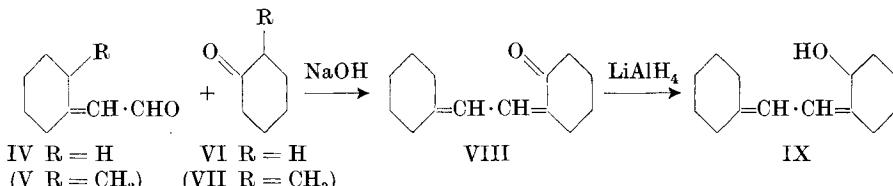


A. Bis-cyclohexyliden-äthane.

Der einfachste Körper mit der bisemicyclischen Konjugation des Dihydro-tachysterins (II), das Bis-cyclohexyliden-äthan (III), ist unseres Wissens noch nicht beschrieben; hingegen sind Substitutionsprodukte, z. B. IX, bekannt, die sich von Kondensationsprodukten aus Cyclohexylidenacetalddehyd (IV) mit Cyclohexanon (VI) oder substituierten Cyclohexanonen ableiten^{7–10}). Der von Dimroth⁸) be-

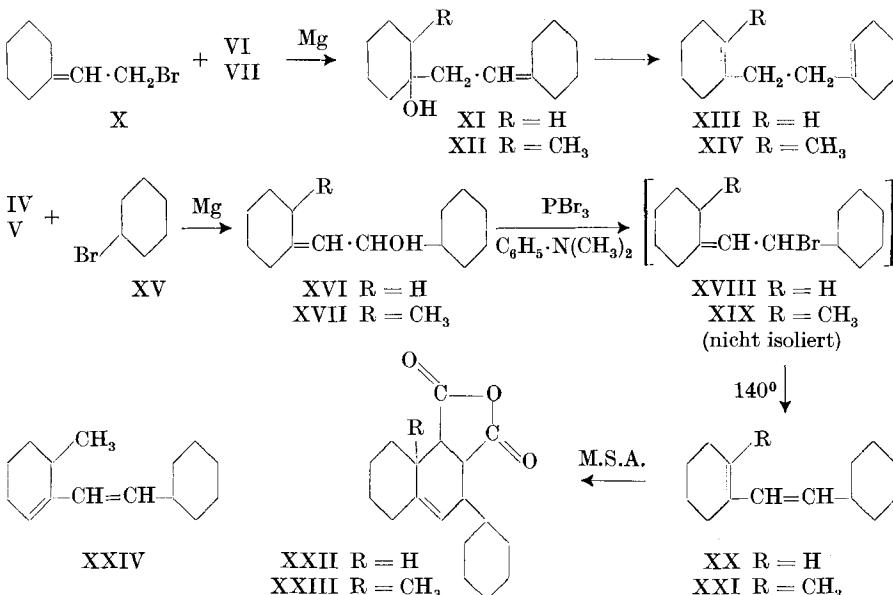
- ¹⁾ A. Windaus, O. Linsert, A. Lüttringhaus & G. Weidlich, Liebigs Ann. Chem. **492**, 226 (1932). ²⁾ S. v. Reichel & M. Deppe, Z. physiol. Chem. **239**, 143 (1936).
- ³⁾ A. Windaus, M. Deppe & W. Wunderlich, Liebigs Ann. Chem. **533**, 118 (1938).
- ⁴⁾ A. Windaus & C. Roosen-Runge, Z. physiol. Chem. **260**, 181 (1939).
- ⁵⁾ F. v. Werder, Z. physiol. Chem. **260**, 119 (1939).
- ⁶⁾ F. Holtz, Merck's Jahrbuch **1932**, 20.
- ⁷⁾ K. Dimroth, Ber. deutsch. chem. Ges. **71**, 1346 (1938).
- ⁸⁾ K. Dimroth & H. Jonsson, Ber. deutsch. chem. Ges. **71**, 2658 (1938).
- ⁹⁾ J. B. Aldersley, G. N. Burkhardt, A. E. Gillam & N. C. Hindley, J. chem. Soc. **1940**, 10. ¹⁰⁾ H. Booker, L. K. Evans & A. E. Gillam, J. chem. Soc. **1940**, 1453.

schriebene Alkohol IX wurde erneut bereitet, mit dem Unterschied, dass die Reduktion des Ketons VIII mit Lithiumaluminiumhydrid statt nach *Meerwein-Ponndorf* erfolgte. Der Alkohol¹⁾ wies die charakteristischen 3 UV.-Absorptionsmaxima auf. Die etwas erhöhte Extinktion gegenüber den Angaben von *Dimroth* ist vielleicht durch das Lösungsmittel bedingt (*Dimroth*: Äther; diese Arbeit: Cyclohexan).



B. Dehydratisierung von Carbinolen aus Grignard-Reaktion zwischen cyclischen Komponenten.

In orientierenden Versuchen im Sinne der Formeln $\text{X} + \text{VI} \rightarrow \text{XI} \rightarrow \text{XIII}$ hatten sich weder konz. Schwefelsäure noch Phosphoroxychlorid in Pyridin als Dehydratisierungsmittel geeignet gezeigt. Eingehender untersucht wurde die Umsetzung von 2-Methylcyclohexanon (VII) mit der Magnesiumverbindung von Cyclohexyliden-äthylbromid (X), die zu einem anscheinend schon teilweise dehydratisierten Carbinol XII führte. Weitere Dehydratisierung liess sich durch Destillation über Phosphorpentoxid erreichen, vollständige zu einem Kohlenwasserstoff (Sdp. 140°/12 mm) mit annähernd auf die Formel XIV stimmenden Analysenwerten durch Erhitzen mit Kaliumhydrogensulfat auf 180°.



¹⁾ Nach Prüfung in unseren pharmakologischen Laboratorien durch Dr. H. Lauener führte der Alkohol IX in der Versuchsanordnung nach Holtz, Biochem. Z. 237, 247 (1931), zu keinen Nierenverkalkungen (Dosen bis 50 mg pro kg und Tag); demnach dürfte ihm keine Calcinosefaktor-Wirkung zukommen.

Im Kohlenwasserstoff liessen sich durch quant. Mikrohydrierung (Pt in Eisessig) 1,64 Doppelbindungen nachweisen, die in nicht konjugierter Form vorliegen müssen (Gelbfärbung mit Tetranitromethan, keine selektive Absorption im UV.). Bei Hydrierungsversuchen mit selektivem Katalysator (Pd-Kohle in Eisessig) wurde nur ungefähr die einer Doppelbindung entsprechende Wasserstoffmenge leicht aufgenommen. Konstitution XIV scheint deshalb wahrscheinlich. Möglicherweise ist der Kohlenwasserstoff XIV verunreinigt mit einem aus X durch *Wurtz*'sche Kondensation entstandenen Kohlenwasserstoff $C_{16}H_{26}$, trotzdem die bei *Grignard*-Reaktionen mit Allylhalogeniden angezeigten Vorsichtsmaßnahmen beachtet wurden (grosser Überschuss an fein verteiltem Magnesium, sehr langsames Eintropfen des Halogenids).

Weitere Versuche gingen von Cyclohexyliden-acetaldehyd (IV) und 2'-Methyl-cyclohexylidenacetalddehyd (V) aus. Der letztere war zur Zeit der experimentellen Bearbeitung nicht bekannt. Die zur Darstellung des Aldehyds IV bekannten Methoden, inkl. Oxydation von Cyclohexylidenäthylalkohol¹⁾ und Ozonisierung von 1-Allyl-cyclohexanol²⁾ schienen umständlich und wenig ergiebig. Bequem und in guter Ausbeute konnten die Aldehyde IV und V aus VI resp. VII durch *Grignard*-Reaktion mit Äthoxy-acetylen, partielle Hydrierung des entstandenen Äthoxyäthiinyl-carbinols, saure Verseifung und Umlagerung nach einer erstmals von *Arens & van Dorp*³⁾ und *Heilbron*⁴⁾ beschriebenen generellen Methode hergestellt werden. Neuerdings ist die Bereitung des Aldehyds IV nach der Äthoxy-acetylen-Methode von *Braude & Wheeler*⁵⁾ beschrieben worden, ferner die Darstellung des Aldehyds V durch Ozonisierung von 2-Methyl-1-allyl-cyclohexan-1-ol. Die Angaben von *Braude*, wonach der Aldehyd V wenig beständig ist und zunächst verunreinigt mit Oxy-aldehyd und einem Isomeren von V ohne Konjugation erhalten wird, können wir auch für unsere Darstellungsweise bestätigen. Die Eigenschaften unseres Aldehyds V entsprachen weitgehend den Angaben von *Braude*, mit Ausnahme des Schmelzpunktes des Semicarbazons (191–193° anstatt 204°); doch ist die Möglichkeit von *cis,trans*-Isomerie gegeben.

Die Kondensation von Cyclohexyliden-acetaldehyd (IV) mit der Magnesiumverbindung aus Cyclohexylbromid (XV) ergab das nach den Analysenwerten schon teilweise dehydratisierte Carbinol XVI; Bromierung mit Phosphortribromid in Dimethylanilin und direkte Dehydrobromierung durch Erhitzen auf 140° gab ein konjugiertes Dien, dessen UV.-Absorptionsspektrum (λ_{\max} 236 mμ) gegen hom-anellare und bisemicyclische Konjugation spricht. Gegen letztere

¹⁾ *K. Dimroth*, Ber. deutsch. chem. Ges. **71**, 1333 (1938).

²⁾ *J. B. Aldersley, G. N. Burkhardt, A. E. Gillam & N. C. Hindley*, J. chem. Soc. **1940**, 10.

³⁾ *J. F. Arens, D. A. van Dorp, G. van Dijk, B. J. Brandt, P. J. Hubers & H. Pieters*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **67**, 973 (1948); *J. F. Arens & D. A. van Dorp*, ibid. **68**, 604 (1949).

⁴⁾ (Sir) *Ian Heilbron, E. R. H. Jones, M. Julia & B. C. L. Weedon*, J. chem. Soc. **1949**, 1823.

⁵⁾ *E. A. Braude & O. H. Wheeler*, J. chem. Soc. **1955**, 320.

spricht auch die Bildung eines Maleinsäureanhydrid-Adduktes¹⁾²⁾; ferner sind damit Konjugationssysteme ausgeschlossen, bei denen Adduktbildung der Regel von *Bredt* zuwiderlaufen würde. Wir nehmen deshalb für den Kohlenwasserstoff Formel **XX** (λ_{\max} ber. nach *Woodward*³⁾ 232 m μ) und für das Addukt Formel **XXII** an.

In analoger Weise wurde aus 2'-Methyl-cyclohexyliden-acetaldehyd (**V**) über das Carbinol **XVII** und das ebenfalls nicht isolierte Bromid **XIX** ein homologer Kohlenwasserstoff (λ_{\max} 239 m μ , reine Absorptionskurve) gewonnen, der ebenfalls ein Addukt ergab.

Die gegenüber **XX** erniedrigte molare Extinktion lässt auf die Beimengung eines nicht konjugierten Isomeren schliessen. Wegen der verglichen mit **XX** längerwelligen Absorption könnte man auf Grund der Regeln von *Woodward*³⁾ für den Kohlenwasserstoff und das Addukt Formel **XXI** bzw. **XXIII** annehmen. Dagegen, und eher für die Formel **XXIV**, spricht die bei Derivaten des 1-Vinyl-2-methyl-cyclohexens beobachtete Reaktionsträgheit gegen Dienophile⁴⁾. Falls ein Gemisch konjugierter Diene vorliegt, könnte die Lage des UV.-Maximums und die Adduktbildung verschiedenen Komponenten zuzuschreiben sein.

C. Sauerstoffhaltige Diene:

Als Ausgangsmaterial diente für weitere Versuche der Ketoester **XXV**⁵⁾, dessen Herstellung aus Hydrochinon-monomethyläther über Chinitmonomethyläther⁶⁾⁷⁾, p-Methoxy-cyclohexanon⁶⁾, 4-Methoxy-cyclohexanon-2-glyoxylsäure-äthylester⁵⁾ z. T. etwas verbessert werden konnte (siehe exper. Teil; siehe auch⁸⁾).

Der β -Ketoester **XXV** liess sich leicht mit Cyclohexyliden-äthylbromid (**X**) zu **XXVI** alkylieren. Die Verseifung der letzteren Verbindung unter Ketonspaltung zu **XXVII** bereitete Schwierigkeiten. Beim Kochen mit 20-proz. Salzsäure wurde gleichzeitig auch die Methoxygruppe als Methanol abgespalten. Besser bewährte sich alkalische Verseifung unter den im experimentellen Teil angegebenen Bedingungen. Als Nebenprodukt entstand dabei eine saure Fraktion, die nach Eigenschaften und analytischen Daten hauptsächlich den Dicarbonsäurehalbester **XXVIII** enthielt. Durch säurekatalysierte Veresterung mit Äthanol entstand daraus der neutrale Diester **XXIX**. Behandlung des letzteren mit Natrium in Benzol unter den Bedingungen eines *Dieckmann*-Ringschlusses lieferte als Hauptprodukt ein neutrales Öl und nur geringe in Natronlauge lösliche Anteile mit unbedeutender Eisenchloridreaktion. Es wird daraus geschlossen,

¹⁾ *K. Alder*, Die Chemie (Angew. Chem.) **55**, 54 (1942).

²⁾ *F. v. Werder*, Z. physiol. Chem. **260**, 119 (1939).

³⁾ *R. B. Woodward*, J. Amer. chem. Soc. **64**, 72 (1942).

⁴⁾ *G. Stork*, *S. S. Wagle* & *P. C. Mukharji*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3197 (1953); zur Diskussion hierüber siehe auch: *E. A. Braude* & *O. H. Wheeler*, J. chem. Soc. **1955**, 320; *H. H. Inhoffen*, *K. Brückner*, *K. Irmscher* & *G. Quinkert*, Chem. Ber. **88**, 1424 (1955).

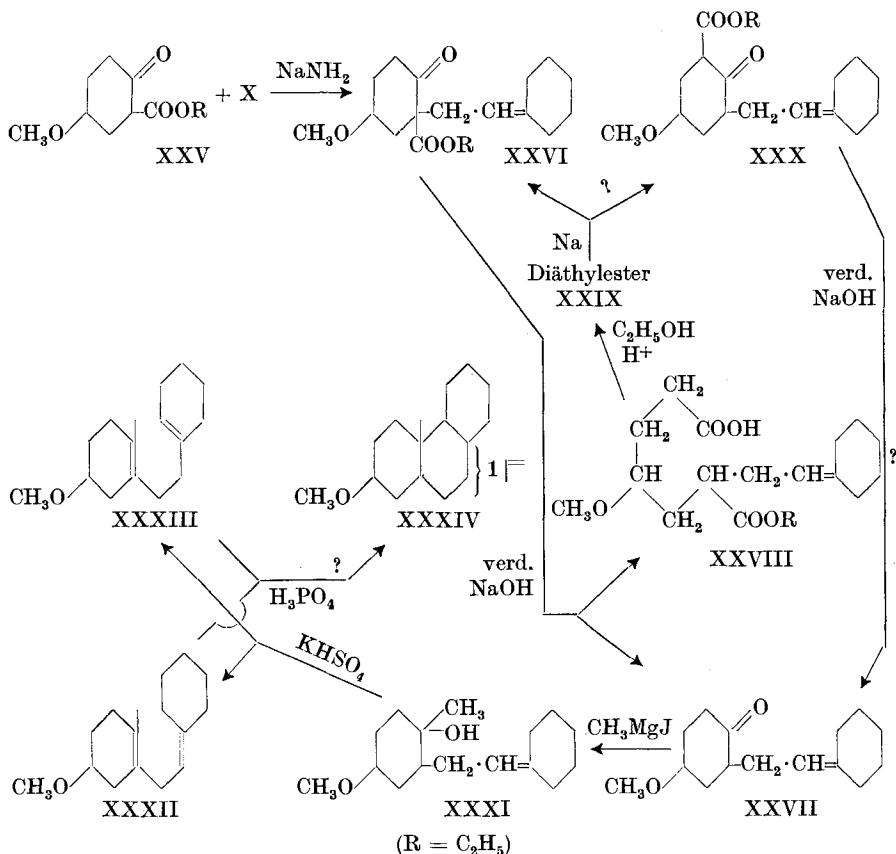
⁵⁾ *J. W. Cook* & *C. A. Lawrence*, J. chem. Soc. **1938**, 58.

⁶⁾ *L. Helfter*, Helv. **7**, 950 (1924).

⁷⁾ *E. M. van Duzee* & *H. Adkins*, J. Amer. chem. Soc. **57**, 147 (1935).

⁸⁾ *G. E. McCasland* & *J. R. G. Bryce*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 842 (1952).

dass bei der Cyclisierung grösstenteils wieder der β -Ketoester XXVI und höchstens in untergeordneter Menge der isomere Ester XXX gebildet worden ist. Alkalische Verseifung des gesamten Cyclisierungsproduktes (XXVI + evtl. XXX) gab weitere Mengen Keton XXVII.



Das Keton XXVII gab bei der Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid den tertiären Alkohol XXXI, der bei der Dehydratisierung mit Kaliumhydrogensulfat ein Dien mit nichtkonjugierten Doppelbindungen (XXXIII oder XXXII?) ergab.

Für die neu entstandene Doppelbindung wird aus Analogiefällen¹⁾²⁾ diteriäre Lage angenommen; bei der ursprünglich aus dem Cyclohexyliden-äthylbromid stammenden Doppelbindung ist damit zu rechnen, dass sie wohl spätestens unter der Einwirkung von Kaliumhydrogensulfat aus der semicyclischen in die Ringlage gewandert ist, so dass für das Dehydratisierungsprodukt die Formeln XXXIII und/oder XXXII zur Diskussion stehen. Eventuell hat die Wanderung der Doppelbindung schon auf einer früheren Reaktionsstufe stattgefunden. Mit diesem Vorbehalt sind die Strukturformeln XXVI bis XXXI

¹⁾ *J. W. Cook & C. A. Lawrence, J. chem. Soc. 1937, 821.*

²⁾ Chang-Kong Chuang, Yü-Lin Tien & Chi-Ming Ma, Ber. deutsch. chem. Ges. **69**, 1494 (1936).

zu verstehen. Chromsäureoxydation des Dienls lieferte höchstens Spuren an Cyclohexanon unter Bedingungen, bei denen letzteres einigermassen beständig ist. Dieser orientierende Versuch spricht dafür, dass das Dien mehrheitlich aus XXXIII besteht.

Ferner ist bei allen Verbindungen dieser Versuchsreihe mit mehr als einem asymmetrischen C-Atom die Möglichkeit des Auftretens diastereomerer Formen gegeben. Für das Vorliegen von Diastereomeren oder Doppelbindungs-Isomeren spricht der Befund, dass das 2,4-Dinitrophenylhydrazon von XXVII recht unscharf schmolz und zwar verschieden, je nachdem direkt aus XXV/XXVI oder auf dem Umweg über XXVIII usw. bereitetes Keton verwendet wurde.

Das Dien XXXIII und/oder XXXII ergab bei der Behandlung mit konz. Phosphorsäure ein Produkt gleicher Bruttozusammensetzung mit etwas höherem Brechungsindex. Den Abfall der Doppelbindungsanzahl bei der Phosphorsäurebehandlung von 1,96 auf 1,55 wird man einem Ringschluss, möglicherweise zu einem Produkt XXXIV, zuschreiben dürfen, dessen bescheidenes Ausmass im vorliegenden Fall nicht überrascht¹⁾.

Bei den im Abschnitt B beschriebenen Versuchen glaubte man die Ausbildung einer bisemicyclischen Konjugation erwarten zu dürfen, doch wurden nur Umlagerungsprodukte erhalten. Es ist somit nur nach den in Abschnitt A erwähnten Methoden gelungen, zu einem Bis-cyclohexylidenäthan-Derivat zu gelangen.

Experimenteller Teil.

Smp. wurden auf dem *Kofler-Block* bestimmt, Fehler $\pm 2^\circ$, UV.-Spektren mit Spektrophotometer *Beckman*, Modell DU, Doppelbindungszahlen durch quant. Mikrohydrierung (Pt in Eisessig).

1-Äthoxyäthinyl-2-methyl-cyclohexanol: Äthoxy-acetylen-magnesiumbromid wurde aus 15 g Äthoxy-acetylen²⁾³⁾ in 150 cm³ abs. Äther in bekannter Weise mittels Äthylmagnesiumbromid bereitet.

Eine Lösung von 22,4 g frisch dest. 2-Methyl-cyclohexanon (VII) in 25 cm³ abs. Äther wurde innert 30 Min. in die auf 0° gekühlte und gerührte Acetylen-*Grignard*-Verbindung eingetragen, wobei Erwärmung zum Sieden eintrat. Nach weiteren 30 Min. Rückfluss wurde auf 0° gekühlt und das Reaktionsgemisch mit Eis und 20-proz. Ammoniumchlorid-Lösung zerlegt. Die Ätherschicht wurde mehrmals mit eiskaltem Ammoniumchlorid-Lösung, dann mit Eiswasser gewaschen, getrocknet und eingeengt (nicht höher als 55°). Der Rückstand gab bei der Fraktionierung im Vakuum neben etwas nicht umgesetztem VII 32,33 g 1-Äthoxyäthinyl-2-methyl-cyclohexanol vom Sdp. 81—83°/1,5 mm als wasserhelles Öl, n_D²⁰ 1,4792.

C ₁₁ H ₁₈ O ₂	Ber. C 72,49	H 9,96	—OC ₂ H ₅ 24,72%
(182,25)	Gef. „	72,16 „	9,97 „ 24,43%

2'-Methyl-cyclohexyliden-acetaldehyd (V): 32,2 g Acetylen-carbinol (vorstehend) wurden mit 1,5 g Palladium/Calciumcarbonat (1,5% Pd) in 120 cm³ Essigester bei gewöhnlichem Druck hydriert, wobei die zur partiellen Hydrierung der Dreifachbindung nötige Wasserstoffmenge in 4 Std. aufgenommen wurde. Der vom Katalysator ab-

¹⁾ Bei derartigen, bei Terpenderivaten oft angewandten Cyclisierungen wird entgegengesetzte Polarisation der am Ringschluss beteiligten Doppelbindungs-C-Atome als Voraussetzung betrachtet, wozu die induktiven und mesomeren Effekte z. B. bei Citral oder Geraniunsäure besonders günstig sind [z. B. *H. Schinz, Chimia* **5**, 107 (1951)].

²⁾ (Sir) *Ian Heilbron, E. R. H. Jones, M. Julia & B. C. L. Weedon, J. chem. Soc.* **1949**, 1823.

³⁾ *Th. L. Jacobs, R. Cramer & J. E. Hanson, J. Amer. chem. Soc.* **64**, 224 (1942).

filtrierte und im Vakuum von Essigester befreite ölige Rückstand wurde 5 Min. mit 150 cm³ 5-proz. wässriger Salzsäure im Vakuum geschüttelt. Nach Extraktion mit Äther, Waschen mit Kaliumhydrogencarbonatlösung und Wasser wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Der rötliche Ätherrückstand (26,55 g) ergab bei der Fraktionierung im Vakuum 18,36 g etwas gelbes, würzig riechendes Öl vom Sdp. 99–101°/12 mm (Vor- und Nachlauf zusammen 5,52 g, Sdp. ungefähr gleich); keine Färbung mit Tetranitromethan (TNM); rasche Verfärbung auch im Dunkeln unter Vakuum; λ_{max} 232/233 m μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 956 (Cyclohexan).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$ (138,20)	Ber. C 78,21	H 10,21%	Gef. C 76,44	H 10,52%
$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$ (156,22)	Ber. „, 69,19	„, 10,32%	Gef. „, 61,81	„, 9,13 „, 21,12%

Semicarbazon: Aus Methanol-Wasser farblose Nadeln vom Smp. 191–193°. Zur Analyse wurde 4 Std. im Hochvakuum bei 75° über P_2O_5 getrocknet.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ON}_3$	Ber. C 61,51	H 8,78	N 21,52%
(195,26)	Gef. „, 61,81	„, 9,13 „, 21,12%	

Cyclohexyliden-acetaldehyd (IV): Analog dem Aldehyd V aus 19,6 g Cyclohexanon (VI) nach der Äthoxy-acetylen-Methode bereitet, vgl. *Braude & Wheeler*¹⁾: Gesamtausbeute 75% d.Th. bezogen auf VI; Sdp. 88–91°/12 mm; λ_{max} 232 m μ , $\epsilon = 15640$ (Cyclohexan).

Semicarbazon: Aus Methanol-Wasser farblose Nadeln, Zers.-P. 205°.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{ON}_3$	Ber. C 59,64	H 8,34	N 23,19%
(181,23)	Gef. „, 59,72	„, 8,32 „, 23,36%	

1-Cyclohexyliden-2-(2'-oxy-cyclohexyliden)-äthan (IX): Eine Lösung von 1,57 g Keton VIII²⁾ in 25 cm³ abs. Äther wurde innert 10 Min. zu einer Lösung von 0,15 g zerstossenem Lithiumaluminiumhydrid in 25 cm³ abs. Äther unter Röhren eingetropft, wobei lebhafte Reaktion stattfand. Man erhitzte noch 30 Min. unter Rückfluss. Nach Zerlegen mit Eis und verd. Schwefelsäure wurde die ätherische Lösung 4 mal mit Wasser gewaschen und in üblicher Weise aufgearbeitet. Der kristalline Rückstand (1,57 g) wurde 3 mal aus Methanol-Wasser umkristallisiert: 1,04 g farblose Nadeln vom Smp. 123°.

λ_{max} 241; 250; 259 m μ ; ϵ (bzw.) 37900; 39800; 27000 (Cyclohexan). Von *Dimroth*³⁾ werden für den Alkohol IX angegeben: Smp. 124–125°; λ_{max} 240; 248; 258 m μ ; ϵ (bzw.) 29500; 34900; 23700 (Äther).

Cyclohexylidenmethyl-cyclohexyl-carbinol (XVI): Aus 2,5 g Magnesiumspänen, 150 cm³ abs. Äther und 16,3 g Cyclohexylbromid (XV) wurde in üblicher Weise eine *Grignard*-Verbindung bereitet. Die schwer anlaufende Reaktion wurde mit kleinen Mengen nascierendem Methylmagnesiumjodid in Gang gebracht. Zur Vervollständigung wurde noch 1 Std. unter Rückfluss gekocht.

Eine Lösung von 12,4 g Cyclohexyliden-acetaldehyd (IV) in 25 cm³ abs. Äther wurde innert 20 Min. zugetropft und die Reaktion durch 1 Std. Kochen vervollständigt. Das weitgehend mit gelber Farbe gelöste Reaktionsprodukt wurde mit Eis und Ammonchlorid in üblicher Weise zerlegt und aufgearbeitet. Der Ätherrückstand (17,77 g Öl) ergab nach Abtrennung von 6,54 g Vorlauf (z.T. unverbrauchter Aldehyd IV) 9,04 g höher siedendes Produkt, das bei erneuter Fraktionierung einen Sdp. 150–152°/12 mm zeigte.

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$ (208,33)	Ber. C 80,71	H 11,61%	Gef. C 82,80	H 11,64%
$\text{C}_{14}\text{H}_{22}$ (190,32)	Ber. „, 88,35	„, 11,65%		

1-Cyclohexyl-2-(cyclohex-1'-enyl)-äthylen (XX): Die Lösung von 9,0 g Carbinol XVI (anscheinend schon teilweise dehydratisiert) in 40 cm³ N,N-Dimethylanilin wurde mit 13 g Phosphortribromid versetzt, wobei Erwärmung unter Abscheidung amorpher Substanz eintrat. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wurde 3 Std. im Vakuum auf 140° erhitzt. Nach Zerlegen mit Eis wurde zwischen Äther und verd. Salzsäure verteilt, wobei die abgeschiedenen phosphorigsäure-haltigen Massen nur schwer in

¹⁾ *E. A. Braude & O. H. Wheeler*, *J. chem. Soc.* 1955, 320.

²⁾ *K. Dimroth*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 71, 1346 (1938).

³⁾ *K. Dimroth & H. Jonsson*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 71, 2658 (1938).

Lösung gingen. Die Ätherlösung wurde mit verd. Salzsäure, Wasser und Kaliumhydrogen-carbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt.

Der ölige Rückstand gab nach Abtrennung eines Vor- und Nachlaufes von zusammen 2,5 g ein farbloses Öl (3,37 g) vom Sdp. 142–144°/12 mm; TNM-Reaktion braun; λ_{\max} 231 (Schulter); 236; 260 m μ ; $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ (bzw.) 1090; 1174; 123; ϵ (236) = 22300 (Cyclohexan).

$C_{14}H_{22}$	Ber. C 88,35	H 11,65%	DZ 2
(190,32)	Gef. , , 87,38; 87,39	, , 11,64; 11,56%	, , 1,95

Maleinsäureanhydrid-Addukt XXII: 1,0 g Dien XX wurde mit 1,0 g Maleinsäureanhydrid in 15 cm³ Benzol 8 Std. gekocht. Das Reaktionsgemisch, das nach Erkalten nur wenig Bodenkörper aufwies, wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand zwischen Äther und verd. Natronlauge verteilt. Aus den alkalischen Auszügen wurden 0,08 g harzige, wasserunlösliche Säure gewonnen (verworfen). Die 1,09 g spontan kristallisierendes Neutralprodukt, 2 mal aus Aceton-Petroläther umkristallisiert, gaben 0,41 g farblose Kristalle vom Smp. 112–114°. Zur Analyse wurde 4 Std. im Hochvakuum bei 75° über P₂O₅ getrocknet:

$C_{18}H_{24}O_3$	Ber. C 74,97	H 8,39%	Verseifungsäquivalent 144,18
(288,37)	Gef. , , 74,83	, , 8,39%	, , 155

2'-Methyl-cyclohexylidenmethyl-cyclohexyl-carbinol (XVII): Aus 2'-Methyl-cyclohexyliden-acetaldehyd (V) (20,77 g) und Cyclohexylbromid analog wie die nicht methylierte Verbindung XVI (siehe oben) bereitet. Die 28,72 g öliges Rohprodukt ergaben bei einer fraktionierten Destillation wieder etwas nicht umgesetzten Aldehyd. Als Hauptprodukt erhielt man 17,16 g annähernd farbloses Öl vom Sdp. 112–114°/0,01 mm; keine Färbung mit TNM.

$C_{15}H_{26}O$ (222,36)	Ber. C 81,02	H 11,79%	Gef. C 81,06	H 11,86%
--------------------------	--------------	----------	--------------	----------

1-(2'-Methyl-cyclohex-1'-enyl)-2-cyclohexyl-äthylen (XXI) (?): Mit 17,16 g Carbinol XVII, 36,5 g Phosphortribromid und 125 cm³ Dimethylanilin wurde die Bromierung und Dehydrierung ausgeführt wie beim nicht methylierten Carbinol XVI (siehe oben). Das aufgearbeitete Rohprodukt (16,53 g helles Öl) ergab bei der Fraktionierung neben 1,57 g Vorlauf und 2,80 g höher siedendem Material 9,09 g wasserhelles Öl vom Sdp. 148–150°/12 mm; braune TNM-Reaktion; λ_{\max} 239 m μ ; $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 891; ϵ = 18200 (Cyclohexan).

$C_{15}H_{24}$	Ber. C 88,16	H 11,84%	DZ 2
(204,34)	Gef. , , 87,17	, , 11,92%	, , 2,02

Maleinsäureanhydrid-Addukt XXIII (?): 1,0 g Dien (vorstehend) wurde analog dem Dien XX mit 0,96 g Maleinsäureanhydrid in Benzol umgesetzt (siehe oben). Das erkaltete Reaktionsgemisch enthielt reichlich Bodenkörper. Als wasserunlösliche Säure wurden 0,02 g Harz erhalten (verworfen), als Neutralprodukt 1,15 g weitgehend kristallisiertes Material. Nach 2 maligem Umkristallisieren aus Aceton-Petroläther wurden 0,19 g Kristalle vom Zers.-P. 150° erhalten; keine Färbung mit TNM. Zur Analyse wurde 4 Std. im Hochvakuum bei 75° über P₂O₅ getrocknet:

$C_{19}H_{26}O_3$	Ber. C 75,46	H 8,67%	Verseifungsäquivalent 151,20
(302,40)	Gef. , , 75,93	, , 8,94%	, , 164,5

c,t-Chinit-monomethyläther: Aus 10 g Legierung in üblicher Weise bereitetes Raney-Nickel wurde in möglichst wenig Isopropanol aufgeschlämmt und mit 78,4 g Hydrochinon-monomethyläther im Autoklaven bei 120° und anfangs 85 atü Wasserstoff 6 Std. geschüttelt. Die Ätherlösung des vom Katalysator abfiltrierten flüssigen Reduktionsproduktes wurde zur Entfernung der phenolischen Anteile mit 2-n. Natronlauge, die mit Kochsalz gesättigt war, ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wurde eingeengt und der Rückstand destilliert. Man erhielt 58,5 g dickliches wasserhelles Destillat Sdp. 93–98°/12 mm, entsprechend 75% d. Th.

p-Methoxy-cyclohexanon: 78,32 g Chinit-monomethyläther wurden mit 520 cm³ (1 1/2 Oxydations-Äquivalente) Beckmann'scher Chromsäurelösung (60 g Natriumdichro-

mat, 27 cm³ konz. Schwefelsäure und 300 cm³ Wasser) versetzt, wobei Erwärmung auftrat. Nach 1 bis 2 Tagen Stehen bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit Kochsalz gesättigt und 4 mal ausgeäthert. Die Ätherlösungen wurden 1 mal mit ges. Sole und 3 mal mit Sole, die etwas Kaliumhydrogencarbonat enthielt, gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde im Vakuum fraktioniert, wobei das tiefersiedende Keton sorgfältig abgetrennt wurde. Die höhersiedenden Anteile, welche hauptsächlich Chinit-monomethyläther enthielten, wurden erneut oxydiert, solange sich das Verfahren lohnte.

Auf diese Weise erhielt man aus 190 g Chinit-monomethyläther 116,2 g p-Methoxy-cyclohexanon vom Sdp. 76,5–77,5°/12 mm (62% d.Th.).

4-Methoxy-cyclohexanon-2-glyoxylsäure-äthylester: Die Kondensation von p-Methoxy-cyclohexanon mit Oxalester erfolgte nach Cook¹⁾. Die über das Natriumsalz gereinigte Verbindung wurde in 80% Ausbeute erhalten; rötlches Öl mit kirschroter Eisenchloridreaktion.

4-Methoxy-cyclohexanon-2-carbonsäureäthylester (XXV): 19,33 g Glyoxylverbindung (vorstehend) wurden mit 0,5 g Glaspulver (borhaltig, aus grünbrüchigen Reagenzgläsern) unter Rückfluss auf 195–200° erhitzt, bis die Gasentwicklung nachliess (ca. 20 Min.). Das mit Äther zusammengespülte und von Glaspulver befreite Produkt wurde über das Natriumsalz gereinigt. 2malige Fraktionierung im Vakuum ergab 7,95 g (47%) β-Ketoester als wasserhelles Öl vom Sdp. 127–128°/11 mm; n_D^{20} 1,4797; purpurrote Eisenchloridreaktion.

$C_{10}H_{16}O_4$	Ber. C 59,98	H 8,05	Alkoxy-O 15,98%
(200,23)	Gef. „ 59,87	„ 8,14	„ 15,99%

4-Methoxy-2-carbäthoxy-2-cyclohexylidenäthyl-cyclohexanon (XXVI): Die Lösung von 17,84 g β-Ketoester XXV in 75 cm³ abs. Dioxan wurde mit 3,83 g gepulvertem Natriumamid versetzt. Die Bildung der Natrium-Verbindung wurde durch 1 Std. Rückfluss vervollständigt. Die Zugabe von 21 g Cyclohexyliden-äthylbromid (X)²⁾ bewirkte heftige Reaktion unter Abscheidung von Natriumbromid. Nach 4 Std. Rückfluss wurde im Vakuum möglichst eingeengt und der Rückstand durch Verteilen zwischen Äther und eiskalter Natronlauge in üblicher Weise in neutrale und enolische Anteile getrennt. Als enolischer Anteil wurden 2,76 g Ketoester XXV zurückgewonnen. Der Neutralkörper (26,76 g Öl) gab bei der Vakuumdestillation nach einem kleinen, hauptsächlich aus X bestehenden Vorlauf 20,41 g helles viskoses Öl vom Sdp. 162–164°/0,01 mm (75%).

$C_{15}H_{28}O_4$	Ber. C 70,10	H 9,15	Alkoxy-O 10,37%
(308,40)	Gef. „ 68,83	„ 9,20	„ 10,22%

2-Cyclohexylidenäthyl-4-methoxy-cyclohexanon (XXVII): 20,15 g Ketoester XXVI wurden mit 200 cm³ Dioxan, 250 cm³ Wasser und 150 cm³ 2-n. Natronlauge 2 1/2 Std. gekocht. Nach Verdünnung mit Wasser wurde mit Äther ausgeschüttelt und in üblicher Weise in saure und neutrale Anteile getrennt. Neben 3,59 g laugelöslichen Anteilen (siehe unten) wurden 15,11 g gelbliches neutrales Öl erhalten. Nach Abtrennung von zusammen 2,52 g Vor- und Nachlauf erhielt man eine mittlere Fraktion vom Sdp. 125–127°/0,01 mm; n_D^{20} 1,5001.

$C_{15}H_{24}O_2$	Ber. C 76,22	H 10,24	—OCH ₃ 13,13%
(236,34)	Gef. „ 76,03	„ 10,33	„ 13,37%

2,4-Dinitrophenylhydrazone (Herstellung nach Brady³⁾ in alkoholisch-schwefelsaurer Lösung): Nach 3 maligem Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser wurden feine orangefarbene Nadeln vom unscharfen Smp. 138–145° erhalten. Zur Analyse wurde 4 Std. bei 75° im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet:

$C_{21}H_{28}O_5N_4$ (416,47)	Ber. N 13,45	—OCH ₃ 7,45%	Gef. N 12,92	—OCH ₃ 7,19%
-------------------------------	--------------	-------------------------	--------------	-------------------------

¹⁾ J. W. Cook & C. A. Lawrence, J. chem. Soc. 1938, 58.

²⁾ P. Karrer & F. Kehrer, Helv. 25, 31 (1942).

³⁾ O. L. Brady, J. chem. Soc. 1931, 756.

2-Cyclohexylidenäthyl-4-methoxy-pimelinsäure-1-äthylester (roh) (XXVIII): Die sauren Anteile aus der Verseifung des β -Ketoesters XXVI (siehe oben), aus mehreren Ansätzen gesammelt, stellten ein zähes Harz dar. Es liess sich ohne merkliche Zersetzung im Hochvakuum destillieren, Sdp. ca. 230°/0,01 mm.

$C_{18}H_{30}O_5$	Ber. C 66,23	H 9,26	Alkoxy-O 9,80%	Verseifungsäquivalent 326,42
(326,42)	Gef. „ 63,73	„ 8,70	„ 11,22%	„ 374,6

2-Cyclohexylidenäthyl-4-methoxy-pimelinsäure-diäthylester (roh) (XXIX): 13 g roher Halbester XXVIII wurden mit 1,5 cm³ konz. Schwefelsäure in 60 cm³ abs. Äthanol 2 Std. gekocht. Das in üblicher Weise aufgearbeitete Neutralprodukt gab 13,62 g Destillat vom Sdp. 165–170°/0,01 mm.

Cyclisierung des Dicarbonsäureesters XXIX: Die 13,62 g Ester XXIX wurden mit 1,1 g granuliertem Natrium in 50 cm³ abs. Benzol gekocht, wobei zunächst starke Reaktion unter Rotfärbung, mit der Zeit Abscheidung eines Niederschlages eintrat. Nach 2 Std. Kochen wurde in neutrale, laugelösliche und hydrogencarbonatlösliche Anteile (von letzteren nur Spuren) aufgetrennt. Die erhaltenen 0,96 g laugelösliches Öl gaben kaum Eisenchloridreaktion. Als Hauptprodukt wurden 9,41 g neutrales Öl gewonnen.

2-Cyclohexylidenäthyl-4-methoxy-cyclohexanon (XXVII) (via XXVIII/XXIX): Das gesamte rohe Cyclisierungsprodukt (neutral und laugelöslich, 10,37 g) der vorstehenden Stufe wurde mit 300 cm³ 0,5-n. NaOH 105 Min. gekocht. Bei der Aufarbeitung wurden neben sehr wenig laugelöslichen Anteilen 7,74 g neutrales Öl erhalten. Die Destillation ergab 5,92 g wasserhelles Öl. Sdp. 125–130°/0,01 mm; n_D^{20} 1,4980.

$C_{15}H_{24}O_2$	Ber. C 76,22	H 10,24	—OCH ₃ 13,13%
(236,34)	Gef. „ 76,01	„ 10,48	„ 13,25%

Das wie oben dargestellte **2,4-Dinitrophenylhydrazon** bildete nach 4 maligem Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser sehr unscharf schmelzende orangefarbene Nadeln (Smp. ca. 100–130°). Zur Analyse wurde 4 Std. im Hochvakuum bei 75° über P₂O₅ getrocknet:

$C_{21}H_{28}O_5N_4$ (416,47)	Ber. N 13,45	—OCH ₃ 7,45%	Gef. N 13,49	—OCH ₃ 7,52%
-------------------------------	--------------	-------------------------	--------------	-------------------------

1-Methyl-2-cyclohexylidenäthyl-4-methoxy-cyclohexanol (XXXI): 16,39 g Keton XXVII gelöst in 30 cm³ abs. Äther wurden zu einer in 100% Überschuss bereiteten Methylmagnesiumjodid-Lösung in Äther innert 15 Min. getropft, wobei heftige Reaktion unter Erwärmung eintrat. Nach 2 Std. Stehen bei Raumtemperatur wurde noch 20 Min. zum Rückfluss erhitzt. Nach vorsichtigem Zusatz von 10 cm³ Methanol wurde mit Eiswasser und Ammonchlorid zerlegt und die Ätherlösung in üblicher Weise aufgearbeitet. Der ölige Rückstand destillierte einheitlich und ohne Rückstand als dickliches, fast farbloses Öl; Sdp. 130°/0,01 mm; n_D^{20} 1,5036.

$C_{16}H_{28}O_2$	Ber. C 76,14	H 11,18	—OCH ₃ 12,30%
(252,38)	Gef. „ 75,70	„ 11,14	„ 12,67%

1-(2'-Methyl-5'-methoxy-cyclohex-1'-enyl)-2-(cyclohex-1"-enyl)-äthan (XXXIII) und/oder 1-Methyl-2-cyclohexylidenäthyl-4-methoxy-cyclohex-1-en (XXXII): 7,25 g Carbinol XXXI, mit 7,5 g geschmolzenem, gepulvertem Kaliumhydrogensulfat gemischt, wurden 105 Min. auf 170–180° erwärmt. Oberhalb 170° fand heftige Reaktion unter Aufschäumen statt. Ein Ätherauszug des Reaktionsproduktes, in üblicher Weise gewaschen und getrocknet, gab einen Rückstand von 6,73 g, der ein einheitlich siedendes Destillat (6,38 g) lieferte. Das rektifizierte Präparat (Sdp. 163–165°/12 mm) war ein bewegliches, leicht grünliches Öl; n_D^{20} 1,5037; Färbung mit TNM rein gelb, keine selektive Absorption im UV.

$C_{16}H_{26}O$	Ber. C 81,99	H 11,18	—OCH ₃ 13,24%	DZ 2
(234,37)	Gef. „ 81,92	„ 11,41	„ 13,09%	„ 1,96

Versuch zur Cyclisierung von XXXIII und/oder XXXII¹⁾: In einem kleinen Rundkolben mit Rührer, Thermometer und Tropftrichter, gekühlt mit Eis-Kochsalz-

¹⁾ Methode vgl. H. Schinz, L. Ruzicka, C. F. Seidel & Ch. Tavel, Helv. **30**, 1814 (1947).

mischung, wurden zu 32 g 85-proz. Phosphorsäure unter Röhren 9,07 g Dien (XXXII und/oder XXXIII) innert 20 Min. getropft, wobei die Temperatur unter -10° blieb. Die zähe gelbe Paste wurde 15 Min. weiter bei -15° bis -10° gerührt, innert 15 Min. auf Raumtemperatur gebracht und anschliessend 15 Min. bei $50-60^{\circ}$ gerührt. Nach Zusatz von Eiswasser wurde ausgeäthert, die Ätherlösung mit Wasser und Kaliumhydrogen-carbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt: Rückstand 8,79 g grünliches Öl. Die Destillation ergab etwas harzigen Rückstand. Bei der zweiten Destillation erhielt man 7,29 g vom Sdp. $163-165^{\circ}/12$ mm; n_{D}^{20} 1,5062.

$C_{16}H_{26}O$ Ber. C 81,99 H 11,18 $—OCH_3$ 13,24%
 (234,37) Gef. „ 81,87 „ 11,38 „ 13,14% DZ 1,55

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. H. Lehner) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Synthese von substituierten, 2fach ungesättigten sym-Biscyclohexyl-äthanen wird beschrieben.

Dr. A. Wander AG., Bern, Forschungsinstitut.
 Leiter: PD. Dr. med. G. Schönholzer.

233. Das Lab und seine Wirkung auf das Casein der Milch. X¹). Eine Methode zur direkten Bestimmung der Geschwindigkeit der Primärreaktion der Labgerinnung der Milch²)

von Hs. Nitschmann und H. U. Bohren.

(12. X. 55.)

1. Einleitung.

Die Reaktionsgeschwindigkeitsmessungen der enzymatischen Phase (Primärreaktion) der Labgerinnung der Milch, über die hier berichtet wird, beruhen auf der Tatsache, dass bei dieser Reaktion in spezifischer Weise Peptide vom Casein abgespalten werden, die viel löslicher als das Casein sind und deshalb relativ leicht von diesem abgetrennt werden können. Dass bei der Labung leichter lösliche Stickstoffverbindungen auftreten, ist schon sehr lange bekannt (Molkenalbumose), aber erst kürzlich ist der Versuch gemacht worden, die Entstehung dieses Nicht-Protein-Stickstoffes (NPN) zeitlich messend zu verfolgen³). Das kann dadurch geschehen, dass man während der Labung von Milch oder Caseinlösung von Zeit zu Zeit

¹⁾ Nr. IX dieser Reihe: Hs. Nitschmann & W. Keller, Helv. **38**, 942 (1955).

²⁾ Unter dem Titel „Kinetic measurements of the primary reaction of the rennet curdling of milk“ in gekürzter Form vorgetragen am 3. Internationalen Kongress für Biochemie, 1.—6. August 1955 in Brüssel. — Für eine noch detailliertere Darstellung siehe Diss. H. U. Bohren, Bern 1955.

³⁾ Ch. Alais, G. Mocquot, Hs. Nitschmann & P. Zahler, Helv. **36**, 1955 (1953).