



JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON
HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 564 · HEFT 2

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

Inhalt

| | |
|---|-----|
| Kurt Alder, Marianne Schumacher und Oswald Wolff, Über Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden. Butadien-1-carbonsäure-(chlorid) und Acrylsäure-(chlorid) | 79 |
| Kurt Alder und Marianne Schumacher, Über die isomeren Formen der Tetrahydro-o-phthalsäure. Über die Konfiguration der n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäuren | 96 |
| Kurt Alder und Wilhelm Vogt, Über den Aufbau von α -Terpineol durch Diensynthese. Zur Kenntnis der Diensynthese mit unsymmetrischen Addenden | 109 |
| Kurt Alder und Wilhelm Vogt, Zur Kenntnis der Diensynthese mit unsymmetrischen Addenden. Die Diensynthese des Piperylens 1,3-Dimethyl-butadiens und des 1,1,3-Trimethyl-butadiens mit Acrylsäure und mit Acrolein | 120 |
| Oskar Süss, Über die Oxydation acylierter Aminosäuren mit Bleitetraacetat | 137 |
| Wilhelm Treibs, Über bi- und polycyclische Azulene. III. Mittel.: Der Patchouli-alkohol, ein tricyclischer Azulene-bildner | 141 |
| Theodor Wieland (Unter Mitarbeit von Liselotte Wirth und Edgar Fischer), Über die Giftstoffe des Knollenblätterpilzes VII. Mittel. β -Amanitin, eine dritte Komponente des Knollenblätterpilzgiftes (mit 6 Figuren im Text) | 152 |

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angeedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon“.

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Ausführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band 15,— DM zuzügl. Versandkosten.

Einzelheft 5,50 DM.

Copyright 1949 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

Ausgegeben am 31. August 1949.



JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

564. Band

Über Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden Butadien-1-carbonsäure-(chlorid) und Acrylsäure-(chlorid)¹⁾

Von *Kurt Alder*, *Marianne Schumacher* und *Oswald Wolff*
(Mitteilungen aus dem Chemischen Institut der Universität Köln a. Rh.)

(Eingegangen am 4. Juni 1949)

Übersicht.

- I. Die sterischen Orientierungsregeln,
- II. Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden,
- III. Butadien-1-carbonsäure-(chlorid) und Acrylsäure-(chlorid),
- IV. Folgerungen und Fragestellungen:
 - a) zur Stereochemie der Diensynthese,
 - b) zum Mechanismus der Diensynthese.

1. Die sterischen Orientierungsregeln

Unsere Kenntnisse über den Mechanismus der Diensynthese gründen sich in erster Linie auf gewisse Effekte im sterischen Ablauf der Reaktion. An einem großen Versuchsmaterial konnte seinerzeit der Nachweis dafür erbracht werden, daß gerade dieser Additionstypus in auffälliger Weise von sterischen Auswahlregeln beherrscht ist, dergestalt, daß von 2 oder mehr formal vor auszusehenden Reaktionswegen nur einer ausschließlich beschränkt wird oder zumindest stark bevorzugt ist²⁾. In der Erkenntnis, daß gerade diese Phänomene dazu berufen erscheinen, unser Wissen von dem Wesen der Diensynthesen und darüber hinaus von der Natur direkter Anlagerungen ungesättigter Kohlenwasserstoffe aneinander zu mehren und zu vertiefen, haben wir die früheren Untersuchungen

¹⁾ Zur Kenntnis der Diensynthese XVI. Mitt. — XV. Mitt. K. Alder, F. Pascher, H. Vagt, B 75, 1501 (1942); XIV. Mitt. K. Alder, H. F. Rickert, B 72, 1983 (1939).

²⁾ K. Alder und G. Stein, Ang. Chem. 50, 510 (1937).

systematisch weitergeführt³⁾, freilich oft mit langen, durch die Zeitumstände gebotenen Unterbrechungen.

Der Schwerpunkt unserer älteren Arbeiten lag fast ausschließlich auf stereochemischem Gebiet. Damals wurden die folgenden Auswahlregeln aufgestellt:

1. Das „*cis*-Prinzip“: Danach stellen alle Diensynthesen *cis*-Additionen der Dien-komponente an die Olefin- oder Acetylen-bindung des Philodien vor.
2. Das „allgemeine Orientierungs-schema“: Die 1,4-Addition der beiden Partner erfolgt aus einem „Orientierungskomplex mit maximaler Häufung ihrer Doppelbindungen“; Anlagerungen aus einer Anordnung „geringster Dichte“ treten — wenn überhaupt — erst bei höherer Temperatur in Erscheinung.
3. Auslese durch sterische Faktoren im Philodien. Die unter 3. summierten Erscheinungen lassen sich nicht auf eine allgemeine Formel bringen, sondern sind — je nach der sterischen Natur der am Philodien haftenden Substituenten — individuell zu behandeln. Diesen Erscheinungen gemeinsam ist allein die räumliche Unsymmetrie von Substituenten am Philodien. Es sind die gleichen Faktoren, wie sie uns in den Phänomenen der „asymmetrischen Synthese“ entgegentreten²⁾.

Das „*cis*-Prinzip“, schon bei seiner Aufstellung durch ein umfassendes und lückenloses Versuchsmaterial gestützt, hat seitdem immer wieder in ungezählten Fällen seine Bestätigung gefunden. Es ist offenbar tief im Wesen der Diensynthese verankert, eine Feststellung, die mit Rücksicht auf das weiter unten mitzuteilende neue Beobachtungsmaterial von Bedeutung ist.

Zu den unter 3. zusammengefaßten Beziehungen zwischen Diensynthese und asymmetrischer Synthese sind in neuerer Zeit keine Beiträge geliefert worden.

Während also das vor etwa 10 Jahren entworfene Bild von den bei der Diensynthese wirksamen Auswahlprinzipien in diesen beiden Punkten kaum Veränderungen zeigt, war das „allgemeine Orientierungsschema“ Gegenstand eingehender Studien, über die in dieser und einer Reihe folgender Untersuchungen berichtet werden wird. Sie haben seinen Gültigkeitsbereich²⁾ zum Gegenstand und befassen sich

³⁾ Die dabei erzielten Ergebnisse sind in einer Reihe von Dissertations- und Diplomarbeiten niedergelegt: R. Rühmann, Diss. Bonn 1939; W. Trimborn, Dipl.-Arbeit Köln 1941, Diss. Köln 1943; F. Pascher, Diss. Köln 1944; H. Vagt, Diss. Köln 1946; M. Schumacher, Dipl.-Arbeit Köln 1945, Diss. 1948; W. Vogt, Dipl.-Arbeit Köln 1944; K. H. Decker, Dipl.-Arbeit Köln 1949; J. Haydn, Dipl.-Arbeit Köln 1949. — Ein Teil der erzielten Ergebnisse ist in dem noch im Druck liegenden „FIAT“-Bericht, K. Alder: „Die Dien-synthese“ (inger. am 1. 7. 47) zusammengefaßt. Ihre vollständige Publikation soll in nächster Zeit laufend erfolgen.

mit den Grenzfällen der Furane und Fulvene und — vor allem — mit der Diensynthese acyclischer Diene.

Das „allgemeine Orientierungs-schema“ beruht auf eingehenden Konfigurationsbeweisen. Im Gegensatz zur lückenlosen Begründung für das „cis-Prinzip“ war die Gültigkeit des „allgemeinen Orientierungsschemas“ auf Argumente aufgebaut, die ihrer Natur nach notwendig auf cyclische Diene beschränkt sind⁴). Die sterische Analogie im Verhalten von cyclischen und acyclischen Dienen blieb daher zunächst eine — wenn auch von vornherein wahrscheinliche — Annahme. Sie einer direkten Prüfung durch das Experiment zugänglich zu machen, ist ein Ziel der neueren Entwicklung und auch ein Zweck der vorliegenden Untersuchung.

Der nächstliegende Weg, die direkte Verknüpfung von Addukten acyclischer Diene mit solchen cyclischer Struktur, wird, wie leicht einzusehen ist, notwendig auf vereinzelte, besonders günstig gelagerte Fälle beschränkt bleiben⁵). Ihre Durchführung muß so erfolgen, daß das Ergebnis auch stereochemisch beweiskräftig bleibt. Bislang ist ein einziger Fall dieser Art realisiert worden: Die Anlagerung von *trans,trans*-Muconsäure-dimethyl-ester an Maleinsäure-anhydrid nimmt sterisch genau den gleichen Verlauf wie diejenige des $\Delta^{1,3}$ -Cyclo-hexadiens an Maleinsäure-anhydrid. Beide Addukte lassen sich in stereochemisch vollständig einwandfreien Operationen in die gleiche Cyclo-hexan-1,2,3,4-tetracarbonsäure-(*cis, cis, cis, cis*) überführen, woraus wiederum die Parallele im Verhalten von acyclischen und cyclischen Dienen klar hervorgeht.

Da ideale Verknüpfungen dieser Art notwendig Ausnahmefälle bleiben werden, so mußte für die Behandlung des vorliegenden sterischen Problems eine andere Basis gefunden werden. Sie ist durch die folgenden Überlegungen gegeben.

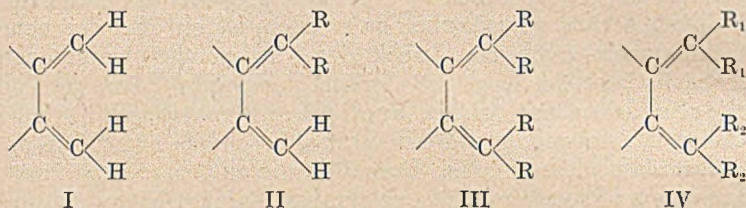
Das „allgemeine Orientierungs-schema“ ist bei cyclischen Dienen aufgefunden worden, weil bei ihnen die beiden „Orientierungs-komplexe“ (A) und (B) zu verschiedenen Verbindungen führen.



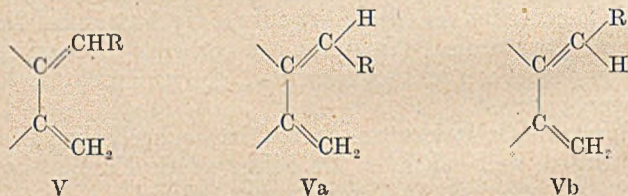
⁴) Für solche hat es auch in neuerer Zeit wiederholt seine Bestätigung erfahren; vgl. die Addition $\Delta^{1,3}$ -Cyclohexadien an Dimethyl-maleinsäure-anhydrid (K. Ziegler, G. Schenck, E. W. Kroekow, A 551, 1 (1942); die Addition von Inden an Maleinsäure-anhydrid, K. Alder, F. Pascher, H. Vagt, B 75, 1501 (1942). Vgl. auch C. Schöpf und Mitarbeiter, A 536, 216 (1938).

⁵) K. Alder, Die Diensynthese, „FIAT“-Review, ferner H. Vagt, Diss. Köln 1946. Die Veröffentlichung dieser Untersuchung erfolgt in Kürze in dieser Zeitschrift.

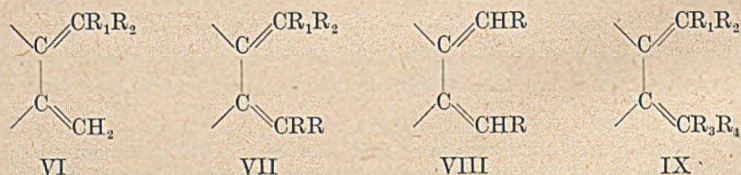
Bei acyclischen Dienen entstehen aus beiden Typen im allgemeinen identische sterische Formen, nämlich überall dort, wo die beiden reagierenden C-Atome des Diens, C_1 und C_4 , bei der Anlagerung nicht zu Asymmetriezentren im Addukt werden; d. h. wenn jedes einzelne von ihnen zwei H-Atome oder zwei gleiche Substituenten trägt. Das Butadien (I) und seine Abkömmlinge vom Typus II und III, ganz allgemein Butadien der Zusammensetzung IV, worin $R_1=R_2$ oder $R_1\neq R_2$ sein kann, sind die Repräsentanten dieser Kategorie von Dienen:



Alle diese Diene sind dadurch gekennzeichnet, daß sie selbst — ohne Ausnahme — nur in einer einzigen sterischen Form auftreten können, ein Kriterium, das sie eindeutig von der zweiten Klasse abgrenzt. Der einfachste Vertreter dieser Gruppe hat den Strukturtypus (V) und tritt in einer *cis*- (Va) und einer *trans*-Form (Vb) auf:



Die Verallgemeinerung dieses einfachsten Falles ist nach dem Gesagten ohne weiteres gegeben und durch die folgenden Schemata gekennzeichnet:

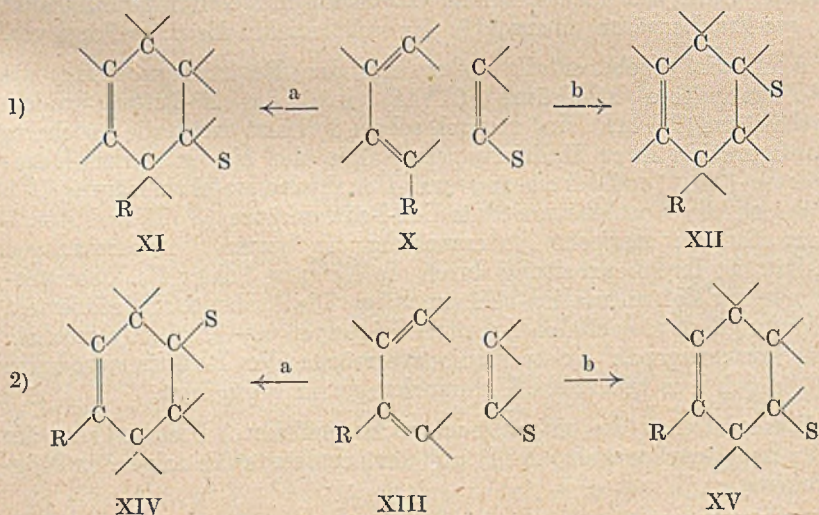


Die Diene der Struktur (VI) und (VII) entsprechen dem oben skizzierten einfachsten Fall (V) und treten in zwei geometrischen Formen auf, während sich bekanntlich von VIII drei und von IX vier solche

cis-trans-Isomere ableiten. Typ VIII ist in der Muconsäure, Typ IX in der Sorbinsäure realisiert. Bei der Diensynthese aller Diene der zweiten Klasse werden in den Gruppen VI und VII eines, in den Gruppen VIII und IX beide addierenden C-Atome zu Asymmetriezentren und geben dadurch Veranlassung zum Auftreten verschiedener sterischer Formen, deren Konfiguration den Schluß auf den Verlauf der Anlagerung zuläßt. Sie gleichen hierin den cyclischen Dienen, ja sind ihnen als Objekte stereochemischer Studien sogar in gewissem Sinne noch überlegen: denn während das Cyclo-pentadien z. B. nur in einer *cis, cis*-Form auftreten kann und *cis, trans*- sowie *trans, trans*-Konfiguration gar nicht vorkommen, sind beim acyclischen Dien grundsätzlich alle Isomeren realisierbar⁶⁾. Diese Überlegungen bilden einen Ausgangspunkt für unsere neueren Untersuchungen über den Verlauf von Diensynthesen mit acyclischen Dienen. Bei zahlreichen Fällen dieses Typus gesellt sich zu dem eben dargelegten Gesichtspunkt noch ein weiterer hinzu, der für die Kenntnis der Orientierungskräfte, die den Ablauf von Diensynthesen bestimmen, gleichfalls grundlegend ist.

II. Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden

Es handelt sich um ein strukturelles Problem, das überall dort auftritt, wo sowohl die Dien- als auch die Philodien-Komponente unsymmetrisch gebaut sind. Im einfachsten Falle, bei monosubstituierten Partnern, nimmt es die folgende Gestalt an:



⁶⁾ Wir haben diese Fälle auch unter dem Gesichtspunkt der freien Drehbarkeit von Dien-komponenten untersucht (M. Schumacher, Diss. Köln 1948). Hierüber soll später zusammenhängend berichtet werden.

Sind in beiden Fällen dirigierende Einflüsse der Substituenten R und S aufeinander wirksam? Entsteht — mit anderen Worten — im Fall 1) des α -substituierten Diens X die ortho-Form (XI) bevorzugt vor dem meta-Typus (XII) und im Falle 2) beim β -substituierten Dien XIII die para- (XIV) bevorzugt vor der meta-Verbindung (XV)?

Wir haben diese Fragen auf breiter Grundlage bearbeitet, indem wir die Art der Substituenten R und S, ihre Zahl und ihre Stellung systematisch variierten. Der nachfolgende Fall, die Diensynthese der *trans*-Butadien-1-carbonsäure (XVI) und ihres Chlorides mit Acrylsäure und Acrylsäure-chlorid scheint uns besonders geeignet, die Erörterung der hier aufgeworfenen Fragen im einzelnen zu beginnen⁷⁾.

III. *trans*-Butadien-1-carbonsäure-(XVI)(-chlorid) und Acrylsäure(-chlorid)

Unsere Wahl fiel zunächst auf die Kombination von Butadien-1-carbonsäure als Dien mit der Acrylsäure als Philodien. Gerade dieses System bringt in zwei Punkten ideale Voraussetzungen für eine nähere Untersuchung mit sich, da sowohl die Konfiguration des Ausgangsdiens als auch die Konfigurationen der zu erwartenden Reaktionsprodukte festliegen.

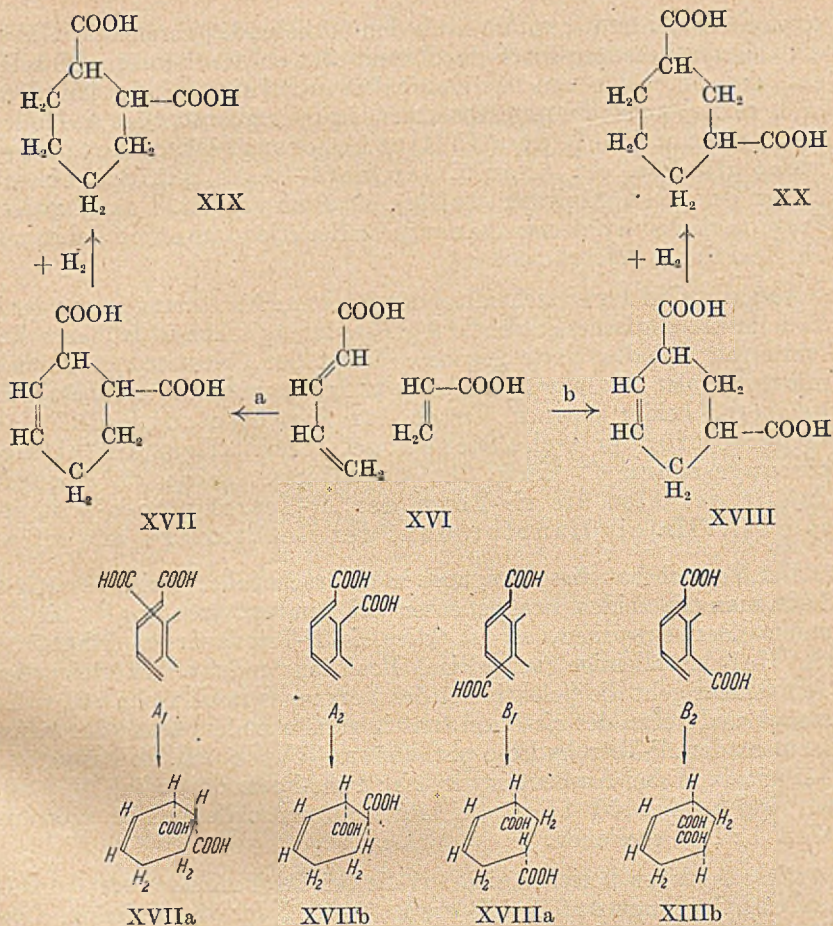
Die Butadien-1-carbonsäure (XVI) ist ein wohldefinierter, kristallisierter Stoff, der bei der milden Oxydation mit Kaliumpermanganat in *rac*-Traubensäure übergeht⁸⁾. Er stellt mithin die *trans*-Form vor.

Auch die gegebenenfalls zu erwartenden Reaktionsprodukte, die Δ^3 -Tetrahydro-o-phthalsäure (XVII) und die Δ^4 -Tetrahydro-isophthalsäure (XVIII), sind sterisch scharf definiert durch die gesicherte Konfiguration ihrer Hydrierungsprodukte, der *cis*- und *trans*-Hexahydro-o- (XIX) und der *cis*- und *trans*-Hexahydro-isophthalsäure (XX). Während die Kombination Butadien-1-carbonsäure (XVI) und Acrylsäure für die sterische Untersuchung die besten Voraussetzungen besitzt, ist ihre Bearbeitung durch die Neigung beider Reaktionsteilnehmer zur Polymerisation beeinträchtigt. Die Ausbeute an definiertem Addukt pflegt je nach den Arbeitsbedingungen 60—75% zu erreichen. Das hervorragende Kristallisationsvermögen der Reaktionsprodukte hat jedoch ihre praktische Untersuchung sehr begünstigt.

Formal bietet (die bislang noch nicht realisierte) Diensynthese der Butadien-1-carbonsäure (XVI) mit der Acrylsäure die folgenden Möglichkeiten:

⁷⁾ Zwei weitere Beiträge zur Frage nach dem Verlauf der Diensynthese mit unsymmetrischen Addenden finden sich in der 2. und 3. der nachfolgenden Abhandlungen.

⁸⁾ O. Doebner, B 35, 1141 (1902).



Die Unsymmetrie der beiden Partner läßt strukturell die beiden Reaktionen a und b erwarten, von denen die erste zur Δ^3 -Tetrahydro-ortho-phthalsäure (XVII), die zweite zur Δ^4 -Tetrahydro-iso-phthalsäure (XVIII) führen sollte.

Stereochemisch kann die Diensynthese innerhalb des Reaktionstypus a oder b jeweils aus zwei verschiedenen „Orientierungskomplexen“ A_1 oder A_2 bzw. B_1 oder B_2 erfolgen, von denen A_1 und B_1 die *cis*-Formen (XVIIa) bzw. (XVIIIa) der ortho- bzw. der meta-Reihe ergeben, während A_2 bzw. B_2 zu den entsprechenden *trans*-Isomeren (XVIIb) bzw. (XVIIIb) führen würde.

Die erste Frage nach der bevorzugten Entstehung von ortho- oder iso-Form, genauer die Frage nach dem Verhältnis der Reaktions-

geschwindigkeiten $v_a : v_b$, ist nach den vorliegenden Kenntnissen über die Diensynthese nur durch das Experiment zu beantworten. Es zeigt sich, daß unter den von uns eingehaltenen Arbeitsbedingungen, d. h. im Bereich von der Raumtemperatur bis zur Temperatur des siedenden Toluols der ortho-Typus (XVII) so bevorzugt ist, daß es bisher nicht glückte, ein Addukt der meta-Reihe mit Sicherheit unter den Reaktionsprodukten nachzuweisen. Unsere zweite Frage nach dem sterischen Verlauf der Reaktion kann sich daher auf die Reaktion a beschränken.

Anders als bei der Entscheidung der strukturellen Alternative a oder b sind für die sterische Entscheidung A_1 oder A_2 schon in früheren Erfahrungen Anhaltspunkte gegeben. A_1 ist der Orientierungskomplex mit maximaler Häufung A_2 derjenige mit geringster Dichte der Doppelbindungen beider Partner. Unter der Voraussetzung, daß das seinerzeit für cyclische Diene abgeleitete „allgemeine Orientierungsschema“ auch für acyclische seine Gültigkeit behält, ist also die *cis*-Form der Δ^3 -Tetrahydro-o-phthalsäure (XVIIa) als Hauptprodukt der Reaktion zu erwarten.

Der Versuch hat diese Prognose in eindrucksvoller Weise bestätigt: Läßt man die beiden Komponenten bei Temperaturen von 70 bis 75° aufeinander einwirken, so ist die *cis*- Δ^3 -Tetrahydro-o-phthalsäure (XVIIa) das alleinige (kristalline) Reaktionsprodukt. Mit steigender Temperatur geht die Selektivität des Vorganges rasch mehr und mehr zurück und neben der *cis*-Form tritt in zunehmendem Maße das *trans*-Isomere der Δ^3 -Tetrahydro-o-phthalsäure (XVIIb) auf. So betrug das Verhältnis in den Ausbeuten von *cis* : *trans*-Form etwa: bei 75° 1 : 0, bei 90° 7 : 1, bei 100° 4,5 : 1, bei 110° 2 : 1, um schließlich bei 130° den Wert 1 : 1 zu erreichen.

Diese Angaben beziehen sich auf die bei der Reaktion direkt anfallenden kristallinen Anteile, die etwa 65—70% der theoretischen Ausbeute betragen. Bei den niedrigsten der angewandten Temperaturen wird unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen, während bei den höchsten mit der Diensynthese auch Polymerisationen zunehmend in Konkurrenz treten.

In dem Bestreben, den charakteristischen Zug im Bilde dieser Diensynthese möglichst eindeutig herauszuarbeiten, haben wir auch die Diensynthese der Chloride beider Säuren studiert. Das Chlorid der Butadien-1-carbonsäure war unbekannt. Seine Darstellung und seine Charakterisierung durch ein Anilid sind im experimentellen Teil angegeben. Unsere Ergebnisse bei der Diensynthese von Butadien-1-carbonsäure-chlorid mit Acrylsäure-chlorid entsprechen vollkommen unseren beim Arbeiten mit den freien Säuren gemachten Erfahrungen. Hier wie dort entsteht praktisch

nur der ortho-Typus, und zwar bei tiefer Temperatur⁹⁾ ausschließlich als reine *cis*-Form, mit wachsenden Temperaturen mehr und mehr mit der *trans*-Form vermischt.

Soweit das Tatsachenmaterial. Wir werden in einer Reihe von späteren Mitteilungen im einzelnen zeigen, daß dieser Fall nur ein Paradigma für alle Diensynthesen mit acyclischen Dienen vorstellt und stellen ihn im folgenden, indem wir teilweise spätere Ergebnisse vorwegnehmen, in einen breiteren Zusammenhang.

IV. Verallgemeinerungen; neue Fragestellungen

a) Zur Stereochemie der Diensynthese

An die Spitze dieser Zusammenhänge stellen wir die Frage nach der Gültigkeit des *cis*-Prinzips für den vorliegenden Fall. Da, wie die Erfahrung zeigt, mit steigender Temperatur in wachsendem Maße die *trans*-Form (XVII b) neben der *cis*- Δ^3 -Tetrahydro-phthalsäure (XVII a) entsteht, liegt nichts näher als die Folgerung, das *cis*-Prinzip verlöre mit steigender Temperatur seine Gültigkeit. Eine solche Annahme trifft jedoch offenkundig nicht zu. Die *trans*-Form verdankt vielmehr ihre Entstehung nur dem Umstand, daß mit steigender Temperatur die Diensynthese zwar noch vollständig nach dem *cis*-Additionsprinzip verläuft, daß aber unter diesen Bedingungen der durch das „allgemeine Orientierungsschema“ gezogene Rahmen mehr und mehr durchbrochen wird. In diesem Sinne sind die Diensynthese der *trans*-Butadien-1-carbonsäure mit Acrylsäure und die Diensynthese der Chloride beider Säuren oben auch gedeutet, und diese Interpretation trifft zweifellos das Richtige.

Die Gültigkeit des *cis*-Prinzips ist bei allen Diensynthesen direkt zu beweisen, bei denen beide ungesättigten Zentren des philodienen Partners im Addukt zu asymmetrischen C-Atomen werden; die Konstitutionstypen $RCH = CHR$, $R_1CH = CHR_2$, $R_1R_2C = CHR$ sind bezeichnende Beispiele dieser Art, und Malein- und Fumarsäure, *cis*- und *trans*-Crotonsäure sowie Chinone sind Philodiene, bei deren Diensynthese die Gültigkeit des *cis*-Prinzips sichtbar wird. In all diesen Fällen sind Ausnahmen nicht bekannt geworden¹⁰⁾.

⁹⁾ Das gegenüber den freien Säuren bei den Chloriden gesteigerte Reaktionsvermögen ermöglichte hier auch das Arbeiten bei Raumtemperatur.

¹⁰⁾ Jedenfalls stehen einer erdrückenden Anzahl von Bestätigungen verschwindend wenige scheinbare Abweichungen gegenüber. Bei ihnen spricht alles dafür, daß sie das Ergebnis von nachträglichen Umlagerungen vorstellen, die mit dem Additionsvorgang nichts zu tun haben. — Wir haben neuerdings Gelegenheit gehabt, durch Diensynthese des Fumarsäure-chlorides (s. die folgende Mitteilung, Absatz IV) sowie der *cis*- und *trans*-Zimtsäure das *cis*-Prinzip zu prüfen und vollauf zu bestätigen.

Die Acrylsäure und deren Chlorid gehören nicht zu diesen Pholidien, und bei ihnen eine Ausnahme zuzulassen, hieße — im Gegensatz zu einem großen und festgefügteten Tatsachenmaterial — eine Abweichung von der Norm nur dort anzunehmen, wo sie ganz im Einklang mit gesicherten Erfahrungen anderer Art ihre zwanglose Erklärung findet. Gemeint sind die Grenzen, die dem allgemeinen Orientierungsschema durch die Temperatur, d. h. durch die Wärmebewegung der Moleküle gezogen sind. Daß dem „allgemeinen Orientierungsschema“ in seiner Gültigkeit Schranken gezogen sind, ist schon bei seiner Aufstellung sicher erkannt und klar ausgesprochen worden¹¹⁾. Die Dimerisierung des Cyclopentadiens, die den Ausgangspunkt¹²⁾ für diese Entwicklung bildete, verläuft bekanntlich bei Raumtemperatur streng selektiv im Sinne des „Orientierungsschemas“, während der gleiche Vorgang bei 150° seine sterische Einheitlichkeit einbüßt. Diese Erfahrung legt den Gedanken nahe, daß es für jede Diensynthese einen Temperaturbereich gibt, bis zu dessen oberer Grenze die Addition sterisch praktisch einheitlich verläuft. Wird diese Grenze überschritten, so gewinnt die regellose Wärmebewegung einen merklichen Einfluß auf das Reaktionsgeschehen. Sie wirkt der Orientierung der Partner entgegen und hebt den einseitigen Ablauf der Vorgänge mit steigender Temperatur in zunehmendem Maße auf; d. h. die Selektivität der Vorgänge geht mit steigender Temperatur zurück. Eine solche „Grenztemperatur“ wird naturgemäß von der Stärke der zwischen den beiden Partnermolekülen wirksamen Kräfte abhängen.

Die Erfahrung zeigt, daß diese Kräfte bei den Diensynthesen des Maleinsäure-anhydrides offenbar ein Maximum besitzen, so daß es im allgemeinen hier gar nicht möglich ist, durch Anwendung von erhöhten Temperaturen den sterischen Ablauf zu beeinflussen. Die besonders eingehend untersuchten Systeme Cyclopentadien und Maleinsäure-anhydrid und Cyclohexadien-(1,3) und Maleinsäure-anhydrid sind die am längsten bekannten Fälle dieser Art. Ihnen haben sich in neuerer Zeit zwei weitere, kaum weniger eindrucksvolle hinzugesellt in der Diensynthese von Cyclohexadien-(1,3) an Dimethylmaleinsäure-anhydrid¹³⁾ und von Inden an Maleinsäure-anhydrid¹⁴⁾. Obwohl diese Diensynthesen bei Temperaturen von 170 bis 180° bzw. 250° durchgeführt werden, verlaufen sie sterisch noch streng selektiv im Rahmen des „allgemeinen Orientierungsschemas“.

¹¹⁾ K. Alder und G. Stein, *Angew. Chem.* 50, 514 (1937). Im folgenden ist allein von der durch die Temperatur dem „allgemeinen Orientierungsschema“ gezogenen Grenze die Rede. Über seine durch besondere konstitutive Momente eingeschränkte Gültigkeit liegt bei Diensynthesen in der Fulven- und der Furanreihe gleichfalls neues Material vor, über das in Kürze berichtet werden wird.

¹²⁾ K. Alder und G. Stein, *A* 496, 224 (1932); *A* 504, 236 (1933); *Angew. Chemie* 47, 837 (1934).

¹³⁾ K. Ziegler, G. Schenek, E. W. Krockow. *A* 551, 1 (1942).

¹⁴⁾ K. Alder, F. Pascher, H. Vagt, *B* 75, 1501 (1942).

Als Ergänzung zu diesen Feststellungen sei bereits vorweggenommen, daß auch die von uns neuerdings¹⁵⁾ unter diesem Gesichtspunkte untersuchten Diensynthesen acyclischer Diene mit Maleinsäure-anhydrid einen analogen Verlauf nehmen; auch sie führen praktisch nur zu einem von zwei möglichen sterischen Typen. Wir dürfen aus der hohen Grenztemperatur schließen, daß das Maleinsäure-anhydrid einen Extremfall repräsentiert, der auf folgenden konstitutiven Faktoren des Maleinsäure-anhydrids beruht:

1. dem Vorhandensein von zwei —C=O -Gruppen,
2. ihrer Lage auf einer Seite der Doppelbindung, und
3. ihrer Fixierung durch den Einbau in ein ebenes Ringsystem.

Unser gesamtes experimentelles Material läßt sich unter diesem Gesichtspunkt verstehen. Wir begnügen uns vorerst damit, dem Verhalten des Maleinsäure-anhydrides dasjenige der Acrylsäure und des Acroleins gegenüberzustellen, bei denen als Richtfaktor nur eine (frei drehbare) OC -Gruppe ins Spiel kommt; das bedeutet — verglichen mit dem Maleinsäure-anhydrid — einen Rückgang der Orientierungskraft, der in einer Senkung der „Grenztemperatur“ zum Ausdruck kommt. Für dieses Verhalten stellten die Diensynthesen der *trans*-Butadien-1-carbonsäure (und ihres Chlorides) mit der Acrylsäure (und ihrem Chlorid) ein plastisches Beispiel vor. Die dort vorgefundenen Verhältnisse sind, wie wir an andern Beispielen¹⁶⁾ gefunden haben, typisch für die Diensynthesen der Acrylsäure und ihrer Derivate. Die sterische Auslese geht in allen diesen Fällen schon bei relativ niedrigen Temperaturen soweit zurück, daß die „anormalen“ sterischen Formen nachweisbar werden. Der dominierende Normaltypus aber stellt in allen bislang untersuchten Fällen diejenige Verbindung vor, die nach dem „allgemeinen Orientierung-schema“ zu erwarten ist, d. h. cyclische und acyclische Diene zeigen bei der Diensynthese das gleiche Verhalten.

b) Zum Mechanismus der Diensynthese

Das Ergebnis der Arbeit, die Entstehung des ortho-Typus (XVII) bei praktisch ausbleibender meta-Form (XVIII) legt auch hier die Frage nach der Verallgemeinerungsfähigkeit des Einzelfalles nahe. Sie wurde geprüft an den Diensynthesen des *trans*-Piperylens mit Acrylsäure und Acrolein¹⁷⁾, sowie des *trans*-1-Phenyl-butadiens mit den

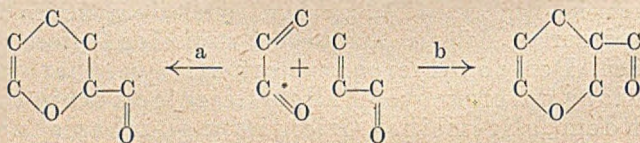
¹⁵⁾ u. a. sind bearbeitet die Diensynthesen von Maleinsäure-anhydrid mit 1,4-Diphenyl-butadien, 1-Phenyl-pentadien, Cinnamyliden-essigsäure-methylester. M. Schumacher, Diss. Köln 1948; und von Maleinsäure-anhydrid und 1-Phenyl-butadien, H. Vagt, Diss. Köln 1946 und W. Vogt, Dipl.-Arbeit Köln 1944.

¹⁶⁾ so u. a. bei den Additionen von *trans*-1-Phenyl-butadien und von *trans*, *trans*-1-Phenyl-pentadien an Acrylsäure.

¹⁷⁾ Vgl. die 3. der folgenden Mitteilungen.

gleichen Philodienen¹⁸⁾). Beide Fälle verhalten sich der *trans*-Butadien-1-carbonsäure ganz analog. Auch dort beherrscht die Reaktion, die zur ortho-Reihe führt, vollständig das Feld. Offenbar bleiben beim Ersatz der ausgeprägt polaren Gruppen —COOH und —COCl im Dien durch die Gruppen —CH₃ und —C₆H₅ die gleichen dirigierenden Kräfte wirksam. Sie können mithin nicht auf eine Anziehung zweier permanenter Dipole zurückgeführt werden. Um ihre Natur als Induktions- und Dispersionskräfte möglichst sicher festzulegen, wurde die Frage nach dem Verlauf von Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden einer systematischen Bearbeitung unterzogen, über deren Ergebnisse in zwei folgenden¹⁹⁾ sowie in einer Reihe von späteren²⁰⁾ Mitteilungen berichtet werden wird.

Hier sei zunächst nur eine erste Folgerung ausgesprochen, die die Elektronen-Formulierung der Diensynthese betrifft. Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit läßt sich dahin zusammenfassen, daß polare Gruppen wie —COOH und —COCl in beiden Partnern bei Diensynthesen soweit als möglich aufeinander zurücken, indem strukturell der ortho- vor dem meta- und sterisch der *cis*- vor dem *trans*-Typus bevorzugt erscheint. Einen ähnlichen Effekt fanden K. Alder, H. Offermanns und E. Rüden²¹⁾ bei einem anderen Fall von Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden, als sie für die Dimerisation von α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen die Gültigkeit des Schemas a und den Ausschluß von b nachweisen konnten.



Auch hier rücken im Reaktionsprodukte die „Schlüsselatome“ beider Partner in maximale Nähe zueinander.

Es liegt auf der Hand, daß diese Beobachtungen unvereinbar sind mit einem „ionischen Mechanismus“ der Diensynthese, wie er von verschiedenen Autoren²²⁾ vorgeschlagen worden ist. Das läßt der Verlauf der Diensynthese von Butadien-1-carbonsäure-(chlorid) und Acrylsäure-(chlorid) mit aller Eindeutigkeit erkennen. Die gleiche Natur der

¹⁸⁾ K. Alder und W. Vogt, unveröffentlichte Beobachtungen.

¹⁹⁾ K. Alder und W. Vogt, dieses Heft S. 109.

²⁰⁾ über den systematischen Aufbau dieser Arbeiten, vgl. A 564, 126—128 (1949).

²¹⁾ K. Alder, H. Offermanns, E. Rüden, B 74, 926 (1941).

²²⁾ B. Eistert, „Tautomerie und Mesomerie“, Enke, Stuttgart 1938, S. 109. - E. Müller, „Neuere Anschauungen der organischen Chemie“, Springer, Berlin 1940, S. 167. — Da in keiner dieser Arbeiten eine Begründung für die Wahl der ionischen Schreibweise gegeben ist, dürfte es sich dort nur um formale Vorschläge gehandelt haben.

Schlüsselatome in beiden Partnern und ihre gleiche Lage zu deren Doppelbindungs-systemen muß in jedem Falle²³⁾ das gleiche Ladungsschema induzieren, dessen elektrischer Ausgleich notwendig zum meta-Typus führt. Die experimentelle Erfahrung zeigt das Gegenteil.

Es kann daher keinem Zweifel mehr unterliegen, daß im Regelfalle²⁴⁾ statt dessen bei der Anlagerung ungesättigter Kohlenstoff-zentren aneinander, wie sie u. a. in der Diensynthese realisiert ist, ein anderes Prinzip wirksam sein muß. Die neuerdings²⁵⁾ in Vorschlag gebrachten „(krypto)-radikalischen“ Formulierungen kommen dem Wesen der Vorgänge zweifellos bereits sehr viel näher. Die systematische Bearbeitung des Verlaufs von Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden erfordert einen nicht geringen Aufwand an experimenteller Arbeit. Ein großer Teil dieser Arbeit ist bereits getan. Ihre Auswertung trägt in unmittelbarer Verbindung mit den sterischen Erkenntnissen dazu bei, in die Natur der Diensynthese und ihr verwandter Vorgänge auf gesicherter Basis, frei von willkürlichen Annahmen einzudringen.

Beschreibung der Versuche

I. Darstellung der Butadien-1-carbonsäure und ihres Chlorides

Die Darstellung der Butadien-1-carbonsäure erfolgte in Anlehnung an die von J. E. Muskat, B. C. Becker und J. S. Lowenstein²⁶⁾ verbesserte Vorschrift von O. Nottbohm²⁷⁾.

Man läßt zu 230 cem in Eis-Kochsalzmischung gekühlter 37 proc. Na-bisulfatlösung im Verlauf von 15 Min. etwa 30 cem ($\frac{1}{2}$ Mol) Acrolein unter kräftigem Turbinieren zutropfen. Nach weiterem 2stündigen Rühren bei Zimmertemperatur setzt man 52 g ($\frac{1}{2}$ Mol) Malonsäure hinzu, erhitzt den Ansatz 2 Stunden unter Rückfluß und läßt ihn über Nacht erkalten. Alsdann dampft man unter Turbinieren das Wasser auf dem siedenden Wasserbade ab, wobei gegen Ende des Vorganges (nach 4—6 Stunden) eine lebhaftere CO_2 -Entwicklung einsetzt. Man nimmt das zähflüssige Reaktionsprodukt in 100 cem Wasser auf, versetzt diese Lösung all-

²³⁾ d. h. gleichgültig, ob ein solcher induktiver Effekt gleichmäßig abklingt oder ob er alterniert. — Auch eine rein sterische Wirkung scheidet aus, da die beiden HOOC - (bzw. ClOC -)Gruppen sich nicht ausweichen, sondern aufeinander zurücken.

²⁴⁾ Es wird zur Zeit von uns geprüft, ob in besonders gelagerten Spezialfällen die ionische Schreibweise als zu bevorzugende „Grenzformulierung“ ihre Berechtigung hat.

²⁵⁾ Branch-Calvin: „The Theory of Organic Chemistry“ S. 488 (New York 1946), denen sich neuerdings auch B. Eistert: „Chemismus und Konstitution“, S. 354 (Stuttgart 1948) anschließt. Die Darstellung von Branch-Calvin liegt uns vorerst nur in der Wiedergabe von B. Eistert vor. — Herr H. Henecka hatte die Freundlichkeit, uns das Manuskript einer im Druck befindlichen Arbeit zur Verfügung zu stellen, in der auch er einen (krypto)-radikalischen Mechanismus für die Diensynthesen annimmt. Seine Argumente stützen sich in erster Linie auf die von K. Alder und Mitarbeitern für Diensynthesen aufgefundenen Auswahlregeln.

²⁶⁾ Am. 52, 329 (1930).

²⁷⁾ A 412, 49 (1916).

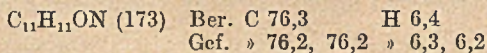
mählich mit einer Mischung von 150 ccm Wasser und 300 g Ätznatron und erhitzt den Ansatz weitere 3—4 Stunden unter kräftigem Turbinieren. Dabei entsteht eine zähe halbkristalline Masse, die man nach dem Abkühlen in einen 4-l-Stutzen bringt und mit 500 g Eis und 500 g Chloroform versetzt. Zu diesem Gemisch läßt man langsam und unter kräftigem Rühren 1,1 l 8,5-n-Salzsäure zutropfen, wobei man durch Kühlung dafür Sorge trägt, daß die Temperatur + 5° nicht übersteigt. Nach der Abtrennung der Chloroform-phase wird die wäßrige Lösung zusätzlich noch 3mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformlösungen trocknet man nach Zusatz von etwas Hydrochinon über Calciumchlorid.

Die so gewonnene *trans*-Butadien-1-carbonsäure liefert durch bloßes Umkristallisieren aus Ligroin keine ganz reinen Produkte. Wir haben aus diesem Grunde die nachfolgende Verbesserung ausgearbeitet. Man engt die Chloroformlösung auf etwa 300 ccm ein, läßt in dem Maße, in dem das Chloroform weiterhin verdampft, Paraffinöl (Sdp. > 200°/2 mm) zur Lösung hinzufießen und destilliert nach der Entfernung des Chloroforms die Säure bei möglichst niedrigem Druck aus dem Öl heraus. Bei 2 mm geht die *trans*-Butadien-1-carbonsäure (XVI) zwischen 76 und 81° über und kristallisiert in langen weißen Nadeln im Kühler aus. Die Ölbadtemperatur wird zum Schluß bis auf 200° gesteigert.

Man löst die so erhaltene *trans*-Butadien-1-carbonsäure mit möglichst wenig heißem Ligroin aus dem Kühler heraus und läßt sie in der Kältemischung vollständig auskristallisieren. Schneeweiße farblose Nadeln. Schm. 72°. Ausbeute 50 Proc. d. Th.

trans-Butadien-1-carbonsäure-chlorid: Man versetzt 12,2 g *trans*-Butadien-1-carbonsäure (XVI) mit 0,2 g Zinkstaub und 0,4 g wasserfreiem Zinkchlorid und löst bei 60° die Säure in 80 ccm Petroleum (vom Siedebereich 100—150°/11 mm), das wasserfrei und beständig gegen Thionylchlorid sein muß. Zu dieser Mischung läßt man innerhalb 20 Minuten 11 ccm Thionylechlorid zutropfen und hält den Ansatz noch 2 Stunden auf 60°. Das Reaktionsprodukt wird anschließend aus dem Petroleum herausdestilliert, wobei man zunächst eine zwischen 40—80° (11mm) siedende Fraktion auffängt, die erneut rektifiziert wird und dann als farbloses Öl bei 43°/11 mm übergeht. Die Ausbeute beträgt 14 g oder 97 Proc. d. Th.

trans-Butadien-1-carbonsäure-anilid. 3,7 g Butadien-1-carbonsäure-chlorid werden in 50 ccm trockenem Äther gelöst und unter Kühlung in Eis-Kochsalz-mischung mit einer Lösung von 5,9 g Anilin in 20 ccm Äther langsam versetzt. Man saugt das in heftiger Reaktion abgeschiedene Anilinhydrochlorid ab, versetzt die Ätherlösung bis zur beginnenden Trübung mit Petroläther und läßt das Anilid in Eis-Kochsalz-mischung auskristallisieren. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus einem Gemisch von Äther und Petroläther bildet das Anilid farblose Schuppen vom Schmelzpunkt 91—91,5°.



II. *trans*-Butadien-1-carbonsäure (XVI) und Acrylsäure

a) bei 100°. 2,4 g *trans*-Butadien-1-carbonsäure (XVI) werden mit 2 g Acrylsäure und 0,2 g Hydrochinon im offenen Kölbchen 5 Stunden lang auf 100° erhitzt. Beim Verreiben der erkalteten Reaktionsmasse mit wenig Essigester erstarrt sie kristallinisch. Man preßt sie auf Ton und kristallisiert sie anschließend aus Essigester um, wobei man gegebenenfalls von etwas unlöslichem Polymerem abfiltriert.

Die zuerst ausfallenden Fraktionen bestehen allein aus den klaren, scharfkantigen, glasharten Formen der *cis*- Δ^3 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure (XVIIa) vom Schmp. 174°²⁸). Erst in der letzten Fraktion treten neben den klaren auch trübe Kristalle auf, die man durch mechanische Auslese leicht abtrennt. Sie schmelzen roh bei 210°. Beim Umkristallisieren aus Essigester gehen sie in gleichfalls ausge-

zeichnet ausgebildete Kristalle über, die bei 218° schmelzen und die *trans*- Δ^3 -Tetrahydro-o-phthalsäure (XVIIb) vorstellen²⁸).

Die Gesamtausbeute an krist. Säuren beträgt in diesem Versuch etwa 60 Proc., das Mengenverhältnis von *cis*- zu *trans*-Form ist etwa 4,5 : 1.

b) bei wechselnden Temperaturen²⁹). Bei 75—80° vereinigen sich die Komponenten in einer Ausbeute von 65 bis 70 Proc. d. Th. ausschließlich zur *cis*- Δ^3 -Tetrahydro-o-phthalsäure (XVIIa) vom Schmelzpunkt 174°. Polymere Produkte fallen unter diesen Bedingungen kaum an.

Bei 90° entstehen *cis*- und *trans*-Säure (neben wenig Polymerem) in einem Mengenverhältnis von etwa 7 : 1 und in einer Gesamtausbeute von etwa 60 Proc. an Kristallinat.

Bei 110° bilden sich in einer Gesamtausbeute von etwa 60 Proc. an Kristallinat 2 Teile *cis*- neben 1 Teil *trans*-Säure.

Bei 130—135° erhält man nach 4-stündigem Erhitzen 60 Proc. Kristallinat, das zu gleichen Teilen aus *cis*- und *trans*-Form besteht.

c) Aufarbeitung der öligen Anteile. Alle bisher beschriebenen Angaben bezogen sich auf die bei der Diensynthese der *trans*-Butadien-1-carbonsäure mit Acrylsäure erhaltenen kristallinen Reaktionsprodukte. Dabei fallen Nebenprodukte an, die sich nach unserer Aufarbeitungsmethode in den Tonscherben finden, auf welche die Reaktionsprodukte nach dem Verreiben mit Essigester abgepreßt werden (s. o. Absatz a).

Ihre Menge ist so gering, daß wir für ihre Untersuchung die öligen Anteile aus vielen und unter verschiedenen Bedingungen durchgeführten Versuche summarisch verwendet haben. Dabei war es uns vor allem darum zu tun, die Frage zu prüfen, ob diese Anteile eventuell Verbindungen der Tetrahydro-iso-phthalsäure-reihe (XVIIIa) oder (XVIIIb) enthalten.

Die Tonscherben werden zerkleinert und mit Essigester erschöpfend extrahiert. Den nach dem Abdampfen des Essigesters hinterbleibenden öligen Rückstand nimmt man in Eisessig auf und unterwirft ihn der Hydrierung mit Pt-dioxyd als Katalysator. Dabei wird etwas mehr als die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Da auch das hydrierte Produkt keine Neigung zur Kristallisation zeigt, wird es durch Erhitzen mit der 20fachen Menge rauchender Salzsäure im Rohr der Umlagerung unterworfen. Der Rohrinhalt, durch geringe Mengen von Zersetzungsprodukten dunkel gefärbt, wird nach Zusatz von etwas Wasser mit Tierkohle gekocht und abfiltriert. Beim Einengen des Filtrats kristallisiert die *trans*-Hexahydro-o-phthalsäure in einer Menge aus, die der Hälfte des eingesetzten Öles entspricht³⁰).

Sie schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Wasser³¹) bei 215—220° und zeigt im Gemisch mit einem Präparat anderer Herkunft³²) keine Schmelzpunktsdepression. Beim Kochen mit Acetyl-chlorid liefert sie das bekannte Anhydrid vom Schmp. 142°.

²⁸) Über die nähere Charakterisierung s. Absatz III.

²⁹) Wir haben uns im Blindversuch davon überzeugt, daß die Bildung der *trans*-Säure bei höheren Temperaturen nicht auf eine nachträgliche Umlagerung primär entstandener *cis*-Form zurückzuführen ist.

³⁰) Dadurch erhöhen sich die oben angegebenen Ausbeutezahlen noch etwas. Die Art der Bearbeitung des „öligen Anteils“ läßt keinen Schluß auf die primäre Entstehung von *cis*- oder *trans*-Form der ortho-Reihe zu, dagegen läßt auch dieses Ergebnis die bevorzugte Bildung des ortho- vor dem meta-Typus erkennen.

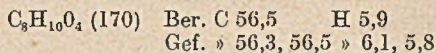
³¹) Die letzten an dieser Stelle noch anfallenden Kristallite zeigen ein Abfallen des Schmelzpunkts auf 150—70°. Ihre Menge war indessen so gering, daß sie für eine Untersuchung auf den Gehalt von Hexahydro-iso-phthalsäure nicht ausreichte.

³²) O. Diels und K. Alder, A 460, 114 (1928).

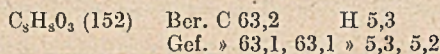
Die wäßrig-salzsauren Urлаugen hinterlassen beim Abdampfen des Wassers i. V. ein saures Öl (etwa $\frac{1}{3}$ der eingesetzten Ölmenge), dessen Untersuchung noch aussteht.³³⁾

III. *cis*- und *trans*- Δ^3 -Tetrahydro-o-phthalsäure (XVIIa und XVIIb)

Die in den eben beschriebenen Versuchen auftretende *cis*- Δ^2 -Tetrahydro-o-phthalsäure (XVIIa) bildet durchsichtige, glasharte Kristallformen vom Schmp. 174° (aus Essigester).

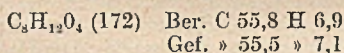


cis-Anhydrid. Wird die freie Säure mit einem Überschuß von Essigsäureanhydrid 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, so erhält man nach dem Abdampfen des Essigsäureanhydrides i. V. das *cis*-Anhydrid zunächst als Öl, das beim Anreiben rasch erstarrt und nach dem Umkristallisieren aus Ligroin farblose Kristalle vom Schm. 58—59° bildet.



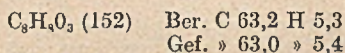
Beim Erwärmen mit Wasser erhält man aus dem Anhydrid die unveränderte Ausgangssäure wieder zurück.

Katalytische Hydrierung. Bei der katalytischen Hydrierung der *cis*- Δ^2 -Tetrahydro-o-phthalsäure wird die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Dabei entsteht quantitativ die *cis*-Hexahydro-o-phthalsäure (XIXa), die durch ihren Schmp. von 188° und durch die Vergleichsprobe mit einem Präparat anderer Herkunft³²⁾ identifiziert wurde.



Die im vorangehenden Abschnitt II bei der Diensynthese der *trans*-Butadien-1-carbonsäure mit Acrylsäure erhaltene *trans*- Δ^2 -Tetrahydro-o-phthalsäure (XVIIb) bildet nach wiederholtem Umkristallisieren aus Essigester³⁴⁾ — wie das *cis*-Isomere — wohldefinierte harte Formen vom Schmp. 218°.

Das *trans*-Anhydrid erhält man bei etwa 5stündigem Kochen der *trans*- Δ^2 -Tetrahydro-o-phthalsäure mit Acetylchlorid als farblose Kristallmasse vom Schmp. 140° (aus einem Gemisch von Essigester und Ligroin).



Dagegen liefert die *trans*-Säure beim Kochen mit Essigsäureanhydrid unter Umlagerung das *cis*-Anhydrid vom Schmp. 58—59°.

³³⁾ Eine Reihe von Indizien spricht dafür, daß sich ein kleiner Teil dieser Restöle von einer (kristallinen) dimeren Butadien-1-carbonsäure ableitet und daß in ihnen eine geringe Quantität an Hexahydro-iso-phthalsäure enthalten ist. Eine Untersuchung dieser Verhältnisse ist im Gange.

³⁴⁾ Das Rohprodukt bildet farblose trübe Formen, zum unverkennbaren Unterschied von der *cis*-Säure, die schon roh in klaren Kristallen anfällt (s. o.).

Die katalytische Hydrierung der *trans*-Säure, in gleicher Weise wie diejenige des *cis*-Isomeren ausgeführt, ergibt die erwartete *trans*-Hexahydro-*o*-phthalsäure (XIXb) vom Schmp. 215—220°, die durch die Mischprobe mit einem Vergleichspräparat³⁵⁾ identifiziert wurde.

Ein Vergleich der in diesem Abschnitt beschriebenen Verbindungen mit den Angaben A. v. Baeyers³⁶⁾ für dessen *cis*- und *trans*- Δ^4 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure läßt an der Identität beider Gruppen keinen Zweifel aufkommen:

| | | |
|--|---------------|--------|
| Schmp. der freien <i>cis</i> -Säure bei A. v. Baeyer | 174°, bei uns | 174° |
| „ „ „ <i>trans</i> - „ „ „ | 218° „ „ | 218° |
| „ des <i>cis</i> -Anhydrides „ „ „ | 58—59° „ „ | 58—59° |
| „ „ <i>trans</i> - „ „ „ | 140° „ „ | 140° |

Da die wahren *cis*- und *trans*- Δ^4 -Tetrahydro-*o*-phthalsäuren, wie in der folgenden Arbeit gezeigt wird, ganz andere Eigenschaften haben, müssen hier — wie nach unserer Darstellung auch zu erwarten ist — die Δ^3 -Tetrahydro-*o*-phthalsäuren vorliegen.

IV. *trans*-Butadien-carbonsäure-chlorid und Acrylsäure-chlorid

1. *Ansatz bei Raumtemperatur ohne Lösungsmittel.* 3 g *trans*-Butadien-1-carbonsäure-chlorid und 3 g Acrylsäure-chlorid werden miteinander vermischt und bei Raumtemperatur (20—22°) sich selbst überlassen. Nach 4 Wochen trägt man die Reaktionsflüssigkeit unter Turbinieren allmählich in ein Gemisch von 10 ccm Aceton und 20 ccm Wasser ein. Die Hydrolyse erfolgt unter starker Selbsterwärmung. Man verdampft das Aceton auf dem Wasserbade und bringt die Säure durch Abkühlen der wäßrigen Lösung zur Kristallisation. Zwecks möglichst vollständiger Erfassung der Reaktionsprodukte wird die wäßrige Mutterlauge ausgeäthert. Die so erhaltene Rohsäure wird nach dem Trocknen aus Essigester³⁶⁾ umkristallisiert und erweist sich als reine *cis*- Δ^3 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure (XVIIa). Ausbeute 60—65 Proc. d. Th.³⁷⁾

2. *Ansatz bei 80°.* 6 g *trans*-Butadien-1-carbonsäure-chlorid und 5 g Acrylsäure-chlorid werden im Kölbchen mit aufgesetztem Rückflußkühler 6 Stunden lang auf 80° erwärmt. Das Reaktionsprodukt wird durch Eintragen in eine Mischung von 40 ccm Aceton und 60 ccm Wasser hydrolysiert. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie im Ansatz 1.

Man erhält 5,3 g (60 Proc. d. Th.) *cis*- Δ^3 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure, frei vom *trans*-Isomeren.

Zu dem gleichen Ergebnis gelangt man, wenn das Reaktionsprodukt vor der Hydrolyse i. V. destilliert wird. Das Di-chlorid der *cis*- Δ^3 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure siedet bei 115—120°/3 mm.

3. *Ansatz in siedendem Benzol.* Eine Lösung von 5,4 g *trans*-Butadien-1-carbonsäure-chlorid und 5,4 g Acrylsäure-chlorid in 50 ccm trockenem Benzol wird 7 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Benzols i. V. hinterbleibt ein gelbes Öl, dessen Hydrolyse (nach Ansatz 1) ausschließlich die *cis*- Δ^3 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure vom Schmp. 174° ergibt. Ausbeute an krist. Produkt etwa 50 Proc. d. Th.

³⁵⁾ A 258, 167, 210 (1890); A 269, 202 (1892).

³⁶⁾ Etwas hochpolymere *trans*-Butadien-1-carbonsäure ist in Essigester unlöslich und wird zweckmäßig durch kurze Behandlung mit Aktivkohle entfernt.

³⁷⁾ Nach 10 Tagen beträgt die Ausbeute nur etwa 25 Proc. d. Th.

4. Ansatz bei 95—100°. 5,5 g *trans*-Butadien-1-carbonsäure-chlorid und 5,5 g Acrylsäure-chlorid werden unter Rückfluß im Ölbad erhitzt. Bei einer Innentemperatur von 95° beginnt die Mischung zu sieden. Nach zwei Stunden ist die Temperatur auf 100° angestiegen (Bad 120°). Die Aufarbeitung erfolgt wie bei Ansatz 1.

Man erhält die *cis*- neben der *trans*- Δ^3 -Tetrahydro-o-phthalsäure im Mengenverhältnis 3 : 2.

Die Gesamtausbeute an Kristallinat beträgt hier nur noch 40 Proc., da die zu polymeren Produkten führenden Nebenreaktionen bereits merklichen Umfang annehmen.

5. Ansatz in siedendem Toluol. Wird in Ansatz 3 das Benzol durch Toluol ersetzt, so enthält das Kristallinat *cis*- und *trans*-Form der Δ^3 -Tetrahydro-o-phthalsäure in gleicher Menge. Bei der relativ hohen Reaktionstemperatur fallen die Nebenreaktionen schon erheblich ins Gewicht.

Über die isomeren Formen der Tetrahydro-o-phthalsäure¹⁾

(Ein Rückblick auf die Untersuchungen A. v. Baeyers)

Über die Konfiguration der n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäuren

Von Kurt Alder und Marianne Schumacher

(Eingegangen am 4. Juni 1949)

Übersicht:

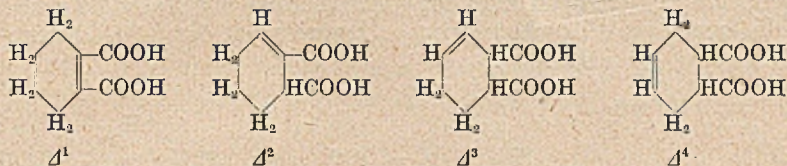
- I. Δ^1 -Tetrahydro-o-phthalsäure,
- II. Δ^2 -Tetrahydro-o-phthalsäure,
- III. *cis*- und *trans*- Δ^3 -Tetrahydro-o-phthalsäure,
- IV. *cis*- und *trans*- Δ^4 -Tetrahydro-o-phthalsäure,
- V. Dihydro-o-phthalsäuren,
- VI. Konfiguration der n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäuren.

Mit der Darstellung der *cis*- und *trans*- Δ^3 -Tetrahydro-o-phthalsäure²⁾ durch Diensynthese der *trans*-Butadien-1-carbonsäure mit Acrylsäure ist in der Gruppe der Tetrahydro-o-phthalsäuren ein weiterer Typus strukturell festgelegt und damit zugleich die größte Unsicherheit beseitigt, die dem System der isomeren Tetrahydro-o-phthalsäuren

¹⁾ Zur Kenntnis der Diensynthese XVII. Mitt.

²⁾ Vgl. die voranstehende Arbeit.

bisher noch anhaftete. Nach A. v. Baeyer sind insgesamt 4 strukturisomere Säuren zu erwarten:



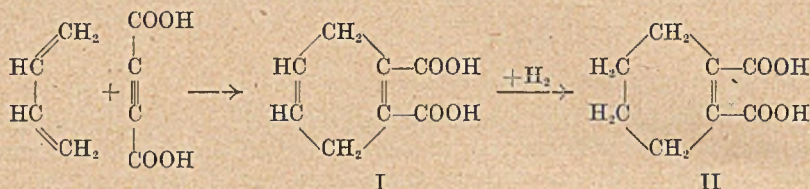
Von diesen 4 Strukturtypen existieren die beiden letzten in je einer *cis*- und einer *trans*-Form und von diesen 4 Stereoisomeren wiederum sind 3, nämlich die *cis*- und die *trans*-Form der Δ^3 -Reihe sowie die *trans*-Form der Δ^4 -Reihe in enantiomorphe Formen aufspaltbar. Die *cis*-Form der Δ^4 -Säure ist als meso-Typus unspaltbar. Durch Reduktion der *o*-Phthalsäure mit Hilfe von Na-amalgam hat seinerzeit A. v. Baeyer in den achtziger Jahren³⁾ des vorigen Jahrhunderts von den 4 strukturisomeren Tetrahydro-*o*-phthalsäuren 3 Typen dargestellt, eine von ihnen in ihrer *cis*- und *trans*-Form. A. v. Baeyer erzielte diese Ergebnisse mit den spärlichsten Hilfsmitteln — praktisch auf der Grundlage einer damals für cyclo-aliphatische Verbindungen noch kaum vorhandenen Versuchsmethodik — strukturchemisch allein geleitet von wenigen unsicheren Parallelen im Verhalten ungesättigter aliphatischer Fettsäuren — stereochemisch orientiert an den noch wenig entwickelten Le Bel van't-Hoff'schen Vorstellungen, deren Gültigkeit für die Isomerieverhältnisse hydrierter Ringsysteme erwiesen zu haben erst sein Verdienst wurde. Eingedenk dieser Voraussetzungen der Arbeiten A. v. Baeyers hat man diese Untersuchungen, die oftmals mehr Entscheidungen eines genialen Sinnes für die Tragfähigkeit von chemischen Analogien als das Resultat strenger Beweisgänge vorstellen, mit Recht als Werke vollendeter Meisterschaft gewertet. Von diesem Rang büßen sie kaum etwas ein, wenn wir heute, mehr als 50 Jahre nach ihrem Abschluß, im Besitze einer verfeinerten Methodik wenige Korrekturen an ihnen vornehmen müssen. Sie sind, wie im folgenden zu zeigen sein wird, geringfügig und haben bezeichnenderweise kaum den Reinheitsgrad der dargestellten Individuen zum Gegenstand. Vielmehr beziehen sie sich allein auf ihre formelmäßige Zuordnung, und auch diese erwies sich nur in einem einzigen Falle als unrichtig.

In den folgenden Absätzen vergleichen wir die Säuren A. v. Baeyers mit den neuerdings erhaltenen Typen. Dieser Vergleich gewinnt an Sicherheit durch den Umstand, das jetzt alle strukturisomeren Tetrahydro-*o*-phthalsäuren einschließlich ihrer *cis*- und *trans*-isomeren Unterformen zugänglich sind.

³⁾ Über einen ersten von A. v. Baeyer angeregten Vorläufer dieser Arbeiten vgl. C. Graebe und O. Born, A. 142, 330 (1867).

I. Die Δ^1 -Tetrahydro-o-phthalsäure (II)

Diese isomere Form der Tetrahydro-o-phthalsäure wurde durch Diensynthese der freien Acetylen-dicarbonssäure mit Butadien und anschließende partielle katalytische Hydrierung der $\Delta^{1,4}$ -Dihydro-o-phthalsäure (I) erhalten⁴⁾:



Die auf diese Weise dargestellte Säure stimmt in ihren Eigenschaften mit der Δ^1 -Säure überein, die A. v. Baeyer⁵⁾ seinerzeit aus der im folgenden Absatz behandelten Δ^2 -Tetrahydro-o-phthalsäure (III), einem unmittelbaren Reduktionsprodukt der o-Phthalsäure, gewonnen hat. Die Konstitutionsermittlung beruhte auf dem oxydativen Abbau der Δ^1 -Säure zur Adipinsäure und vor allem auf den ausgeprägten Analogien ihrer Eigenschaften zu denjenigen der Dimethyl-maleinsäure.

Die präparativ bequemen Darstellungen der Δ^1 -Tetrahydro-o-phthalsäure (II), die auf der Cyanhydrin-reaktion des Cyclohexanon-1-carbonsäure-esters beruhen, sind nicht als Argumente für die Lage der Doppelbindung heranzuziehen⁶⁾.

II. Die Δ^2 -Tetrahydro-o-phthalsäure (III)

In den Arbeiten A. v. Baeyers nimmt diese Säure eine Schlüsselstellung ein, da sie das Hauptprodukt der Reduktion sowohl der Phthal- als auch der Δ^2 -Dihydro-o-phthalsäure dann vorstellt, wenn die Einwirkung des Na-amalgams in der Hitze vorgenommen wird⁷⁾. Dank ihrer früh beobachteten leichten Anhydrierbarkeit mit kaltem Acetylchlorid gelang es, die freie Säure (Schmp. 215°) über das

⁴⁾ K. Alder und K. H. Backendorf, B 71, 2199 (1938).

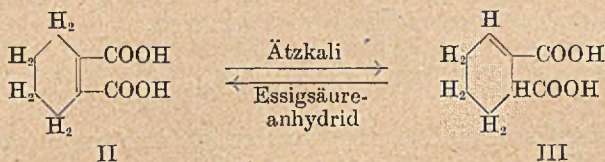
⁵⁾ A. 258, 203 (1890). Die auf beiden Wegen bereiteten Anhydride schmelzen bei 78°; eine geringe Differenz in den Schmelzpunkten für die freie Säure 120° bei A. v. Baeyer, 127° bei K. Alder und K. H. Backendorf, fällt bei der großen Neigung der Säure, in ihr Anhydrid überzugehen, kaum ins Gewicht.

⁶⁾ So erhalten W. Hüchel und U. Lampert, B 67, 1811 (1934) bei ihrer Aufarbeitung die Δ^1 -Säure, während G.A.R. Kon und B. L. Nandi, Soc. 1933, 1631 auf dem gleichen Wege zur Δ^2 -Säure gelangen.

⁷⁾ A. 258, 160, 198 (1890); die dort erhaltene Säure enthält neben der Δ^2 -Säure als Hauptprodukt stets etwas Δ^3 -Säure (bei A. v. Baeyer „ $\Delta^{4''}$ -Säure) als Nebenprodukt. Eine elegante Abwandlung des v. Baeyerschen Reduktionsverfahrens haben F. Fichter und Ch. Simon, Helv. XVII, 1218 (1934) aufgefunden in der indirekten elektrochem. Reduktion der Phthalsäure an der Quecksilber-kathode. Nach dieser Methode entsteht die reine Δ^2 -Säure in einer Ausbeute von 78 Proz. d. Th.

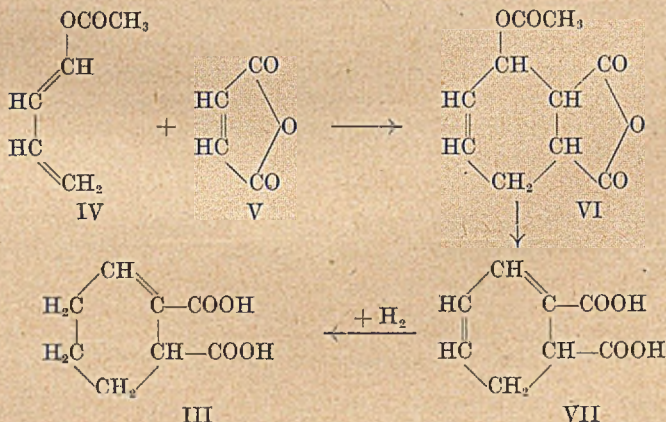
wohldefinierte Anhydrid (Schmp. 78—79°) rein darzustellen und durch Derivate zu charakterisieren.

Das Hauptargument für die Lage der Doppelbindung in Δ^2 -Stellung bildet bei A. v. Baeyer⁸⁾ der Übergang der Δ^1 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure (II) in die Δ^2 -Form (III) durch Einwirkung von Alkali in der Hitze. Dieser Vorgang wird als Parallele zur Bildung der Itacon- aus Citraconsäure, die unter gleichen Bedingungen vor sich geht, interpretiert:



Diese Beziehung erfährt eine Ergänzung durch die rückläufige Relation, die Bildung des Anhydrides der Δ^1 -Säure (II) aus Δ^2 -Säure (III) im Schmelzfluß⁹⁾ (oder bei anhaltendem Kochen mit Essigsäure-anhydrid).

Die Konstitution der Δ^2 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure (III) ergibt sich mit aller Sicherheit durch eine Synthese, die den Stoff auch präparativ zugänglich macht. Die Anlagerung von 1-Acetoxy-butadien (IV) an Maleinsäure-anhydrid (V) führt unter milden Bedingungen in hohen Ausbeuten zum 3-Acetoxy- Δ^4 -tetrahydro-*o*-phthalsäure-anhydrid (VI), das bei der Behandlung mit Salzsäure unter Abspaltung von Essigsäure die $\Delta^{2,4}$ -Dihydro-*o*-phthalsäure (VII) liefert¹⁰⁾.



Wie wir fanden, ist der Unterschied in den Geschwindigkeiten, mit der die beiden Doppelbindungen der Säure (VII) bei der katalytischen

⁸⁾ A. 258, 164 (1890).

⁹⁾ A. 258, 202 (1890); s. auch G. A. R. Kon und B. L. Nandi Soc. 1933, 1631.

¹⁰⁾ W. Flaig, Chem. Berichte des R.W.A. 1942, S. 1098.

Hydrierung abgesättigt werden, groß genug, um ihre partielle Reduktion zur einfach ungesättigten Säure (III) zu ermöglichen. Die auf diesem Wege erhaltene Δ^2 -Tetrahydro-o-phthalsäure (III) erweist sich in allen Eigenschaften als identisch mit dem Präparat A. v. Baeyers.

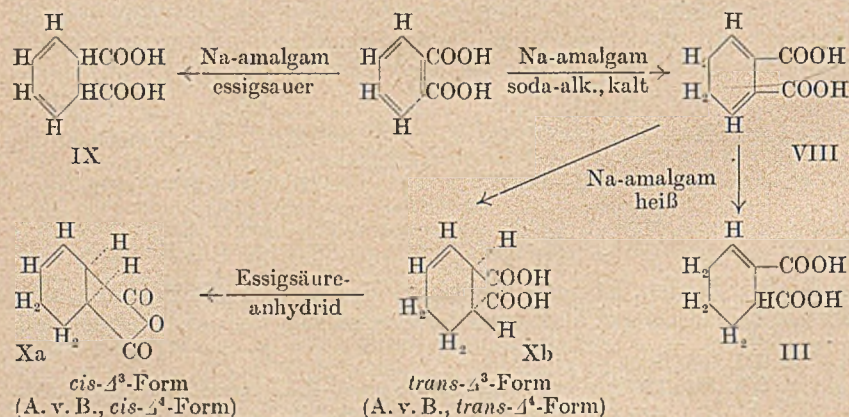
Durch die dargelegten Übergänge dürfte die Konstitution der Δ^2 -Tetrahydro-o-phthalsäure (III) — auch von der Seite der Synthese her — hinlänglich begründet sein, zumal alle anderen Lagen der Doppelbindung, wie aus dem Vorausgehenden und dem Folgenden sicher hervorgeht, in anderen Verbindungen realisiert sind.

III. Die *cis*- und *trans*- Δ^3 -Tetrahydro-o-phthalsäure (Xa u. Xb)

Während in den beiden vorangehenden Abschnitten bei der Besprechung der Δ^1 - und der Δ^2 -Tetrahydro-o-phthalsäure die Übereinstimmung der Ergebnisse A. v. Baeyers mit neueren Erkenntnissen vollständig ist, verliert die Situation zunächst sehr an Klarheit, wenn wir zu den Δ^3 - und Δ^4 -Formen übergehen.

Es gelang A. v. Baeyer auf dem sogleich zu besprechenden Wege über die Δ^1 - und die Δ^2 -Tetrahydro-o-phthalsäuren hinaus eine dritte strukturisomere Form in ihren beiden sterischen Varianten herzustellen. Für eine exakte Entscheidung der noch verbleibenden Alternative ihrer Zugehörigkeit zur Δ^3 - oder Δ^4 -Reihe aber reichten die damals zur Verfügung stehenden Argumente nicht aus. Hier liegt, wie wir heute wissen, in den umfassenden Untersuchungen über die Reduktion der o-Phthalsäure die einzige vorzunehmende größere Korrektur.

Schon in seinen älteren Untersuchungen gelangte A. v. Baeyer zu einer neuen, von der Δ^1 - und Δ^2 -Tetrahydro-o-phthalsäure verschiedenen Verbindung, deren Darstellung ersichtlich keinen sicheren Schluß auf die Lage ihrer Doppelbindung zuläßt.



Die Reduktion der Phthalsäure in sodaalkalischer Lösung mit Na-amalgam führt, bei Raumtemperatur durchgeführt, zur $\Delta^{2,6}$ -Dihydro-o-phthalsäure (VIII)¹¹⁾, die bei weiterer Einwirkung von Na-amalgam in der Hitze¹²⁾ ein Gemisch zweier Säuren ergibt. Eine von ihnen ist die bereits besprochene Δ^2 -Tetrahydro-o-phthalsäure (III), die zweite spricht A. v. Baeyer als „*trans*- Δ^4 -Tetrahydro-phthalsäure“ an. Als einziges Argument steht die relative Stabilität in der Lage der Doppelbindung zur Verfügung.

„Die Δ^3 -Säure muß nach den bei den Hydro-terephthalsäuren gemachten Erfahrungen beim Kochen mit Natronlauge eine Umlagerung erfahren; da die vorliegende Säure nun, wie auch schon aus der Darstellung hervorgeht, hierdurch nicht verändert wird, so folgt, daß sie die Δ^4 -Säure sein muß.“¹³⁾

Die *trans*-Stellung der beiden Carboxylgruppen in dieser mutmaßlichen Δ^4 -Säure wird aus dem Vergleich der Schmelzpunkte der freien Säure (218°) und ihres *trans*-Anhydrides (140°) mit den gleichhochschmelzenden Analoga in der Hexahydro-o-phthalsäure-reihe gefolgert. Beim Kochen mit Essigsäure-anhydrid lagert sich das *trans*-Anhydrid rasch in ein neues Anhydrid um, in dem A. v. Baeyer — nach anfänglicher Reserve¹⁴⁾ — schließlich¹⁵⁾ die zu seiner Δ^4 -Säure zugehörige *cis*-Form sieht (Schmp. des Anhydrides 58—59°, Schmp. der freien Säure 174°¹⁶⁾).

Diese ersichtlich auf nur schwachen Argumenten aufgebaute Entscheidung trifft nicht zu. Vielmehr erweisen sich die in der vorangehenden Untersuchung durch Diensynthese von *trans*-Butadien-1-carbonsäure mit Acrylsäure erhaltenen *cis*- und *trans*-Formen der Δ^3 -Reihe (Xa und Xb) mit den v. Baeyerschen *cis*- und *trans*-„ Δ^4 “-Formen als identisch. A. v. Baeyer hat die Δ^4 -Formen der Tetrahydro-o-phthalsäure nie in den Händen gehabt, da sie offenkundig bei der Reduktion der Phthalsäure mit Na-amalgam nicht auftreten und auch durch die bislang durchgeführten zahlreichen Isomerisationen nie erreicht worden sind.

Hier erscheint die Frage berechtigt, wie weit sich diese Erkenntnis auf die Interpretation des Reduktionsvorganges auswirkt.

¹¹⁾ A. v. Baeyer, A. 258, 188 (1890); A. 269, 152, 194 (1892).

¹²⁾ A. v. Baeyer, A. 258, 210 (1890); A. 269, 195 (1892). Diese Säure (VIII) verdankt einer durch Alkali bewirkten Umlagerung der zuerst gebildeten $\Delta^{3,6}$ -Dihydro-o-phthalsäure (IX) [A. v. B. A. 269, 154 (1892)] ihre Entstehung. A. 269, 148 (1892).

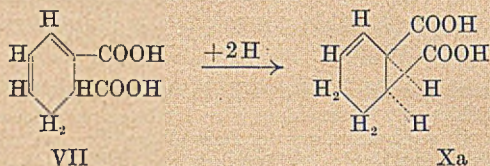
¹³⁾ A. v. Baeyer, A. 258, 166 (1890).

¹⁴⁾ In seiner ersten Abhandlung A. 258, 167 (1890) spricht A. v. B. — mit starkem Vorbehalt — diese Isomerisierung nicht als den sterischen Übergang *trans*- Δ^4 -Form \rightarrow *cis*- Δ^4 -Form an, sondern vermutet eine gleichzeitige Wanderung der Doppelbindung im Sinne des Überganges *trans*- Δ^4 -Form \rightarrow *cis*- Δ^3 -Form.

¹⁵⁾ A. 269, 159, 204 (1892).

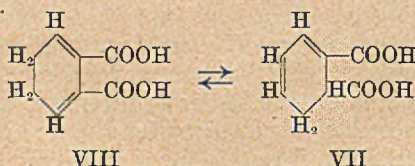
¹⁶⁾ Diese *cis*-Säure entsteht auch durch Reduktion der $\Delta^{2,4}$ -Dihydro-o-phthalsäure mit Na-amalgam in der Kälte. A. v. B. A. 269, 202 (1892). Auch diese Bildungsweise läßt jedoch einen Schluß auf die Lage der Doppelbindung in dem Reduktionsprodukt nicht zu.

1. Nach A. v. Baeyer¹⁷⁾ ist die $\Delta^{2,4}$ -Dihydro-o-phthalsäure (VII) die einzige Dihydro-phthalsäure, die in der Kälte mit Na-amalgam reduziert wird. Das ausschließliche Produkt dieser Reduktion ist die *cis*-Form der Δ^3 -Tetrahydro-o-phthalsäure (Xa) (bei A. v. B. der Δ^4 -Tetrahydro-o-phthalsäure):



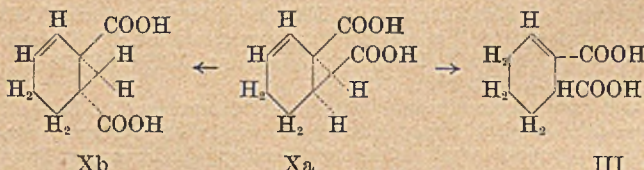
d. h. der Vorgang ist als 1,4-Addition aufzufassen¹⁸⁾.

2. Die Reduktion der $\Delta^{2,6}$ -Dihydro-o-phthalsäure (VIII) mit Na-amalgam in der Hitze ergibt neben der Δ^2 - die *trans*- Δ^3 -Säure (bei A. v. Baeyer die *trans*- Δ^4 -Säure). Dieser Vorgang wird verständlich unter Berücksichtigung eines zwischen der $\Delta^{2,6}$ - (VIII) und $\Delta^{2,4}$ - (VII) Säure bestehenden Gleichgewichtes¹⁹⁾, das sich in Gegenwart von Alkali einstellt:



Die Bildung der Δ^3 -Form dürfte sich aus der $\Delta^{2,4}$ -Säure (VII) im Sinne von 1. vollziehen, während die Entstehung der Δ^2 -Säure zum Teil direkt aus der $\Delta^{2,6}$ -Säure, zum Teil durch Umlagerung sekundär aus der Δ^3 -Säure zu erklären ist.

3. Die *cis*- Δ^3 -Säure (Xa) erleidet mit Alkali eine Isomerisation, die zum Teil die *trans*-Form (Xb) der Δ^3 -Säure, zum Teil Δ^2 -Säure (III) ergibt:



¹⁷⁾ A. 269, 157 (1892).

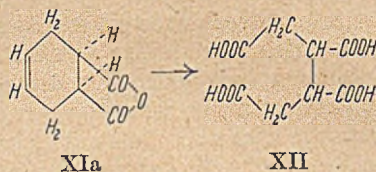
¹⁸⁾ Vgl. dagegen die katalytische Hydrierung der $\Delta^{2,4}$ -Dihydro-o-phthalsäure in Absatz II.

¹⁹⁾ A. 269, 156 (1892).

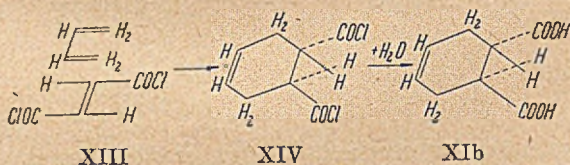
Diese Isomerisation ist jetzt als Umwandlung des Δ^3 -Typus ohne weiteres verständlich, während sie für eine Δ^4 -Säure mit stabiler Lage der Doppelbindung von A. v. Baeyer selbst als ungewöhnlich empfunden wurde²⁰).

IV. Die *cis*- und *trans*- Δ^4 -Tetrahydro-o-phthalsäure (XIa und XIb)

Dieser Strukturtypus ist bislang allein auf dem Wege der Diensynthese zugänglich. Die *cis*-Form der Säure entsteht durch Addition von Butadien an Maleinsäure-anhydrid in hervorragender Reinheit²¹). Die Lage ihrer Doppelbindung, schon nach der Synthese kaum zweifelhaft, ist durch Oxydation der Säure mit Kalium-permanganat zu n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäure eindeutig festgelegt²²):



Die *trans*-Form dieser Reihe haben wir jetzt durch Addition von Butadien an Fumarsäure-chlorid (XIII) und nachfolgende Hydrolyse des Adduktes (XIV) erhalten. Wie nach dem „*cis*-Prinzip“ für Diensynthesen zu erwarten stand, bildete sich die Säure (XIb) nach diesem Verfahren in sterisch einheitlicher Form:



Mit Essigsäure-anhydrid gekocht, geht sie in das *trans*-Anhydrid über, das bei der Hydrolyse die Säure XIb unverändert regeneriert.

Von den Eigenschaften dieser Säure fällt der verhältnismäßig niedrige Schmelzpunkt der freien Säure und der hohe Schmelzpunkt ihres Anhydrides auf. Er entspricht dem hohen Schmelzpunkt des *cis*- Δ^4 -Anhydrides wie aus der folgenden Zusammenstellung hervorgeht:

²⁰) A. 258, 167 (1890); A. 269, 159 (1892).

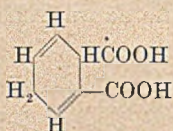
²¹) O. Diels und K. Alder, A. 460, 113 (1928).

²²) O. Diels und K. Alder, B. 62, 2087 (1929).

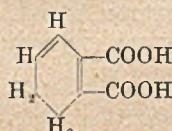
| Name | Schmp. der Säure | Schmp. des Anhydrides |
|--------------------|------------------|-----------------------|
| Δ^1 -Säure | 120° | 74° |
| Δ^2 -Säure | 215° | 78—79° |
| Δ^3 -Säure | | |
| <i>cis</i> -Form | 174° | 58—59° |
| <i>trans</i> Form | 218° | 140° |
| Δ^4 -Säure | | |
| <i>cis</i> -Form | 166° | 103—104° |
| <i>trans</i> -Form | 172° | 188° |

V. Die Dihydro-o-phthalsäuren

Mit der Klärung der im Vorangehenden behandelten Fragen ist in der Reihe der Tetrahydro-o-phthalsäuren ein gewisser Abschluß erreicht, nachdem ein solcher bei den Hexahydro-o-phthalsäuren bereits vor langer Zeit in der bekannten Aufspaltung der *trans*-Form in ihre Antipoden durch A. Werner²³⁾ gegeben war. Die Gruppe der Dihydro-o-phthalsäuren kann solange nicht als voll entwickelt gelten, als dort heute noch 2 Typen unbekannt geblieben sind, die allem Anschein nach bei den Isomerisationen in dieser besonders umlagerungsfreudigen Klasse eine wichtige Rolle spielen, nämlich die $\Delta^{2,5}$ - und die $\Delta^{1,3}$ -Dihydro-o-phthalsäure (XV) und (XVI):

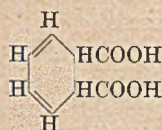
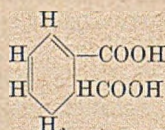
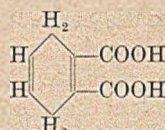
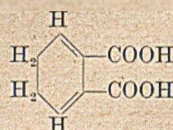


XV



XVI

Von dieser Lücke abgesehen, können die bekannten Typen der $\Delta^{3,5}$ -, der $\Delta^{2,4}$ -, der $\Delta^{1,4}$ - und der $\Delta^{2,6}$ -Säuren als gesichert gelten:

 $\Delta^{3,5}$  $\Delta^{2,4}$  $\Delta^{1,4}$  $\Delta^{2,6}$

²³⁾ A. Werner und E. Conrad, B. 32, 3052 (1899).

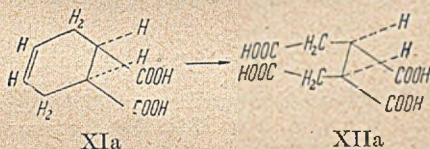
Auch für die methodische Behandlung dieser Klasse hat die Diensynthese neue und weite Möglichkeiten geschaffen²⁴⁾. Sie haben für die Konstitution dieser Cyclo-hexadien-derivate bisher eine volle Bestätigung der Ergebnisse A. v. Baeyers gebracht. Präparativ haben sie vor allem die $\Delta^{2,4}$ - und die $\Delta^{1,4}$ -Säure zu leicht zugänglichen Verbindungen gemacht.

Von diesen Untersuchungen war oben im anderen Zusammenhang²⁵⁾ bereits die Rede. Hier bleibt allein nachzutragen, daß auch die $\Delta^{3,5}$ -Dihydro-o-phthalsäure in ihrer Konstitution wiederholt²⁶⁾ durch die Ergebnisse von Diensynthesen bestätigt worden ist.

VI. Über die Konfiguration der n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäuren

Durch die Untersuchungen von K. v. Auwers²⁷⁾ sind die beiden diastereomeren n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäuren bekannt. Ihre Synthese aus Na-Malonester und Aconitsäure-ester und ihre Abwandlungen ließen jedoch bislang eine sterische Zuordnung zur *rac*- oder zur *meso*-Reihe nicht zu.

Wie im allgemeinen beim Weinsäure-typus könnte auch hier die Frage durch Aufspaltung einer der beiden Formen in die Antipoden ihre Beantwortung finden. Sie läßt sich nach der Darstellung der *cis*- und *trans*-Tetrahydro-o-phthalsäure (XIa) und (XIb) auch dadurch entscheiden, daß man diese beiden Säuren vorsichtig zu den beiden n-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäuren (XIIa) und (XIIb) oxydiert. Dann muß die *cis*-Säure (XIa) zur *meso*- (XIIa), die *trans*-Säure zur *rac*-Form (XIIb) führen:



²⁴⁾ Untersuchungen, die unter anderen Gesichtspunkten am Chem. Inst. in Köln ausgeführt wurden (Diss. Karl Broockmann, Köln 1948; Dipl.-Arbeit Kurt Trieben-
eck, Köln 1949) haben mehr zufällig auch die analogen Säuren der Naphthalin-Reihe
zugänglich gemacht. Die Veröffentlichung dieser Ergebnisse ist in Vorbereitung.

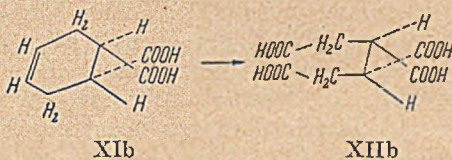
²⁵⁾ Für die $\Delta^{1,4}$ -Dihydro-o-phthalsäure s. Abs. I; für die $\Delta^{2,4}$ -Säure vgl. Abs. II;
s. auch K. Alder und K. H. Backendorf, B. 71, 2199 (1938) und W. Flaig, Chem.
Ber. des R.W.A. 1942, S. 1089

²⁶⁾ O. Diels und K. Alder, A. 490, 259 (1931); K. Alder und H. F. Rickert, A. 524,
180 (1936).

²⁷⁾ K. v. Auwers, B. 24, 312 (1891); B. 26, 364 (1893).

K. v. Auwers und A. Jacob, B. 27, 1114 (1894).

K. v. Auwers und T. v. Bredt, B. 28, 882 (1895).



Die Oxydation der *cis*- Δ^4 -Tetrahydro-o-phthalsäure (XIa) mit Kaliumpermanganat wurde, wie bereits erwähnt, schon vor längerer Zeit²⁸⁾ durchgeführt. Da jene Arbeit ausschließlich die Strukturfestlegung der Tetrahydro-o-phthalsäure zum Ziele hatte, begnügte man sich damit, eine *n*-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäure aus dem Oxydationsansatz zu isolieren auf einem Wege, der auf die sterischen Zusammenhänge beider Säuren keinen Schluß mehr zuließ.

Nach der Darstellung der *trans*- Δ^4 -Tetrahydro-o-phthalsäure (XIb) haben wir jetzt beide Tetrahydro-o-phthalsäuren oxydiert und erhielten bei schonender Aufarbeitung aus der *cis*-Säure (XIa) eine niedrigschmelzende „*n*“-*n*-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäure (XIIa) (Schmp. 188—189°) und aus der *trans*-Säure (XIb) ein hochschmelzendes „*h*“-Isomeres (Schmp. 236—237°) (XIIb). Beide isomeren Säuren erweisen sich durch ihre Eigenschaften und durch ihre Derivate (Dianhydride und Tetramethylester) als identisch mit den von v. Auwers beschriebenen Präparaten. Daraus folgt:

Die „*n*“-Säure von v. Auwers stellt den *meso*-, seine „*h*“-Säure den *rac*-Typus vor.

Beschreibung der Versuche

Die Δ^2 -Tetrahydro-o-phthalsäure (III)

Über die Addition von 1-Acetoxy-butadien an Maleinsäure-anhydrid s. W. Flaig, Chem. Berichte des R.A.W., Nov. 1942. Die dort empfohlenen Redox-inhibitoren lassen sich für den vorliegenden Zweck auch durch andere Polymerisationsverzögerer ersetzen.

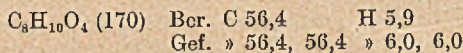
Das 3-Acetoxy- Δ^4 -tetrahydro-phthalsäure-anhydrid (VI) wird — gleichfalls nach den Angaben von W. Flaig l. c. — durch kurzes Erwärmen mit conc. Salzsäure in die Δ^2 - Δ^4 -Dihydro-o-phthalsäure (VII) vom Schmelzpunkt 180° überführt.

Partielle katalytische Hydrierung zur Δ^2 -Tetrahydro-o-phthalsäure (III)

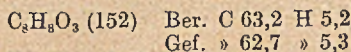
1,5 g Δ^2 - Δ^4 -Dihydro-o-phthalsäure (VII) werden in Eisessiglösung mit Pt-dioxyd als Katalysator solange in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis die für eine Doppelbindung notwendige Menge Wasserstoff verbraucht ist.

²⁸⁾ O. Diels und K. Alder, B. 62, 2087 (1929).

Die beim Abdampfen des Eisessigs i. V. kristallin zurückbleibende Säure zeigt nach 2—3maligem Umlösen aus Acetonitril — in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur²⁹⁾ — den Schmp. von 215° der Δ^2 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure (III).



Anhydrid. Man übergießt die Säure mit einem Überschuß von kaltem Acetylchlorid und überläßt den Ansatz mehrere Stunden lang bei Raumtemperatur sich selbst. Dabei tritt, wie A. v. Baeyer l. c. als Charakteristikum für die Δ^2 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure hervorhebt, bereits in der Kälte Auflösung ein, und beim Abdampfen des Acetylchlorides i. V. bleibt das Anhydrid in kristalliner Form zurück. Aus einem Gemisch von Äther und Petroläther umkristallisiert, schmilzt es bei 78° (nach A. v. Baeyer bei 78—79°).



Mit wenig Wasser erwärmt, liefert das Anhydrid die Ausgangssäure unverändert wieder zurück.

Die *cis*- und *trans*- Δ^4 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure (XIa u. XIb)

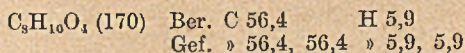
Die *cis*- Δ^4 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure (XIa) ist seit ihrer ersten Darstellung³⁰⁾ wiederholt auf dem gleichen Wege durch Diensynthese des Butadiens mit Maleinsäure-anhydrid erhalten und beschrieben worden.

trans- Δ^4 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure (XIb)

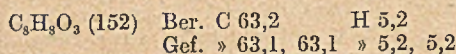
In eine abgewogene Menge von Fumarsäure-chlorid, das mit trockenem Äther verdünnt ist, leitet man portionsweise unter Eiskühlung etwas mehr als die für 1 Mol berechnete Menge Butadien ein. Das Ende der sehr glatt verlaufenden Reaktion erkennt man unschwer daran, daß die Reaktionsflüssigkeit bei Unterbrechung der Kühlung sich nicht mehr erwärmt.

Nachdem i. V. alles bei 100° Flüchtige abdestilliert worden ist, trägt man das Reaktionsprodukt, ein kaum gefärbtes Öl, unter Turbinieren allmählich in kaltes Wasser ein. Am Ende der Hydrolyse hat sich das Öl in eine farblose kristalline Masse umgewandelt.

Die so erhaltene *trans*- Δ^4 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure (XIb) schmilzt bei 172° und zeigt im Gemisch mit der zugehörigen *cis*-Säure³⁰⁾ vom Schmp. 166° eine starke Depression.



trans-Anhydrid. Bei 1stündigem Kochen der Säure mit Essigsäure-anhydrid oder mit Acetylchlorid erhält man das Anhydrid in Form von glänzenden Blättchen. Schmp. 186° (aus Essigester).



Das isomere *cis*-Anhydrid der Δ^4 -Reihe schmilzt bei 104°³⁰⁾.

²⁹⁾ A. v. Baeyer, A. 258, 200 (1890).

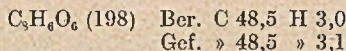
³⁰⁾ O. Diels und K. Alder, A. 460, 113 (1929).

Oxydation der *trans*- Δ^4 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure (XIb) zur *rac*-*n*-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäure (XIIb)

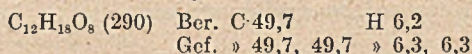
5 g *trans*- Δ^4 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure werden mit 3 g wasserfreier Soda in $\frac{1}{2}$ l Wasser gelöst und unter Eiskühlung solange tropfenweise mit einer 4proc. Kaliumpermanganat-lösung versetzt, bis die rote Farbe 2 Stunden lang bestehen bleibt. Nach der Reduktion des unverbrauchten Permanganats mit etwas Nabisulfit in der Kälte saugt man vom Mangandioxyd-hydrat scharf ab, engt das Filtrat i. V. stark ein, säuert es mit verd. Salzsäure an und bringt es i. V. zur Trockne.

Der kristalline Rückstand wird 2mal je $\frac{1}{2}$ Stunde lang mit 200 cem trockenem Aceton ausgekocht. Beim Abdampfen des Acetons bleibt die *rac*-*n*-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäure (XIIb) in fast quantitativer Ausbeute als farblose Kristallmasse zurück, die nach 2maligem Umkristallisieren aus Aceton bei 236—237° schmilzt³¹).

rac-Di-anhydrid. Bei mehrstündigem Kochen der *rac*-*n*-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäure mit einem großen Überschuß von Acetyl-chlorid geht die Säure allmählich in Lösung und man erhält nach dem Abdampfen des Acetyl-chlorides das Di-anhydrid in farblosen Kristallen vom Schmp. 172—173° (aus Essigester und Ligroin³¹).



Den *rac*-Tetramethylester erhält man aus der freien Säure mit Diazomethan. Farblose Kristalle (aus Äther und Ligroin) Schmp. 62°³¹).



Oxydation der *cis*- Δ^4 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure (XIa) zur *meso*-*n*-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäure (XIIa)

Diese Oxydation, bei der die „*n*“-Säure von K. v. Auwers erhalten wurde, ist bereits beschrieben³²). Die Art der Aufarbeitung — Kochen des Rohproduktes mit Essigsäure-anhydrid und Darstellung der freien Säure über das Di-anhydrid — schlossen eine Umlagerung nicht aus, und die Frage nach der Konfiguration der „*n*“-Säure mußte seinerzeit offenbleiben.

Da, wie im vorangehenden Abschnitt gezeigt wurde, die „*h*“-Säure das Oxydationsprodukt der *trans*- Δ^4 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure (XIb) vorstellt und mithin zum *rac*-Typus gehört, ist die seinerzeit isolierte „*n*“-Säure ohne Konfigurationsänderung aus der *cis*- Δ^4 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure (XIa) hervorgegangen und als *meso*-Form anzusprechen.

Für ihre vereinfachte Darstellung hat sich die Oxydation der *cis*- Δ^4 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure mit Salpetersäure als sehr brauchbar erwiesen:

2 g *cis*- Δ^4 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure (XIa) werden mit 24 cem HNO_3 ($d = 1,44$) übergossen und in der Kälte sich selbst überlassen. Die Oxydation erfolgt unter schwacher Erwärmung und allmählicher Auflösung der Ausgangssäure. Im Verlauf von 3 bis 4 Tagen fällt die *meso*-Form der *n*-Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäure (XIIa) in fast reiner Form kristallinisch aus. Schmp. 188—189° (aus

³¹) K. v. Auwers und A. Jacob, B. 27, 1114 (1894) geben für ihre „*h*“-Säure den Schmp. 236—237°, für das „*h*“-Di-anhydrid den Schmp. 168° und für den „*h*“-Tetramethylester den Schmp. 63—64° an.

³²) O. Diels und K. Alder, B. 62, 2087 (1929).

Aceton)³³). Das *meso*-Dianhydrid entsteht aus der *meso*-Säure durch Kochen mit Essigsäure-anhydrid. Schmp. 248^{o33}).

Bei der Behandlung mit Wasser erfolgt Rückbildung der unveränderten Säure vom Schmp. 188—189^o. Der *meso*-Tetramethyl-ester entsteht aus der Säure mit Diazomethan. Schmp. 75^o (aus Äther und Ligroin)³³).

| | | |
|--|-------------------|------------|
| C ₁₂ H ₁₈ O ₈ (290) | Ber. C 49,7 | H 6,2 |
| | Gef. » 49,7, 49,7 | » 6,2, 6,2 |

Über den Aufbau von α -Terpineol durch Diensynthese Zur Kenntnis der Diensynthese mit unsymmetrischen Addenden¹⁾

Von Kurt Alder und Wilhelm Vogt

(Eingegangen am 4. Juni 1949)

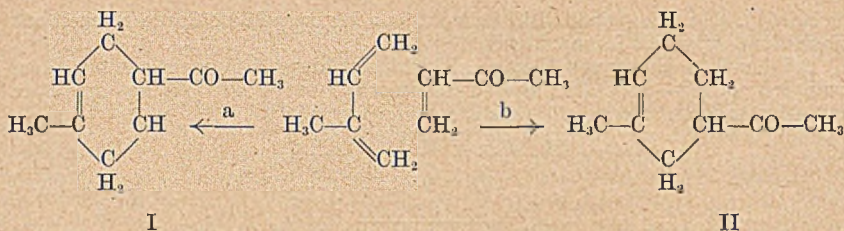
In der ersten der beiden vorangehenden Arbeiten wurde die Frage nach dem Verlauf von Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden aufgeworfen und dort für die Kombination *trans*-Butadien-1-carbonsäure und Acrylsäure auch experimentell behandelt. Die folgerichtige Weiterführung des Gegenstandes führt zunächst vom einfach α -substituierten Dien zum Dien mit einem Substituenten in β -Stellung. Wir wählten als erstes Untersuchungsobjekt das Isopren, das wir — aus sogleich noch zu erörternden Gründen — an Methyl-vinyl-keton und an Acrylsäure-ester addierten²⁾.

Die Diensynthese des Isoprens mit Methyl-vinyl-keton verläuft sehr glatt und führt in hoher Ausbeute zu einem Additionsprodukt, das sich verhältnismäßig leicht und vollständig in seiner Konstitution festlegen ließ. Der Ausgangspunkt für diese Untersuchung war auch hier die Frage, ob von den beiden möglichen Reaktionen a und b eine wesentlich schneller abläuft als die andere, ob mit anderen Worten unter den Reaktionsprodukten in diesem Fall der *meta*- oder der *para*-Typus überwiegt.

³³) K. v. Auwers und A. Jacob, l. c., geben für ihre „n“-Säure den Schmp. 189^o, für das „n“-Dianhydrid den Schmp. 248^o und für den „n“-Tetramethylester den Schmp. 75—76^o an.

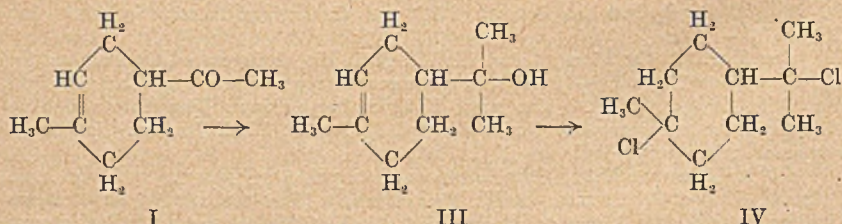
¹⁾ Zur Kenntnis der Diensynthese. XVIII. Mitt. Die vorliegende Untersuchung lag — wie die nachfolgende — fertig vor, als unsere Zusammenarbeit im Sommer 1944 durch die Kriegsverhältnisse eine lange Unterbrechung erfuhr. Eine erste vorläufige Mitteilung unserer Ergebnisse findet sich bei K. Alder, FIAT Review, „Die Diensynthese“. Manuskriptabheftung I. 7. 1947.

²⁾ Die Addition von Methyl-vinyl-keton wurde unabhängig von uns auch von A. A. Petrow, C. 1942 I, 611 und von H. Fiesselmann (Privatmitteilung) ohne nähere Untersuchung der Strukturfrage durchgeführt. Die Veröffentlichungen wurden uns erst nach Fertigstellung unserer Arbeit bekannt und unterscheiden sich im Ziel und in den methodischen Mitteln von unserem Beitrag.



Die Voraussetzungen für eine eingehende Untersuchung dieser Diensynthese schienen von vornherein außerordentlich günstig, da die eine der beiden Verbindungen, das 4-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-acetophenon (I), schon seit längerer Zeit³⁾ beschrieben ist. Indessen schien es zweckmäßig, von einem direkten Vergleich abzusehen, nachdem wir erkannt hatten, daß das Addukt nicht ganz einheitlich ist. Bei der Fällung als Semicarbazon entstehen zwei Verbindungen: Als Hauptprodukt ein Stoff vom Schmp. 149°, als untergeordnetes Nebenprodukt ein Semicarbazon vom Schmp. 173—175°. Beide Schmp. stimmen mithin nicht überein mit dem von Wallach für das Semicarbazon des 4-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-acetophenons angegebenen Schmp. von 164—165°. Wir konnten davon absehen, dem Grund für diese Unstimmigkeit im einzelnen nachzugehen, als es uns gelang, die Frage nach dem Verlauf der Addition von Isopren an Methyl-vinyl-keton auf einem anderen Wege zu beantworten. Dieser Weg verbindet mit idealen Voraussetzungen für eine möglichst gründliche Analyse des Vorganges den Reiz der präparativen Darstellung einiger Naturprodukte vom p- und vom m-Menthhan-typus. Nachdem wir uns durch eine Dehydrierung unseres Adduktes mit conc. Schwefelsäure zum p-Methyl-acetophenon davon überzeugt hatten, daß das Addukt zur Hauptsache aus der p-Verbindung (I) aufgebaut ist, lag der Gedanke nahe, sich für den Zweck einer vollständigen Erfassung des Vorganges das bekannte außerordentliche Kristallisiervermögen zunutze zu machen, das gewisse Abkömmlinge des α -Terpineols (III), insbesondere das „cis-Terpin-hydrat“ sowie das „trans-Terpin“ auszeichnet.

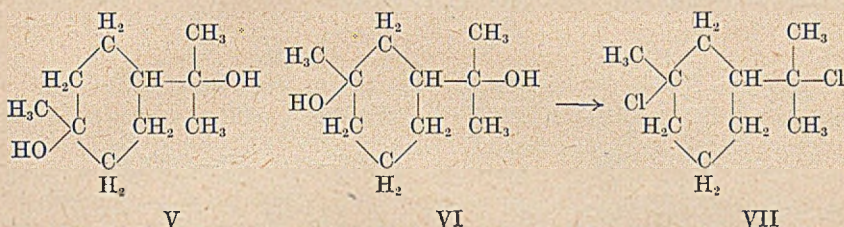
Um dieses Vorhaben auszuführen, überführten wir das Addukt aus Methyl-vinyl-keton und Isopren mit Methyl-Mg-bromid in einen Alkohol, der in seinen Eigenschaften, insbesondere in seinem intensiven charakteristischen Geruch dem natürlichen α -Terpineol (III) glich. Diese Identität geht auch aus allen chemischen Umsetzungen überzeugend hervor. So geht der Alkohol (III) beim Behandeln mit conc. Salzsäure in das Dipenten-bis-hydrochlorid (IV) über:



³⁾ O. Wallach und O. Rahn, A. 324, 89 (1902).

Schon diese Angaben lassen mit voller Deutlichkeit erkennen, daß die Diensynthese des Isoprens an Methyl-vinyl-keton zur Hauptsache zum p-Typus, dem 4-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-acetophenon (I) führt. Das Keton der m-Reihe, das 3-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-acetophenon (II), konnte, wenn überhaupt, nur in untergeordneter Menge in dem Addukt von Isopren an Methyl-vinyl-keton enthalten sein.

Zu einer Präzisierung dieser Aussage, die wir im Interesse weiterer Studien über den Mechanismus der Diensynthese anstreben, führte das Studium der Hydratisierung unseres Terpeneols (III) mit verdünnter Schwefelsäure. Sie ergibt als Hauptprodukt (10 g aus 13 g Roh-terpineol) das ausgezeichnet definierte und in seiner Schwerlöslichkeit leicht zu fassende Hydrat des *cis*-p-Menthan-dioles-1,8 (V) („Terpin-Hydrat“), neben einer kleinen Menge von *trans*-p-Menthan-diol-1,8 („*trans*-Terpin“):



Dank der ausgezeichneten Eigenschaften dieser Hydratisierungsprodukte, die ihre vollständige Abscheidung ermöglichen, gelingt es hier, schließlich noch ein drittes Diol zu fassen und als *m*-Menthan-diol-1,8 (VI) („Carveterpin“) durch seine Überführung in Carvestrenbis-hydrochlorid (VII) zu identifizieren. Sein Anteil unter den Reaktionsprodukten ist nur relativ gering.

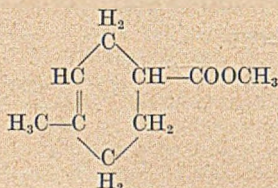
Aus diesen Ergebnissen dürfen wir folgern, daß bei der Addition von Isopren an Methyl-vinyl-keton der zum p-Typus (I) führende Vorgang a soviel schneller verläuft als die in die m-Reihe führende Anlagerung b, daß sie praktisch das Bild vollständig beherrscht. Der Nachweis des Adduktes II im Reaktionsprodukt ist hier nur dank besonders günstiger, auf dem großen Kristallisationsvermögen des „Terpinhydrats“ sowie des „*trans*-Terpins“ beruhender analytischer Voraussetzungen möglich gewesen.

Verallgemeinerung

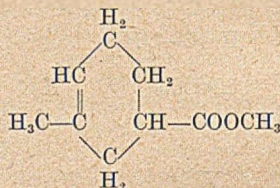
In dem System von Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden nimmt das Isopren als Prototyp aller in β -Stellung einfach substituierter Diene eine wichtige Stellung ein. Wir beabsichtigen, seine Additionen an

unsymmetrische philodiene Partner unter den verschiedensten Gesichtspunkten über einen breiten Temperaturbereich in wechselnden Lösungsmitteln bei systematischer Variation von Art und Stellung der Substituenten im Philodien zu studieren mit dem Ziel, über die Natur der Diensynthese auch von dieser Seite her weitere Einblicke zu gewinnen.

Wir haben dieses Studium begonnen bei den Diensynthesen des Isoprens mit Acrylsäure-methylester, mit Acrylsäure-nitril und mit Acrolein⁴). Das Resultat dieser Untersuchungen stimmt vollständig mit den oben beim Methyl-vinyl-keton gewonnenen Ergebnissen überein. Im Fall des Acrylsäure-methylesters haben wir das Addukt, den 4-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoessäure-methylester (VIII) mit Methyl-Mg-bromid in α -Terpineol (III) überführt und dieses mit Hilfe des Hydratisierungs-Verfahrens analysiert. Auch hier konnten wir den p-Typus fast als alleiniges Reaktionsprodukt nachweisen; die m-Verbindung (IX) entsteht daneben nur in untergeordneter Menge.



VIII

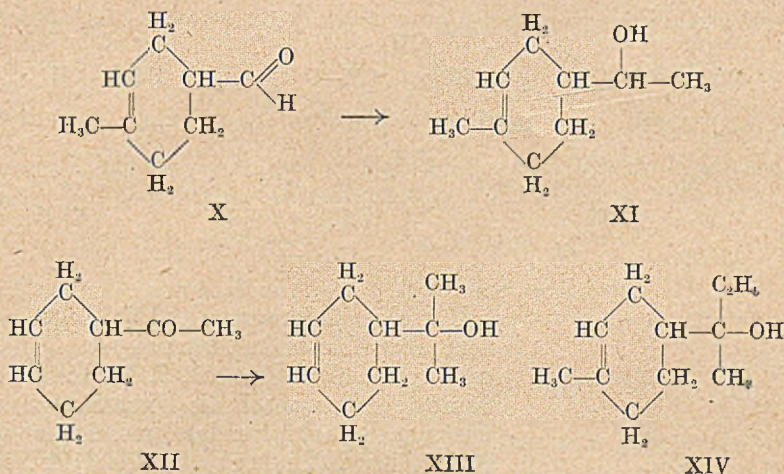


IX

Das Addukt Isopren—Acrylsäure-nitril konnte in bekannter Weise nach Grignard auf den Fall des Methyl-vinyl-ketones zurückgeführt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden inzwischen auch unter präparativen Gesichtspunkten weiter verfolgt⁵). Die Variation der Dienkomponente ebenso wie diejenige der Grignard'schen Reaktion ermöglichte die Darstellung von Homologen und Analogen des α -Terpineols, die sowohl auf ihren Geruch als auch auf ihr Verhalten bei der Hydratisierung hin untersucht wurden.

⁴) Die Addition von Isopren an Acrolein ist erstmalig bei O. Diels und K. Alder, A. 470, 87 (1929) beschrieben. Später haben E. Lehmann und W. Paasche das Addukt durch Oxydation und Dehydrierung auf die p-Toluylsäure zurückgeführt. Ihre Methode reichte zum Nachweis der gleichzeitig in untergeordneter Menge entstandenen m-Verbindung nicht aus. — In einer Reihe von weiteren Mitteilungen über „Neue Diensynthesen“ (V. und bisher letzte Mitteilung s. B. 73, 304 (1940)) haben E. Lehmann und Mitarbeiter die Frage nach dem Verlauf von Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden aufgeworfen. Eine kritische Überprüfung dieser Arbeiten hat ergeben, daß sie, mit Ausnahme von dem oben zitierten Beitrag zur Diensynthese des Isoprens, alle in ihren wichtigsten Ergebnissen zu berichtigen sind. Diese Korrektur bezieht sich, wie bald zu zeigen sein wird, weniger auf die experimentellen Tatsachen als auf deren fehlerhafte Interpretation.

⁵) durch Arbeiten, die R. Lienau im Kölner Institut 1943—1944 ausgeführt hat.



Im Versuchsteil wird die Darstellung zweier isomerer Nor-terpineole beschrieben, von denen das erste (XI) aus dem Addukt X Isopren + Acrolein, das zweite (XIII) aus dem Addukt XII Butadien + Methylvinylketon mit Hilfe von Methyl-Mg-bromid bereitet wurde.

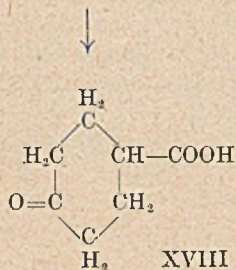
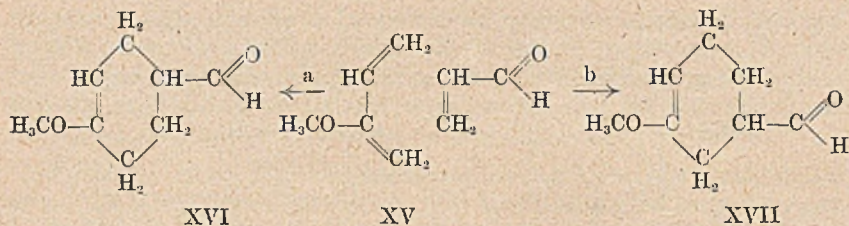
Ein „Homoterpineol“ (XIV) wurde aus 4-Methyl- Δ^3 -tetrahydroacetophenon (I) und Äthyl-Mg-bromid dargestellt.

Über die bisher behandelten Diensynthesen des Isoprens hinaus finden sich in der Literatur noch zahlreiche Angaben über die Anlagerungen von Isopren an unsymmetrische Philodiene. Sie können für unsere Studien solange nicht herangezogen werden, als für ihren Verlauf alle Beweisangaben fehlen. Wir müssen uns vorerst mit der Feststellung begnügen, daß unter ihnen über die Diensynthesen des Isoprens jedenfalls nichts zu finden ist, was unseren oben mitgeteilten Ergebnissen zuwiderliefe.

Dagegen liegt für eine andere Klasse von Dienem, die in β -Stellung einfach substituiert sind, für die Alkoxyprene $H_2C=CH-C(OR)=CH_2$, in den Arbeiten von H. Fiesselmann⁶⁾ sowie von A. A. Petrov⁷⁾ ein gesichertes Versuchsmaterial vor, das, ganz unabhängig von den in dieser Arbeit entwickelten Gesichtspunkten entstanden, sich in den Rahmen der beim Isopren gewonnenen Erkenntnisse einfügt. Hier ist von den beiden möglichen Diensynthesen a und b nur der Vorgang a nachgewiesen worden, der in die p-Reihe führt. Als unsymmetrische Philodiene fungieren hier vor allem Aldehyde vom Acrolein-Typus. Die Addukte erleiden als Enoläther leicht eine Hydrolyse zur Carbonylverbindung, wobei p-Keto-säuren entstehen. Im einfachsten Falle, bei der Anlagerung von 2-Methoxyphen (XV) an das Acrolein liefert das Addukt (XVI) die Cyclohexanon-1-carbonsäure-4 (XVIII).

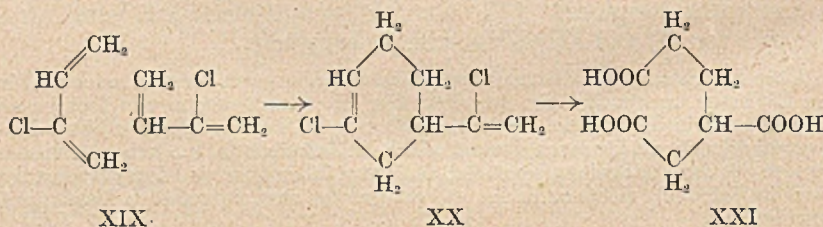
⁶⁾ Die Chemie 55, 262 (1942); B. 75, 881 (1942).

⁷⁾ C. 1942 I, 2766.



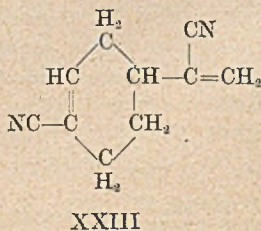
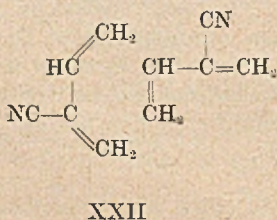
Für das Chloropren (XIX) liegt noch kein abgeschlossenes Material vor. Die Angabe von J. G. T. Brown, J. D. Rose, J. L. Simonsen⁸⁾, wonach die Dimerisation des Diens nach dem folgenden „m-Schema“ verläuft und zu XX führen soll, bedarf der Nachprüfung um so mehr, als die in jener Arbeit angeführten Argumente, insbesondere der

oxydative Abbau zur *n*-Butan-1,2,4-tricarbonsäure (XXI), auch mit der „*p*-Verbindung“ vereinbar sind⁹⁾:

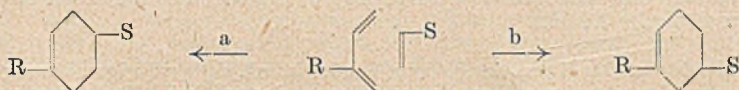


⁸⁾ Soc. 1944, 101; hier interessiert zunächst nur die nach dem Schema der Diensynthese verlaufende Dimerisation; der unter Achtringbildung vor sich gehende Anteil bleibt vorerst außer Betracht.

⁹⁾ Nach beendeter Niederschrift dieser Mitteilung erschien eine Arbeit von C. S. Marvel und O. Brace (Am. 71, 37 (1949)), in der die bei 5° durchgeführte Dimerisation des β -Cyan-butadiens (XXII) beschrieben wird als Vorgang, der ausschließlich zum *p*-Typus (XXIII) führt.



Am Schluß dieser Übersicht seien diejenigen Diensynthesen vom Typus



behandelt, bei denen R und S Kohlenwasserstoff-Radikale repräsentieren. Sie sind schon lange bekannt. Die Addition von Myrcen ($R = -CH_2-CH_2-CH = C \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$) an Isopren ($S = -C \begin{matrix} \diagup CH_2 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$) verläuft bei 225° , wie L. Ruzicka und W. Bosch¹⁰) begründeten, nach dem „p-Schema“ a, desgleichen die Dimerisation des Myrcens¹¹) ($R = -CH_2-CH_2-CH = C \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix}$, $S = -C \begin{matrix} \diagup CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2-CH = C \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{matrix} \end{matrix}$), die bei $250-260^\circ$ zum „ α -Camphoren“ führt.

In Anbetracht dieser weitgehenden Gültigkeit des „p-Schemas“ bei Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden verdient der älteste Fall dieser Klasse, die Dimerisation des Isoprens, unsere besondere Aufmerksamkeit; denn es ist bekannt, daß die Dimerisation des Kohlenwasserstoffes bei $250-290^\circ$ (in allerdings sehr schlechter Ausbeute) nach dem „p-Schema“ verläuft und zum Dipenten führt, während bei tiefen Temperaturen die Bildung des Diprens, also des m-Typus, ganz in den Vordergrund tritt¹²).

Diese Erfahrungen regen dazu an, auch die übrigen oben genannten Diensynthesen in einem größeren Temperaturbereich zu studieren, um festzustellen, ob die beiden zur p- oder m-Verbindung führenden Reaktionen a und b sich in ihrer Temperaturabhängigkeit so stark unterscheiden, daß die Wahl der Reaktionstemperatur die Möglichkeit gibt, die beiden Substituenten R (im Dien) und S (im Philodien) bei der Addition in die jeweils erwünschte Stellung hinein zu dirigieren.

Beschreibung der Versuche

I. Isopren und Methyl-vinyl-keton

4-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-acetophenon (I)

Zu den folgenden Versuchen wurde ein Isoprenpräparat des Handels verwendet, das sehr einheitlich bei $34-35^\circ$ sott.

45 g Isopren, 42 g Methyl-vinyl-keton und 1 g Hydrochinon werden im Autoklaven 3 Stunden auf $120-130^\circ$ erhitzt. Die Destillation des Autoklaveninhalts i. V. liefert 63 g Addukt vom Sdp. $85-86^\circ/13$ mm.

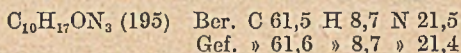
¹⁰) Helv. XIV, 1336 (1931); vgl. auch F. W. Semmler und K. G. Jonas, B. 46, 1566 (1913).

¹¹) L. Ruzicka und M. Stoll, Helv. VII, 271 (1924); F. W. Semmler, K. G. Jonas, B. 46, 1566 (1913).

¹²) O. Aschan, A. 461, 9 (1928); Th. Wagner-Jauregg, A. 488, 176 (1931).

Ansätze mit den gleichen Mengenverhältnissen, die 5 Stunden auf 80° und 1 Stunde auf 160—200° erhitzt werden, ergeben ein ebenfalls scharf bei 85—86°/13 mm siedendes Addukt.

Semicarbazon. Das Keton ergibt beim Schütteln mit einer wäßrigen Lösung von Semicarbazid-acetat ein farbloses Semicarbazon, das roh bei 143—146° schmilzt. Beim Auskochen des Rohprodukts mit Benzol läßt es sich in zwei mengenmäßig sehr ungleiche Anteile zerlegen. Der geringfügige schwer lösliche Rückstand schmilzt nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol bei 172—175°.



Aus der Benzollösung gewinnt man als leichtlösliche Hauptmenge ein zweites Semicarbazon, das nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 149° schmilzt¹³⁾.

Dehydrierung zu p-Methyl-acetophenon

Eine Probe des Addukts wird in einem Rundkolben unter Schütteln mit dem 4fachen Vol. conc. Schwefelsäure über freier Flamme erhitzt, bis eine tiefe Dunkel-färbung auftritt. Dabei entwickelt sich viel Schwefeldioxyd. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit Wasser verdünnt, das entstandene p-Methyl-acetophenon mit Wasserdampf abdestilliert und anschließend als Semicarbazon abgeschieden. Es schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 207° und wurde mit einem aus käuflichem Keton bereiteten Präparat (Schmp. 207°) durch die Mischprobe identifiziert.

Synthese des α -Terpineols (III)

Man läßt das eingangs beschriebene 4-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-acetophenon (I) unter Eiskühlung langsam zum Anderthalbfachen der theoretisch nötigen Menge von Methyl-Mg-bromid-lösung hinzutropfen. Nach 2 Stunden langem Stehen bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsprodukt durch Eintragen in eine Ammoniumchlorid-Eismischung zersetzt und anschließend in üblicher Weise aufgearbeitet. Der so in guter Ausbeute erhaltene Alkohol bildet eine farblose, schwach viskose Flüssigkeit vom Sdp. 107—108°/19 mm. Sein Siedepunkt¹⁴⁾, sein charakteristischer Geruch¹⁵⁾ und vor allem seine im folgenden beschriebenen Abwandlungen zeigen, daß er zum weitaus größten Teil aus α -Terpineol (III) besteht.

¹³⁾ Anmerkung: Die Mengenverhältnisse, in denen die beiden Semicarbazone auftreten, lassen darauf schließen, daß das höherschmelzende von ihnen dasjenige der m-Reihe (entspr. II) vorstellt. Das Semicarbazon vom Schmp. 149° ist das 4-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-acetophenon-semicarbazon (entspr. I), für das O. Wallach und O. Rahn (A. 324, 89 (1902)) den Schmp. von 164 bis 165° angeben. Bei der Trennung der Semicarbazone ist in geringer Menge gelegentlich ein dritter Stoff vom Schmp. 218° aufgefunden worden. Er leitet sich vom (hydratisierten) dimeren Vinyl-methyl keton ab und ist schon früher eingehend beschrieben worden (s. K. Alder, H. Offermanns, E. Räden, B. 74, 911 (1941)).

¹⁴⁾ Die Literatur (E. Knoevenagel, A. 402, 141 (1913), F. W. Kay, W. H. Perkin jun., Soc. 1906, 851) gibt für natürliches α -Terpineol die Siedepunkte 102—103°/14 mm und 120—122°/25 mm an.

¹⁵⁾ Der Geruch des synthetischen Produktes besitzt eine etwas herbere Nuance als derjenige eines aus Terpentinöl gewonnenen Präparates.

Dipenten-bis-hydrochlorid (IV)¹⁶⁾

Man schüttelt das aus Isopren gewonnene α -Terpineol (III) 3 Tage lang mit dem 5fachen Vol. conc. Salzsäure, verdünnt den Ansatz mit Wasser und nimmt das zunächst noch ölige Chlorid in Äther auf. Beim Eindunsten der (über Natriumsulfat getrockneten) Ätherlösung beginnt die allmähliche Kristallisation des Bis-hydrochlorides (IV), die durch Kühlung möglichst vervollständigt wird. Das Rohprodukt wird zweckmäßig durch Aufpressen auf vorher gekühlte Tonplatten von öligen Nebenprodukten weitgehend befreit, bevor man es aus Petroläther umkristallisiert.

Das so gewonnene Bis-hydrochlorid erweist sich durch seinen Schmp. von 49° und durch die Mischprobe mit einem aus käuflichem α -Terpineol hergestellten Vergleichspräparat von Dipenten-bis-hydrochlorid (Schmp. 50°) als identisch.

Hydratisierung des Alkohols zum „Terpinhydrat“ (entsprechend V), zum „trans-Terpin“ (V) und m-Menthan-diol-1,8 (VI) („Carveterpin“)

13 g des aus dem Addukt (I) hergestellten Alkohols läßt man 1—2 Wochen mit einer Lösung von 2,5 cem conc. Schwefelsäure in 150 cem Wasser bei Raumtemperatur stehen und begnügt sich damit, das Gemisch von Zeit zu Zeit umzuschütteln. Im Verlaufe von einigen Tagen scheiden sich farblose, oft mehrere Centimeter lang ausgebildete Nadeln ab, von denen man absaugt (etwa 10 g).

Die charakteristischen Eigenschaften des Stoffes, seine Löslichkeit in heißem Wasser und seine Fähigkeit, sich aus diesen Lösungen in hervorragenden Formen fast quantitativ abzuschcheiden, lassen bereits kaum einen Zweifel daran, daß er das Hydrat des cis-p-Menthan-dioles-1,8 (V) („Terpinhydrat“) vorstellt. Der Schmp. von 117° und die Mischprobe mit einem Vergleichspräparat¹⁷⁾ bestätigen diesen Befund.



Zur Gewinnung der in dem wäßrigen Filtrat des Terpin-hydrats noch enthaltenen Reaktionsprodukte äthert man es erschöpfend aus. Nach dem Trocknen der Ätherlösung (mit Natriumsulfat) und nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibt ein zunächst öliges Rückstand, der nur allmählich und teilweise kristallisiert. Man entfernt durch Waschen mit wenig Wasser den öligen Anteil und gewinnt als Rückstand noch eine weitere kleine Kristallfraktion von „Terpinhydrat“.

Nach dem Abdampfen des Wassers i. V. kristallisiert der ölige Rückstand teils in feinen Nadeln, teils in Drusen. Beim Umkristallisieren aus Äther erhält man eine Spitzenfraktion, die sich aus harten, kleinen Prismen zusammensetzt. Sie zeigen den Schmp. von 156° und ergeben im Gemisch mit „Terpinhydrat“ eine deutliche Schmelzpunktsdepression; dagegen erweisen sie sich als identisch mit einem auf anderem Wege¹⁸⁾ hergestellten Präparat von „trans-Terpin“ (Schmp. 156°).



Die ätherische Mutterlauge wird in der Wärme vorsichtig mit Petroläther versetzt und scheidet beim Abkühlen Büschel wolliger Nadeln ab, die nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äther bei 91—92° schmelzen.

¹⁶⁾ O. Wallach, A. 350, 157 (1906).

¹⁷⁾ F. Thiemann, R. Schmidt, B. 28, 1781 (1895).

¹⁸⁾ O. Wallach, A. 350, 154 (1906).

$C_{10}H_{20}O_2$ (172) Ber. C 69,8 H 11,6
Gef. » 69,4 » 11,4

Die Verbindung erweist sich als identisch mit dem m-Menthan-diol-1,8 (VI) („Carveterpin“). Dies folgt sowohl aus dem direkten Vergleich mit einem Präparat anderer Herkunft¹⁹⁾, als auch aus der Überführung des Diolcs in das *Carvestren-bis-hydrochlorid* (VII). Eine Lösung von 0,5 g m-Menthan-diol (VI) in 30 ccm Äther wird unter Eiskühlung mit Chlorwasserstoffgas gesättigt und 1 Tag stehengelassen. Beim Abdunsten des Äthers kristallisiert das Carvestren-bis-hydrochlorid (VII) aus. Es hat einen Schmp. von 51° und zeigt mit einem Vergleichspräparat²⁰⁾ keine Depression.

„*Homo-terpineol*“ (XIV). 25 g 4-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-acetophenon (I) werden mit einem Überschuß (1,5fache Menge) von Äthyl-Mg-bromid umgesetzt. Man erhält dabei in sehr glatter Reaktion das „*Homo-terpineol*“ (XIV) als farbloses Öl vom Sdp. 116,5—117,5°/15 mm. Der Geruch des Alkoholes ist angenehm, aber schwächer als der des α -Terpineoles (III).

Phenyl-urethan. Eine Lösung von 1 g „*Homo-terpineol*“ (XIV) und 0,6 g Phenyl-iso-cyanat in 10 ccm trockenem Benzin wird 1½ Stunden lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten saugt man von etwas ausgeschiedenem Diphenyl-harnstoff ab und verdampft den Petroläther i. V. Das dabei zunächst ölig zurückbleibende Phenyl-urethan erstarrt bald kristallinisch. Man preßt es auf Ton und kristallisiert es aus Acetonitril um. Schmp. 115°.

$C_{18}H_{25}O_2N$ (287) Ber. C 75,3 H 8,7 N 4,9
Gef. » 75,2 » 8,8 » 5,0

Hydratisierungsversuch: Man überläßt eine Mischung von 15 g „*Homo-terpineol*“ (XIV), 750 ccm Wasser und 12,5 conc. Schwefelsäure bei Raumtemperatur unter gelegentlichem Schütteln sich selbst. Im Verlauf von mehreren Monaten geht ein Teil des „*Homo-terpineols*“ allmählich in Lösung, ohne daß es indessen zur Abscheidung von einem kristallinen Hydrat kommt.

II. Isopren und Acrylsäure-methylester

4-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoessäure-methylester (VIII)

15 g Isopren, 13 g Acrylsäure-methylester und 1 g Hydrochinon werden im Rohr 3 Stunden lang auf 130° erhitzt. Bei der Destillation i. V. gehen 17,5 g Addukt (VIII) als farbloses Öl vom Sdp. 83—86°/13 mm über.

α -*Terpineol* (III). 10,5 g dieses Esters werden in eine Grignardlösung, die aus 7 g Magnesium und 27 g Methyl-bromid bereitet wird, eingetragen. Man hydrolysiert den Ansatz in einer Mischung von Eis und Ammoniumchlorid, arbeitet ihn in üblicher Weise auf und erhält das α -Terpineol vom Sdp. 100—102°/10 mm in einer Ausbeute von 8 g.

Hydratisierung: 8 g des auf dem eben beschriebenen Wege bereiteten α -Terpineols werden mit einer Lösung von 5 ccm conc. Schwefelsäure in 300 ccm Wasser 2 bis 3 Wochen unter gelegentlichem Umschütteln sich selbst überlassen. Nach

¹⁹⁾ Gewonnen aus Carvestren-bis-hydrochlorid (s. d. folgenden Absatz) entsprechend der Darstellung des Sylveterpins nach O. Wallach, A. 357, 72 (1907) und nachfolgender Hydratisierung des rohen „Carveterpineoles“ mit verd. Schwefelsäure.

²⁰⁾ Hergestellt aus dem Dipren von Th. Wagner-Jauregg, A. 488, 183 (1931), welches nach der Vorschrift von W. H. Perkin jun., G. Tattersall, Soc. 1907, 500 in das Bis-hydrochlorid überführt wurde.

dieser Zeit hat sich das Hauptprodukt der Umsetzung, das „Terpinhydrat“ (entspr. V), kristallinisch abgeschieden. Die Aufarbeitung des Ansatzes, insbesondere die Trennung der entstandenen Hydratisierungsprodukte, erfolgt nach dem oben angegebenen Schema. Aus den eingesetzten 8 g Carbinol konnten auf diese Weise erhalten werden:

| | |
|--------------------------------|------------------------|
| 5 g „Terpinhydrat“ (entspr. V) | Schmp. 117° |
| 0,15 g „trans-Terpin“ (V) | „ 155—156° |
| 1,1 g m-Menthan-diol-1,8 (VI) | „ 84° ²¹⁾ . |

III. Isopren und Acrylsäure-nitril

4-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzonitril

15 g Isopren, 15 g Acrylsäure-nitril und 1 g Hydrochinon werden 6 Stunden auf eine langsam von 100—140° ansteigende Temperatur erwärmt. Die Destillation des Rohproduktes ergibt 20 g Addukt vom einheitlichen Sdp. 88°/13 mm.

4-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-acetophenon (I). 20 g Addukt werden mit etwas mehr als der berechneten Menge Methyl-Mg-bromid-lösung umgesetzt. Da die Reaktion ziemlich träge verläuft, läßt man das Gemisch über Nacht stehen. Danach hydrolysiert man mit Eis und Salzsäure. Die übliche Aufarbeitung liefert 17 g 4-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-acetophenon (I) vom Sdp. 83—85°/12 mm.

Semicarbazon. Das aus dem Keton hergestellte Semicarbazon schmilzt bei 148—149° und ist mit dem aus Isopren und Methyl-vinyl-keton (s. o.) bereitetem Semicarbazon vom gleichen Schmp. identisch.

IV. Isopren und Acrolein

4-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzaldehyd (X)

40 g Isopren, 34 g Acrolein und 1 g Hydrochinon werden im Autoklaven 3 Stunden lang auf 100° erhitzt²²⁾. Durch Destillation i. V. erhält man 60 g Addukt als farbloses Öl vom Sdp. 70—71°/14 mm.

Semicarbazon. Das aus dem Addukt in üblicher Weise hergestellte Semicarbazon ist roh etwas schmierig. Nach mehrmaligem Umkristallisieren schmilzt es bei 144°. In den Mutterlaugen ist kein zweites Semicarbazon zu finden.

„Nor-terpineol“ (XI). Man setzt 25 g 4-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzaldehyd (X) mit überschüssiger Methyl-Mg-bromid-lösung um und gewinnt beim Aufarbeiten 26 g Carbinol (XI) vom Sdp. 98°/12 mm.

Hydratisierung. Eine Lösung von 2,5 ccm conc. Schwefelsäure in 150 ccm Wasser nimmt im Laufe von 2 bis 3 Wochen bei Raumtemperatur 3 g Carbinol auf, und auch weiterhin zugesetzte 7 g Carbinol gehen im Verlauf von etwa 2 Monaten in Lösung. Da die Abscheidung eines kristallisierten Hydrates nicht erfolgte, wurde die schwefelsaure Lösung wiederholt ausgeäthert. Die aus den Ätherauszügen erhaltenen Rückstände stellen viskose Öle vor, die erst nach langen Zeiten geringe kristalline Anteile abscheiden. Ihre Untersuchung steht noch aus.

²¹⁾ Hier handelt es sich um ein Rohprodukt, aus dem erst bei wiederholtem Umkristallisieren das reine m-Menthan-diol-1,8 vom Schmp. 91—92° (s. o.) gewonnen wird.

²²⁾ O. Diels und K. Alder, A. 470,87 (1929); E. Lehmann, W. Paasche, B. 68, 1068 (1935).

V. Butadien und Acrylsäure-methylester

 Δ^3 -Tetrahydro-benzoesäure-methylester

8,5 g Acrylsäure-methylester und 0,5 g Hydrochinon werden mit einer überschüssigen Menge Butadien (etwa 10 g) 3 Stunden lang im Rohr auf 140° erhitzt. Man destilliert das Rohprodukt i. V. und erhält den Δ^3 -Tetrahydro-benzoesäure-methylester als farbloses, blumig riechendes Öl vom Sdp. 70°/13 mm. Ausbeute 11 g.

„Nor-terpineol“ (XIII). Wird der Ester mit einem Überschuß von Methyl-Mg-bromid umgesetzt, so erhält man das Carbinol (XIII) als farbloses Öl vom Sdp. 90°/13 mm.

VI. Butadien und Methyl-vinyl-keton

 Δ^3 -Tetrahydro-acetophenon (XII)

Ein Gemisch von 55 g Methyl-vinyl-keton, 35 g Butadien und 1 g Hydrochinon wird 3 Stunden lang im Autoklaven auf 140° erhitzt. Bei der Destillation des Reaktionsproduktes i. V. erhält man das Addukt aus den Komponenten als farbloses Öl vom Sdp. 71°/14 mm (Ausbeute 72 g). Das Semicarbazon schmilzt bei 164°.

Katalytische Hydrierung. Bei der katalytischen Hydrierung des Δ^3 -Tetrahydro-acetophenons erhält man das Hexahydro-acetophenon als farblose Flüssigkeit vom Sdp. 84°/30 mm.

Die Grignard-Reaktion des Δ^3 -Tetrahydro-acetophenons mit Methyl-Mg-bromid führt zu dem gleichen Carbinol (XIII) vom Sdp. 90°/13 mm wie die oben beschriebene vom Δ^3 -Tetrahydro-benzoesäure-ester ausgehende.

Zur Kenntnis der Diensynthese mit unsymmetrischen Addenden¹⁾

Die Diensynthesen des Piperylens, 1,3-Dimethyl-butadiens und des 1,1,3-Trimethyl-butadiens mit Acrylsäure und mit Acrolein

Von Kurt Alder und Wilhelm Vogt

(Eingegangen am 4. Juni 1949)

Übersicht:

- I. *trans*-Piperylen und Acrylsäure,
- II. *trans*-Piperylen und Acrolein,
- III. Das einfach α -substituierte Dien als unsymmetrischer Addend,
- IV. Unsymmetrisch di-substituierte Diene,
- V. 1,3-Dimethyl-butadien (1,1,3-Trimethyl-butadien) und Acrylsäure.

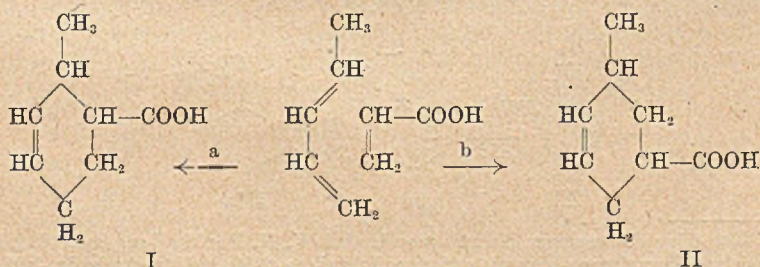
¹⁾ Zur Kenntnis der Diensynthese. XIX. Mitt.

In der ersten der drei vorangegangenen Untersuchungen haben wir in dem System *trans*-Butadien-1-carbonsäure=Acrylsäure den Prototyp der Diensynthese eines einfach in α -Stellung substituierten Diens mit einem ebenfalls einfach substituierten Philodien eingehender untersucht. Bevor die dort gewonnenen Erkenntnisse auf kompliziertere Systeme übertragen wurden, lag es nahe, diesen Grundtyp von Diensynthesen an weiteren einfachen Objekten zu bearbeiten. Wir wählten zu diesem Zweck die Addition von *trans*-Piperylen und von *trans*-1-Phenyl-butadien an Acrolein und Acrylsäure, von denen wir die erste im folgenden beschreiben.

I. *trans*-Piperylen und Acrylsäure

Der Ausgangs-kohlenwasserstoff wurde aus *trans*-Croton-aldehyd und Methyl-Mg-bromid²⁾ dargestellt und zunächst durch Addition an Maleinsäure-anhydrid³⁾ auf seine Einheitlichkeit geprüft. Das in guter Ausbeute sofort rein anfallende Addukt läßt darauf schließen, daß der Kohlenwasserstoff ein einheitliches Dien enthält, dem nach seiner Synthese die *trans*-Konfiguration zuzusprechen ist; d. h. die Voraussetzungen bei dieser Diensynthese sind die gleichen wie oben bei der Anlagerung von *trans*-Butadien-1-carbonsäure an Acrylsäure. Auch hier ist strukturell die Frage nach dem Auftreten von ortho- oder meta-Form (a oder b) zu entscheiden und sterisch die konfigurative Zuordnung innerhalb des einzelnen Typus zur *cis*- oder zur *trans*-Reihe vorzunehmen.

Unsere Versuche ergaben, daß strukturell praktisch nur die ortho-Verbindung entsteht, daß mithin unter den von uns eingehaltenen Bedingungen der Vorgang a wesentlich schneller verlaufen muß als die Addition b.

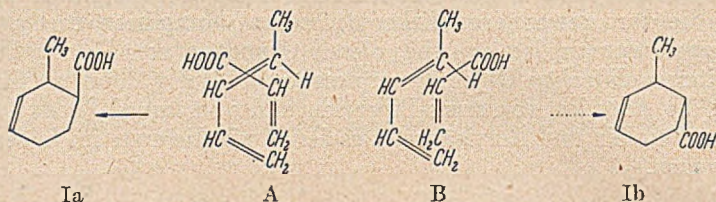


Die stereochemische Analyse des Vorgangs a ließ darüber hinaus erkennen, daß er unter den von uns eingehaltenen Bedingungen sterisch nicht mehr ganz einheitlich verläuft. Immerhin sind mindestens 70% des

²⁾ J. Reif, B. 41, 2739 (1908).

³⁾ O. Diels und K. Alder, A. 470, 102 (1929).

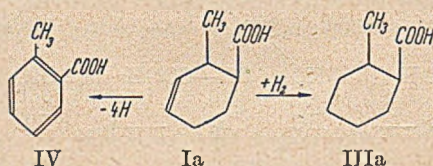
Reaktionsproduktes als reine *cis*-Form (Ia) isoliert worden, während der Rest als *trans*-Form (Ib) vorliegt. Der Vorgang läßt sich mithin auf die folgende kurze Formel bringen:



Unsere Ergebnisse, die im einzelnen sogleich noch näher begründet werden sollen, fügen sich vollständig in das System der für Diensynthesen geltenden Auswahlregeln ein, dergestalt, daß strukturell der ortho-Typ dominiert und daß sterisch die Anlagerung nach dem „allgemeinen Orientierungsprinzip“ A den Vorrang hat vor dem Prozeß, der über den „Orientierungskomplex B mit geringster Dichte der Doppelbindungen“ verläuft.

Im einzelnen gründen sich unsere Aussagen auf die folgenden Argumente.

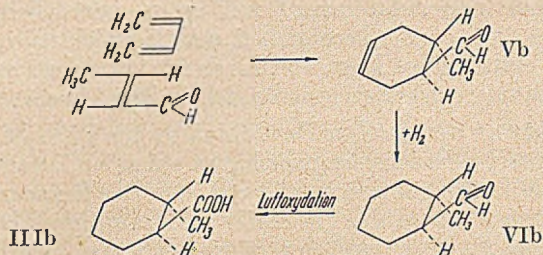
Trotz ihres niedrigen Schmelzpunktes und ihrer großen Löslichkeit scheidet sich die (bislang unbekannt⁴⁾) *cis*-Form der 2-Methyl- Δ^3 -tetrahydrobenzoesäure (Ia) infolge ihres überwiegenden Auftretens im Addukt kristallinisch aus dem rohen Reaktionsprodukt ab. Ihre Hydrierung ergibt quantitativ die sterisch einheitliche *cis*-2-Methyl-hexahydrobenzoesäure (IIIa)⁵⁾, ihre Dehydrierung mit Brom führt zu o-Toluylsäure (IV), die auch das alleinige Dehydrierungsprodukt der ölig anfallenden Säuren vorstellt. m-Toluylsäure ist unter den Dehydrierungsprodukten nicht aufgefunden worden.



⁴⁾ Eine ölige Säure dieser Konstitution ist bei W. H. Perkin jun. Soc. 1911, 734 beschrieben. Der einzige Hinweis auf eine kristalline 2-Methyl- Δ^3 -tetrahydrobenzoesäure ohne Konfigurationsangabe findet sich in Richter-Anschütz, „Chemie der Kohlenstoffverbindungen“, Bd. II, 1, S. 135, Leipzig (1935). Das Chem. Zentralblatt registriert diese Verbindung nicht.

⁵⁾ Diese wiederholt beschriebene Verbindung ist allem Anschein nach bislang sterisch nicht in einheitlicher Form isoliert worden. Vgl. W. Sernow, B. 32, 1172 (1899); N. Zelinsky, B. 41, 2679 (1908); A. Skita, A. 431, 18 (1923). Die Schmelzpunktangaben für das Anilid dieser Säure lassen erkennen, daß die genannten Autoren stets Gemische von *cis*- und *trans*-Form in den Händen hatten.

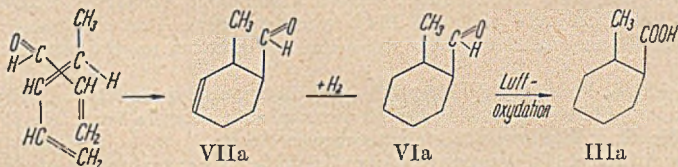
Die Umlagerung der *cis*-2-Methyl-hexahydro-benzoesäure (IIIa) mit Chlorwasserstoff im Rohr ergibt die reine *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzoesäure (IIIb), die schon vor längerer Zeit wiederholt beschrieben⁶⁾ und u. a. auch durch Diensynthese⁷⁾ von Butadien mit Crotonaldehyd über die folgenden Etappen des *trans*-2-Methyl- Δ^4 -tetrahydro-benzaldehydes (Vb) und des *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzaldehydes (VIb) zugänglich geworden ist.



Daß die öligen Anteile des Reaktionsproduktes ein Gemisch aus *cis*- und *trans*-Form der 2-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoesäure (Ia und Ib) vorstellen, haben wir durch ihre Hydrierung und durch die Untersuchung ihrer Anilide bewiesen. Um unsere Ergebnisse zu kontrollieren und auf eine möglichst sichere Basis zu stellen, haben wir auch die Diensynthese des *trans*-Piperylens mit dem Acrolein⁸⁾ einer eingehenderen Analyse unterworfen.

II. *trans*-Piperylen und Acrolein

Aus dem Aldehyd, wie er durch Addition der Komponenten erhalten wird, lassen sich leicht 60—70% der Gesamtausbeute in Form eines einheitlichen Semicarbazones herauspräparieren. Dieses Semicarbazon (Schmp. 199°) gehört der *ortho-cis*-Reihe an und ist als Semicarbazon des *cis*-2-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzaldehydes (VIIa) anzusprechen:



⁶⁾ S. u. a. W. Sernow l. c., N. Zelinsky l. c.

⁷⁾ O. Diels und K. Alder, A. 470, 90 (1929).

⁸⁾ Diese Diensynthese ist schon von B. Arbusow und Mitarbeitern beschrieben worden (C. 1938 I, 1773; C. 1941 I, 2655), allerdings ohne Festlegung der Konstitution der Addukte. Die dort angenommene *meta*-Stellung der Gruppen $-\text{CH}_3$ und $-\text{CHO}$ ist jetzt durch die *ortho*-Struktur zu ersetzen.

Der Rest besteht aus einem Gemisch von *cis*- und *trans*-Form des gleichen *o*-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzaldehydes (VIIa und VIIb). *meta*-Formen konnten unter den Reaktionsprodukten nicht nachgewiesen werden.

Die Hydrierung des *cis*-2-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzaldehyd-semicarbazons (entspr. VIIa) führt zum *cis*-2-Methyl-hexahydro-benzaldehyd-semicarbazon (Schmp. 170°) (entspr. VIa). Diese Verbindung ist bereits zweimal in der Literatur⁹⁾ mit einem wesentlich niedrigeren Schmelzpunkt (137—138°) beschrieben und lag bislang vermutlich in sterisch nicht einheitlicher Form vor. An der strukturellen und sterischen Einheitlichkeit unserer Verbindung kann kein Zweifel sein.

Unabhängig von der Analyse des Adduktes aus Piperylen und Acrolein mit Hilfe seines Semicarbazones haben wir seine Zusammensetzung auch durch die Luftoxydation eines nicht über das Semicarbazon gereinigten Präparates¹⁰⁾ geprüft. Sie ergibt als Hauptprodukt — wie die Diensynthese des Piperylens mit Acrylsäure — die *cis*-Form der 2-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoessäure (Ia) vom Schmp. 64°.

Eine wertvolle Ergänzung zu unseren Arbeiten über die Diensynthese des *trans*-Piperylens mit unsymmetrischen Addenden bilden zwei kürzlich erschienene Mitteilungen¹¹⁾ über die Anlagerung des Kohlenwasserstoffes an Acrylsäure-nitril und an Acrylsäure-methylester.

Beide Synthesen bieten das gleiche Bild, in beiden Fällen entstehen die *ortho*-Formen¹²⁾ und beide Male konnten nur *cis*-Isomere¹³⁾ nachgewiesen werden.

⁹⁾ O. Wallach, A. 347, 339 (1906); A. Skita, A. 431, 21 (1923). In beiden Fällen bietet die Darstellungsweise des Aldehydes keine Garantie für seine sterische Konfiguration.

¹⁰⁾ Wir haben festgestellt, daß der aus dem einheitlichen Semicarbazon des *cis*-2-Methyl-hexahydro-benzaldehydes mit Säuren im Dampfstrom regenerierte Aldehyd teilweise sterisch umgelagert ist. Er liefert bei der Oxydation an der Luft die *cis*- und die *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzoessäure nebeneinander.

¹¹⁾ R. L. Frank, R. D. Emmick, R. S. Johnson, Am. 69, 2313 (1947); J. S. Meek, J. W. Ragsdale, Am. 70, 2502 (1948). Beide Untersuchungen gelangten erst lange nach Ablieferung eines für die FIAT Review bestimmten Manuskriptes „Die Diensynthese“ von Kurt Alder (1. Juli 1947) in unsere Hände. Dort sind unsere obigen bereits 1942/43 ausgeführten und abgeschlossenen Arbeiten im Hauptergebnis festgehalten.

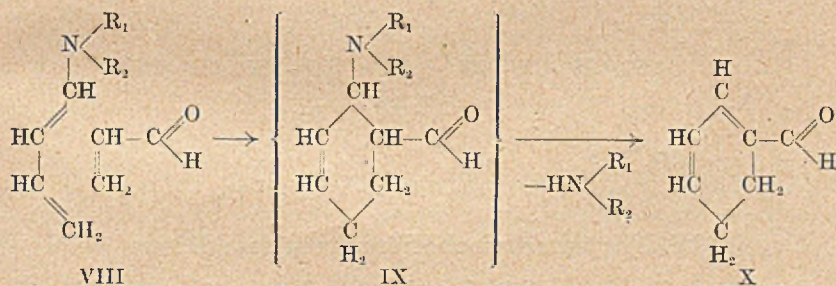
¹²⁾ Nach R. L. Frank, R. D. Emmick, R. S. Johnson, l. c. liefert die Diensynthese des Acrylsäure-nitrils nur etwa $\frac{1}{8}$ der Gesamtausbeute an *meta*-Form, ein Ergebnis, das J. S. Meek, J. W. Ragsdale nicht sicher bestätigen.

¹³⁾ Wir zitieren das Gesamtergebnis ohne kritische Stellungnahme im einzelnen. In beiden Fällen sind die Reaktionsprodukte Öle, die erst durch zusätzliche Maßnahmen in die kristalline Form des Amids überführt werden. Die sterische Zuordnung dieses Amids basiert allein auf der v. Auwers-Skitaschen Regel. — Die Eingliederung des Resultats in das bisher entwickelte sterische System der Diensynthese ist in der Arbeit von J. S. Meek und J. W. Ragsdale nicht vorgenommen. Auf die dort versuchte Deutung der Erscheinung mit Hilfe von Resonanz-, Induktions- und Hyperkonjugationseffekten wird später einzugehen sein.

III. Das einfach α -substituierte Dien als unsymmetrischer Addend

Die in dieser und der ersten der drei vorangehenden Mitteilungen niedergelegten Beobachtungen an *trans*-Piperylen und an der *trans*-Butadien-1-carbonsäure sind allem Anschein nach nur Spezialfälle eines allgemeineren Prinzips. So haben wir bereits vor längerer Zeit in dem gleichen Zusammenhange die Diensynthesen des *trans*-1-Phenyl-butadiens mit Acrolein und mit Acrylsäure einem eingehenden Studium unterworfen. Die hierbei gewonnenen Ergebnisse stimmen mit den beim Piperylen und bei der Butadien-1-carbonsäure erzielten vollständig überein, ja sie treten dank günstiger Eigenschaften der Addukte fast noch plastischer hervor als bei jenen. Auch hier ist die zum *o*-Addukt führende Diensynthese der allein nachweisbare Vorgang, und sterisch dominiert die *cis*-Form um so mehr über das *trans*-Isomere, je tiefer die Temperatur liegt, bei der die Diensynthese ausgeführt wird¹⁴).

Länger bekannt, aber noch nicht mit der gleichen Schärfe erfaßt, sind einige Diensynthesen dieser Gruppe, die von den Dienen des 1-Amino-butadien- (VIII) und des 1-Oxy-butadien-typus ausgehen. Die Unsicherheit ist hier darin zu suchen, daß die Konfiguration der Ausgangsdiene unbekannt ist und daß die Primärprodukte der Addition nicht zu fassen sind. Immerhin sprechen die Konstitutionen der Stabilisierungsprodukte dafür, daß auch diese Additionen zu *o*-Typen führen. So ergeben die Anlagerungen der 1-Dialkylamino-butadiene mit Acrolein nach W. Langenbeck¹⁵) den $\Delta^{1,3}$ -Dihydro-benzaldehyd (X):



In diesen Fällen beim 1-N-Diäthyl-amino-butadien (VIII, R₁ = R₂ = -C₂H₅), beim 1-Piperidino- $\left(\text{VIII, } R_1 + R_2 = \begin{array}{l} -\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array} \right)$ und beim 1-Morpholino-butadien $\left(\text{VIII, } R_1 + R_2 = \begin{array}{l} -\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{O} \end{array} \right)$

¹⁴) H. Vagt, Diss. Köln (1946); W. Vogt, unveröffentlichte Beobachtungen.

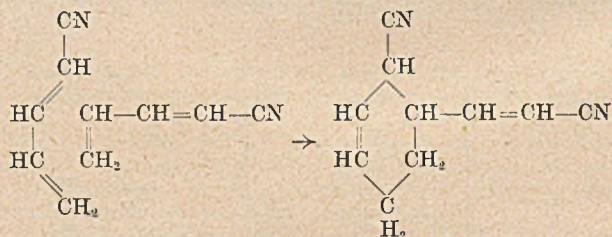
¹⁵) B. 75, 235 (1942).

spalten die primär zu erwartenden Addukte (IX) das sekundäre Amin ab, so daß nur aus der Position der in Δ^1 -Lage stehenden Doppelbindung auf die Stellung der beiden Gruppen im Primärprodukt geschlossen werden kann; d. h. auch hier dirigieren die Substituenten $-\text{NR}_1\text{R}_2$ im Dien und $-\text{HC}:\text{O}$ im Philodien einander nach *o*-Stellung. Über den sterischen Verlauf dieser Vorgänge läßt sich nichts aussagen, da — abgesehen von der unbekanntenen Konfiguration des Ausgangsdiens — die charakteristischen Asymmetriezentren bei der Abspaltung desamins verschwinden.

In Ergänzung zu dem zuletzt Gesagten sei hier darauf hingewiesen, daß nach neuesten Beobachtungen¹⁶⁾ das 1-Acetoxy-butadien mit Acrylsäure ein ausgezeichnet definiertes Produkt ergibt, bei dem nach allen bisher vorliegenden Argumenten die Gruppen $-\text{OCO}-\text{CH}_3$ im Dien und $-\text{COOH}$ im Philodien im Addukt die *o*-Stellung zueinander einnehmen.

Wie seit längerer Zeit¹⁷⁾ bekannt ist, liefern die 1-Alkoxybutadiene mit Acrolein und mit Crotonaldehyd in ausgezeichneter Ausbeute Alkoxy-tetrahydro-benzaldehyde, bei denen eine Entscheidung über die *o*- oder *m*-Stellung der Gruppen $-\text{OR}$ und $-\text{HC}:\text{O}$ noch aussteht.

Bemerkung bei der Niederschrift: In dem uns soeben zugänglichen Aprilheft des Journ. of the Am. Chem. Soc. 71, 1395 (1949) berichten H. R. Snyder und G. F. Poos über die Dimerisation des 1-Cyan-butadiens-1,3, die ganz in Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen den folgenden Verlauf nimmt und zu einem *o*-Typus führt.



IV. Unsymmetrisch disubstituierte Diene

Das Ergebnis unserer bisherigen Untersuchungen über die Diensynthese mit unsymmetrischen Addenden läßt sich dahin zusammenfassen, daß beim α -substituierten Dien (Piperylen-Typ) die *o*-, beim β -substituierten (Isopren-Typ)¹⁸⁾ die *p*-Verbindung so bevorzugt entstehen, daß demgegenüber Addukte mit den Substituenten R (des Diens) und S (des Philodiens) in *m*-Stellung gar nicht oder in nur sehr untergeordneter Menge auftreten.

¹⁶⁾ M. Schumacher, unveröffentlichte Arbeiten.

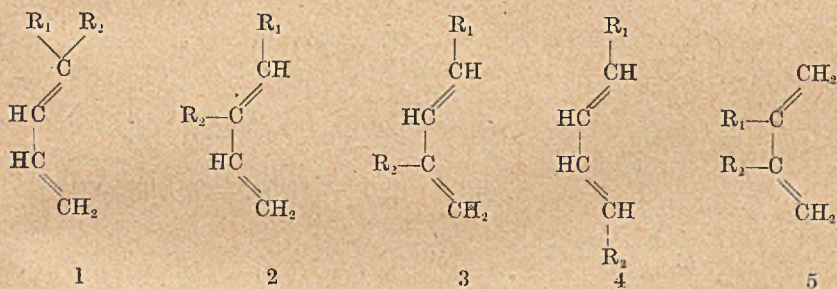
¹⁷⁾ C. Wichterle, Coll. Trav. chim. Tchecosl. (C. 1939 II, 1466).

¹⁸⁾ Vgl. A. 564, 109 (1949).

Es liegt auf der Hand, daß, um den Geltungsbereich dieser Schemen festzulegen und ihren tieferen Sinn zu erfassen, eine möglichst breite Variation der Substituenten R im Dien und S im Philodien über das bisher Bekannte hinaus angestrebt werden muß. Diese Forderung ist für viele charakteristische Substituenten mit der Notwendigkeit verbunden, präparativ neue Partner — insbesondere in der Dien-reihe — zu synthetisieren. Darüber hinaus wird das bisher Gefundene über einen größeren Temperaturbereich zu prüfen sein.

Unabhängig von diesem Programm verlangt die folgerichtige Weiterführung unserer Fragestellung über den Verlauf von Diensynthesen mit unsymmetrischen Addenden zwei Aufgaben, die beim Übergang zu *disubstituierten* Partnern aktuell werden. Die eine von ihnen umfaßt alle Diensynthesen einfach substituierter Diene mit zweifach unsymmetrisch besetztem Philodien $S_1HC - CHS_2$, die andere alle *disubstituierten* Diene mit einfach substituierendem Philodien $SHC = CH_2$.

Zu der zweiten Gruppe, über deren Entwicklung hier und in einigen späteren Arbeiten berichtet werden soll, gehören die folgenden Dienkomponenten:



Der Typus (1) des α, α -disubstituierten Butadiens, wobei auch $R_1 = R_2$ sein kann, ist bislang nur selten¹⁹⁾ zur Diensynthese herangezogen worden. Vor ihm wird bei späterer Gelegenheit noch eingehend die Rede sein.

Das Gegenstück zu dieser Gruppe, der rein β -substituierte unsymmetrische Typ 5, ist unseres Wissens noch nicht bearbeitet worden.

Dagegen liegt ein großes Versuchsmaterial vor²⁰⁾ über den Typus 4 des α, α' -disubstituierten Diens (4). Das Gesamtergebnis dieser Arbeiten steht im besten Einklang mit den beim einfach in α -Stellung substitu-

¹⁹⁾ Es hat sich herausgestellt, daß die wenigen in der Literatur beschriebenen Diensynthesen dieser Art in Wirklichkeit gar nicht zu diesem Typus gehören. Das gilt insbesondere für die von E. Lehmann und Mitarbeitern (B. 73, 304 (1940)) und die voraufgehenden Arbeiten) beschriebenen Fälle. (Vgl. Dipl.-Arbeit K. H. Decker, Köln 1949.)

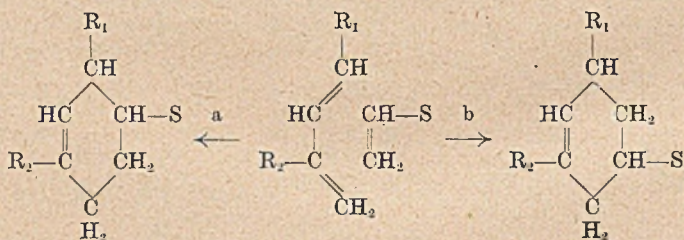
²⁰⁾ M. Schumacher, Dipl.-Arbeit (1944); Diss. Köln (1948).

ierten Dien-typus gewonnenen Erkenntnissen, denn es hat sich gezeigt, daß beide Substituenten R_1 und R_2 den Substituenten S im Philodien nach o-Stellung im Addukt dirigieren, und zwar je nach ihrer Natur verschieden stark. Als Folge dieser Konkurrenzwirkung pflegen in diesen Fällen Gemische von strukturisomeren Addukten aufzutreten, deren Zusammensetzung für den Einzelfall typisch ist.

Die Gruppen 2 und 3 sind Kombinationen von α - und β -substituierten Dienen. Beide sind näher untersucht²¹). Das Ergebnis ist auch hier das zu erwartende.

Im Fall 2 wirken die Einflüsse beider Substituenten R_1 und R_2 einander entgegen, da der Substituent S im Philodien von R_1 nach o- und von R_2 nach p-Stellung gedrängt wird. Auch hier — wie in Gruppe 4 — werden daher im allgemeinen Gemische strukturisomerer Addukte zu erwarten sein.

Anders liegen die Verhältnisse beim Typus 3, wo die Einflüsse von R_1 und R_2 sich auf den Additionsverlauf gleichsinnig auswirken und einander summieren. Hier ist als Norm eine nach Schema a ablaufende Addition vor dem Vorgang b vorzusehen:



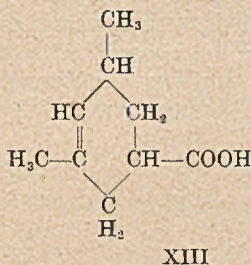
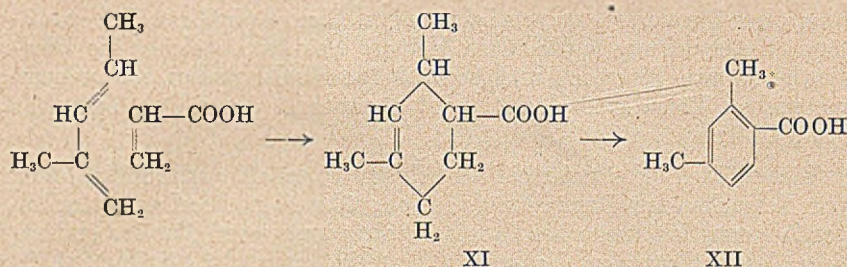
Diese Prognose ist in allen bislang von uns untersuchten Fällen in Erfüllung gegangen. Über den ersten von ihnen berichtet der folgende Abschnitt.

V. 1,3-Dimethyl-butadien (1,1,3-Trimethyl-butadien) und Acrylsäure²²)

Die beiden Komponenten addieren einander nach dem folgenden Schema zur 2,4-Dimethyl-4³-tetrahydro-benzoessäure (XI). Dieser Reaktionsverlauf folgt aus der Dehydrierung des Adduktes mit Schwefel, die 2,4-Dimethyl-benzoessäure (XII) ergibt:

²¹) R. Lienau, unveröffentlichte Beobachtungen Köln (1944), J. Haydn, Dipl.-Arbeit Köln (1949); K. H. Decker, Dipl.-Arbeit Köln (1949).

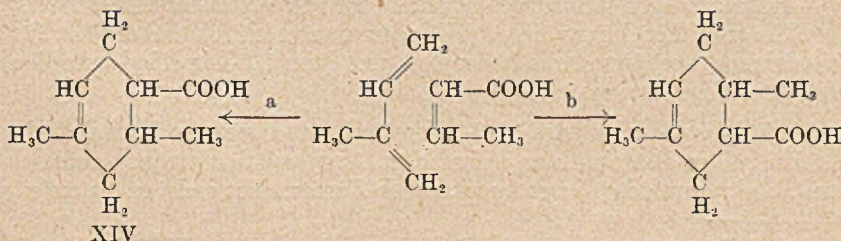
²²) Bearbeitet von Rainer Lienau.



Anhaltspunkte für das Auftreten der 3,5-Dimethyl- Δ^3 -tetrahydrobenzoesäure (XIII) unter den Reaktionsprodukten konnten nicht gefunden werden.

Über den sterischen Verlauf dieser Diensynthese lassen sich keine Angaben machen, da die Konfiguration des Ausgangskohlenwasserstoffes vorerst noch zu unsicher ist.

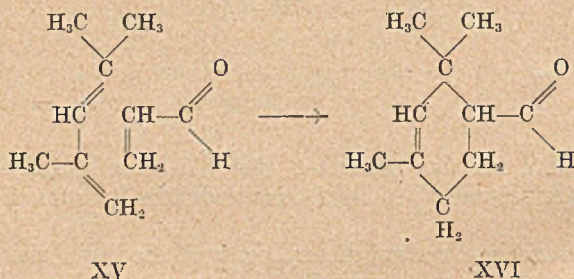
Die Vergleichssynthese der lange bekannten 2,4-Dimethyl-benzoesäure (XII) haben wir auf einem neuen Wege durchgeführt. Die Addition von Crotonsäure an Isopren, die a priori auch auf zwei Wegen a und b verlaufen könnte, führt unter den von uns angewendeten Bedingungen zu einem Additionsprodukt (XIV), dessen Dehydrierung glatt und ausschließlich die 2,4-Dimethyl-benzoesäure (XII) ergibt:



Wir erwähnen diesen Fall einer Diensynthese mit unsymmetrischen Addenden, bei dem im Philodien zwei ungleiche Substituenten wirksam

sind, ohne ihn vorerst zu verallgemeinern. Diese Aufgabe soll einer späteren Untersuchung vorbehalten bleiben. Das Bild, welches die Diensynthesen von Piperylen und von 1,3-Dimethyl-butadien mit unsymmetrischen Philodien hietet, wird abgerundet durch das Verhalten des 1,1,3-Trimethyl-butadiens (XV).

Dieser 3fach substituierte Dien-kohlenwasserstoff wurde im Rahmen von Versuchen zur Darstellung von jononähnlichen Riechstoffen schon vor längerer Zeit wiederholt²³⁾ mit Acrolein umgesetzt. Für das einheitliche Addukt standen die beiden Formeln eines 2,2,4-Trimethyl- Δ^2 -tetrahydro-benzaldehydes (XVI) und eines 3,5,5-Trimethyl- Δ^2 -tetrahydro-benzaldehydes zur Diskussion, von denen die zweite auf Grund der folgenden Argumente²⁴⁾ ausgeschaltet wurde. Der Aldehyd wurde mit Silberoxyd zur Säure oxydiert, die ihrerseits bei der Dehydrierung mit Selen die 2,4-Dimethyl-benzoessäure (XII) ergab.



Wir haben diese Beobachtungen dadurch ergänzt, daß wir an Stelle von Acrolein die Acrylsäure als Philodien verwendeten. Das Ergebnis entsprach unseren Erwartungen, da wir die gleiche Säure erhielten, die auch bei der Oxydation des Acrolein-Adduktes gefunden wird.

Daraus darf gefolgert werden, daß selbst die Häufung von Methylgruppen und die damit verbundene erhöhte Raumbeanspruchung am α -C-Atom des 1,1,3-Trimethyl-butadiens bei dessen Diensynthesen mit Acrolein und Acrylsäure den Additionsverlauf nicht aufheben, der für die gleichen Vorgänge beim Piperylen und beim 1,3-Dimethyl-butadien charakteristisch ist.

Sterisch liegt der Fall des 1,1,3-Trimethyl-butadiens besonders einfach. Da bei seiner Diensynthese kein neues Asymmetriezentrum gebildet wird, ist das Auftreten von raumisomeren Formen hier nicht zu erwarten.

²³⁾ I. G. Farbenindustrie A.G. (Erf. O. Diels und K. Alder) C. 1939 I, 2938; D.R.P. 545 398, I. G. Farbenindustrie A.G. (Erf. O. Diels und K. Alder); Friedländer Fortschr. Teerf. Bd. XVII, 1, 582; M. Naef & Cie., F. P. 672 025 (C. 1930 I, 2796).

²⁴⁾ O. N. Jitkow und M. T. Bogert, Am. 63, 1979 (1941).

Beschreibung der Versuche

I. *trans*-Piperylen und Acrylsäure

Die Darstellung des *trans*-Piperylens erfolgte in Anlehnung an die Angaben von J. Reif, B. 41, 2739 (1908). Die folgende Umsetzung zeigt, daß unser Präparat zu etwa 90% sterisch einheitlich ist. Seine *trans*-Konfiguration folgt aus der Synthese²⁵⁾.

Addition von Maleinsäure-anhydrid. 10 g Piperylen werden mit 16 g Maleinsäure-anhydrid und 0,5 g Hydrochinon in 50 ccm Äther 3 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man erhält auf diese Weise 21 g (= 86%) kristallisiertes Addukt, das sofort den richtigen²⁶⁾ Schmp. von 64° zeigt. Der Schmp. der daraus hergestellten freien 3-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-phthalsäure liegt bei 154⁰²⁷⁾. Aus den Restkristallisaten konnte zusätzlich noch eine geringe Menge der gleichen Säure in weniger reiner Form isoliert werden.

2-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoesäure (Ia)

9,5 g *trans*-Piperylen und 14 g Acrylsäure werden unter Zusatz von 0,7 g Hydrochinon 7 Stunden lang im Einschlußrohr auf 130° erhitzt. Durch zweimalige Destillation des Rohproduktes i. V. erhält man 13,5 g Addukt vom Sdp. 129—131,5°/13 mm.

Im Verlauf von einigen Tagen beginnt das Destillat farblose Kristalle abzuscheiden, die nach ihrer Abtrennung vom Öl aus wenig Acetonitril umkristallisiert werden. Der Schmp. der so erhaltenen *cis*-Form der 2-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoesäure (Ia) liegt bei 64°.

Die öligen Anteile scheiden beim Abkühlen in einer Kältemischung eine kristalline Nachfraktion aus, die noch unscharf bei 28—35° schmilzt. Auch sie stellt im wesentlichen die erwähnte Säure vor.

Die neben den kristallinen Anteilen (insgesamt 4 g) bei dem Versuch noch anfallenden Öle stellen ein Gemisch von *cis*- und *trans*-Form der 2-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoesäure (Ia u. Ib) vor.

Wie die nachfolgende nähere Untersuchung ergab, tritt eine stellungsisomere Säure II unter den Reaktionsprodukten praktisch nicht auf.

Dehydrierung zur o-Toluylsäure (IV). 11,17 g *cis*-2-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoesäure (Ia) vom Schmp. 64° und eine geschlossene Ampulle mit 2,68 g Brom werden in einem Bombenrohr eingeschmolzen. Danach zertrümmert man die Ampulle im Innern des Rohres und erhitzt den Rohrinhalt 2 Stunden lang auf 200⁰²⁸⁾. Beim Öffnen des Rohres entweicht ein kräftiger Strom von Bromwasserstoff.

Man nimmt das dunkel gefärbte Reaktionsprodukt unter Erwärmen auf dem Wasserbade in Sodalösung auf, wobei ein geringer, nach Toluol riechender Anteil zurückbleibt. Die Sodalösung wird abfiltriert und unter Eiskühlung solange mit 3proc. Kaliumpermanganat-lösung versetzt, bis ein schwacher Überschuß $\frac{1}{2}$ Stunde lang bestehen bleibt. Nach dem Entfärben der Lösung mit einigen Tropfen Bisulfitlauge filtriert man heiß vom Braunstein ab, säuert das Filtrat mit Salzsäure an und äthert es erschöpfend aus.

²⁵⁾ Nach R. F. Robey, Ch. E. Morell, H. K. Wiese, Am. 63, 627 (1941) ist es bislang nicht gelungen, die *cis*-Form des Kohlenwasserstoffs an Maleinsäure-anhydrid anzulagern.

²⁶⁾ Dieses Addukt wurde erstmalig von O. Diels, K. Alder, A. 470, 102 (1929) beschrieben.

²⁷⁾ E. H. Farmer, F. L. Warren, Soc. 1931, 3234; Schmp. 155°.

²⁸⁾ R. Willstätter und A. Einhorn, A. 280, 91 (1894).

Da sich die so erhaltene Säure noch als schwach bromhaltig erweist, löst man sie in Soda auf und versetzt die Lösung portionsweise auf dem siedenden Wasserbade mit 2proc. Natrium-amalgam. Nach beendeter Einwirkung wird die alkalische Lösung angesäuert und ausgeäthert.

Die auf diese Weise erhaltene Säure schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril bei 101—102°. Sie erweist sich als halogenfrei. Da sie jedoch noch den unangenehmen Geruch der partiell hydrierten Toluylsäuren zeigt, wird sie einer nochmaligen Oxydation mit 3proc. Kalium-permanganat-lösung in sodaalkalischer Lösung bei 0° unterworfen. Sie zeigt nunmehr den Schmp. 105° der o-Toluylsäure und gibt, mit einem Präparat anderer Herkunft gemischt, keine Schmelzpunkts-depression. Dagegen schmilzt ihre Mischung mit m-Toluylsäure (111°) bei etwa 70°.

Der gleiche Versuch, mit dem öligen Anteil des Adduktes aus *trans*-Piperlylen und Acrylsäure (s. o.) ausgeführt, ergibt ebenfalls nur o-Toluylsäure.

cis-2-Methyl-hexahydro-benzoessäure (IIIa)

Bei der katalytischen Hydrierung der *cis*-2-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoessäure in Eisessig mit Pt-dioxyd als Katalysator wird die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff glatt aufgenommen. Die auf diese Weise erhaltene *cis*-Form der 2-Methyl-hexahydro-benzoessäure (IIIa) bildet ein farbloses Öl.

cis-Anilid. Das nach der Methode von D. V. N. Hardy²⁹⁾ aus der *cis*-2-Methyl-hexahydro-benzoessäure dargestellte Anilid schmilzt roh bei 126° und nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril bei 128°. Im Gemisch mit *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzanilid vom Schmp. 152° (s. S. 135) zeigt das neue Anilid eine starke Depression auf 111—113°.

Umlagerungsversuch mit Na-methylat. Der mit Diazomethan aus der *cis*-Form der 2-Methyl-hexahydro-benzoessäure (IIIa) hergestellte (ölige) Methyl-ester wird 6 Stunden lang mit der 15fachen Menge einer 10proc. Na-methylat-lösung gekocht. Die aus dem Ansatz in üblicher Weise isolierte Säure erweist sich, wie ihre Überführung in das *cis*-Anilid vom Schmp. 128° zeigt, als identisch mit dem Ausgangsmaterial. Eine Umlagerung der Carboxylgruppe unter den angegebenen Bedingungen tritt nicht ein, wohl dagegen bei der

Umlagerung mit Salzsäure. 0,3 g *cis*-2-Methyl-hexahydro-benzoessäure (IIIa) werden mit 5 cem rauchender Salzsäure im Rohr 6 Stunden lang auf 180° erhitzt. Die nach dem Erkalten halb feste Säure wird zweckmäßig sofort in ihr Anilid überführt. Es schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril bei 151° und erweist sich durch die Mischprobe mit einem Präparat anderer Herkunft (s. S. 135) als identisch.

Untersuchung der sterisch uneinheitlichen Anteile

Neben der einheitlichen kristallinen Spitzenfraktion (Ia) fallen bei der Addition der Komponenten auch niedriger schmelzende kristalline sowie ölige Anteile an. Ihre Untersuchung hatte das folgende Ergebnis.

a) *Kristallfraktion 28—35°*. Die katalytische Hydrierung dieses Anteils mit Pt-dioxyd in Eisessig führt zu einer öligen Säure, die beim Animpfen mit der *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzoessäure (IIIb, Schmp. 52°) auch nicht teilweise kristallisiert. Zu ihrer besseren Charakterisierung führt man sie in ihr Anilid über, das roh bei etwa 114° schmilzt und nach wiederholtem Umkristallisieren den Schmp. 128° des *cis*-Anilides annähernd erreicht. Ein Gemisch beider Präparate zeigt keine Depression, dagegen liegt der Mischschmelzpunkt mit dem *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzanilid (Schmp. 152°) bei etwa 112°.

²⁹⁾ Chem. Soc. 1936, 398.

Nach diesem Ergebnis dürfte die Fraktion vom Schmp. 28—35° als Hauptanteil ebenfalls die *cis*-Form der 2-Methyl-hexahydro-benzoesäure enthalten.

b) *Der ölige Anteil.* Bei der katalytischen Hydrierung des öligen Anteils mit Pt-dioxyd wird die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff verbraucht. Die hydrierte Säure bleibt ölig, auch beim Animpfen mit fester *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzoesäure (Schmp. 52°). Das für eine eingehendere Untersuchung aus der rohen Säure hergestellte Anilid zeigt ungereinigt einen niedrigen Schmp. von etwa 100°. Die daraus durch Umkristallisieren aus Acetonitril zu gewinnende Hauptfraktion schmilzt bei 109° und gibt sowohl im Gemisch mit *cis*- als auch im Gemisch mit *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzanilid keine Depression. Wie ein aus reinem *cis*- und reinem *trans*-Anilid aufgenommenes Schmelzpunktsdiagramm erkennen läßt, besteht das Anilid vom Schmp. 109° zu etwa gleichen Teilen aus *cis*- und *trans*-Form.

Aus den letzten Mutterlaugen des Anilid-Gemisches vom Schmp. 109° konnte noch eine kleine Partie (0,2 g) von *trans*-Anilid isoliert werden.

Hydrolyse und Umlagerung des Anilid-Gemisches 109°. Wird die bei 109° schmelzende Anilidfraktion 8 Stunden lang mit Salzsäure im Rohr auf 180° erhitzt, so erhält man — offenbar durch die erwartete Umlagerung des *cis*-Anteiles — eine kristallisierte Säure, die sowohl in freier Form als in Form ihres Anilids sich mit den entsprechenden Verbindungen der *trans*-Reihe als identisch erweist.

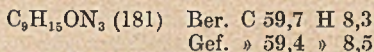
Auch die Analyse über die Anilide läßt also erkennen, daß Verbindungen der *m*-Reihe neben den *o*-Formen in nachweisbarer Quantität unter den Reaktionsprodukten nicht auftraten.

II. *trans*-Piperylen und Acrolein

cis-2-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzaldehyd³⁰⁾ (VIIa)

7 g *trans*-Piperylen werden mit 7 g Acrolein und 0,5 g Hydrochinon 10 Stunden lang im Rohr auf 100° erhitzt. Durch zweimalige Destillation i. V. lassen sich 8,6 g des Adduktes als farblose Flüssigkeit vom Sdp. 60—61°/12 mm gewinnen.

cis-Semicarbazon (entspr. VIIa). 8,6 g Addukt werden mit einer Lösung von Semicarbazid-chlorhydrat und Natrium-acetat in das Semicarbazon überführt. Man erhält 11,7 g (= 93%) eines Rohsemicarbazons, das der fraktionierten Kristallisation aus Alkohol unterworfen wird. Die Spitzenfraktionen in einer Gesamtmenge von 7,5 g (= 64 %) des Rohsemicarbazons, stellen das Semicarbazon der *cis*-Form des 2-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzaldehydes (VIIa) vor. Schmp. 199°.



In den Nachfraktionen treten blättchenförmige Ausbildungen auf, die sich wegen ihrer Feinheit nicht auslesen und auch nicht durch Kristallisation anreichern lassen. Sie sind uneinheitlich und schmelzen bei 120—130°. Beim Zumischen des Semicarbazons vom Schmp. 199° tritt keine Schmelzpunktsdepression ein.

Die Verarbeitung eines Aldehydes, der durch 6 Stunden langes Erhitzen der Komponenten auf 140° gewonnen wurde, ergibt ein ähnliches Bild.

³⁰⁾ s. a. I. G. Farbenindustrie Pat. C. 1931, I, 2939. B. Arbusow, S. Sinowjewa, Fink (Orig. russ.) C. 1941, I, 2655, schlagen für das Addukt aus Piperylen und Acrolein die *m*-Konstitution vor.

Oxydation des Rohaldehydes mit Luftsauerstoff

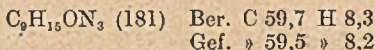
Einige Gramm Rohaldehyd werden unter Zusatz von einigen Tropfen Wasser auf einem Uhrglas der Einwirkung des Luftsauerstoffs ausgesetzt. Bereits nach 2 Tagen beginnt die Abscheidung eines kristallinen Oxydationsproduktes, und nach etwa 10 Tagen ist die Oxydation beendet. Die von Öl durchsetzte Kristallmasse wird in Sodalösung aufgenommen und durch Ausschütteln der Lösung mit Äther von neutralen Nebenprodukten befreit. Aus der bei der Aufarbeitung anfallenden Rohsäure kristallisieren 60% aus und erweisen sich als reine *cis*-Form (Ia) der 2-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoessäure. Schmp. und Mischprobe 64°.

Das neben den Kristallen anfallende saure Öl besteht aus einem Gemisch von *cis*- und *trans*-Form der 2-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoessäure.

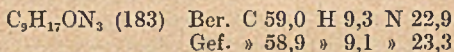
trans-2-Methyl- Δ^4 -tetrahydro-benzaldehyd (Vb)³¹⁾

Ein Gemisch von 35 g Butadien, 50 g Crotonaldehyd und 1 g Hydrochinon wird 7 Stunden lang im Autoklaven auf 170—180° erhitzt. Die fraktionierte Destillation des Reaktionsproduktes i. V. ergibt 25 g *trans*-2-Methyl- Δ^4 -tetrahydro-benzaldehyd Sdp. 63°/13 mm.

trans-Semicarbazon (entspr. Vb): Die Darstellung erfolgt wie oben beschrieben. Die Verbindung schmilzt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 169°.

*cis*- und *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzaldehyd-semicarbazone

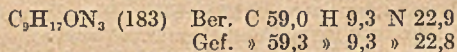
a) *cis*-Form (entspr. VIa). 4,8 g des Semicarbazons des *cis*-2-Methyl- Δ^3 -tetrahydro-benzaldehyds vom Schmp. 199° werden in methylalkoholischer Lösung mit Pd-kolloid als Katalysator hydriert. Nach $\frac{1}{2}$ —1 Stunde ist die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Man dampft den Methylalkohol i. V. ab, nimmt den Rückstand in Chloroform auf, filtriert vom ausgeschiedenen Palladium ab und ersetzt das Chloroform durch Alkohol. Aus der eingeeengten Lösung scheidet sich das Semicarbazon des *cis*-2-Methyl-hexahydro-benzaldehydes (entspr. VIa) in Form von farblosen Kristallen ab. Schmp. 170°.



Im Gemisch mit dem im folgenden zu beschreibenden Semicarbazon der *trans*-Form (Schmp. 154°) tritt eine starke Depression ein.

Die Spaltung des Semicarbazons in den freien Aldehyd verläuft unter partieller sterischer Umlagerung (s. u.).

b) *trans*-Form (entspr. VIb). Nach dem gleichen Verfahren, wie es oben beschrieben wurde, läßt sich auch das Semicarbazon der *trans*-Form (entspr. Vb) glatt katalytisch hydrieren. Das Semicarbazon des *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzaldehydes (entspr. VIb) schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 154°³²⁾.



Wie weiter unten gezeigt wird, verläuft die Regenerierung des freien Aldehydes unter Erhaltung der *trans*-Konfiguration.

³¹⁾ Vgl. O. Diels, K. Alder, A. 470, 85 (1929).

³²⁾ Vgl. O. Diels, K. Alder, A. 470, 89 (1929).

Regeneration der 2-Methylhexahydro-benzaldehyde aus den Semicarbazonen

a) *cis-Reihe*. Man leitet über ein Gemisch von 4,3 g *cis*-2-Methyl-hexahydro-benzaldehyd-semicarbazone (entspr. VIa) vom Schmp. 170° und der gleichen Menge kristallisierter Oxalsäure solange Wasserdampf, bis das Destillat nicht mehr den charakteristischen Geruch des Aldehydes zeigt. In üblicher Weise aufgearbeitet, bildet der regenerierte Aldehyd eine farblose, stark pfefferminzartig riechende Flüssigkeit. Sdp. 60—61°/11 mm. Ausbeute 1,9 g.

Daß bei dieser hydrolytischen Spaltung eine partielle, sterische Umlagerung eingetreten ist, geht bereits aus dem folgenden Versuch hervor: Eine Probe des wiedergewonnenen Aldehydes liefert bei der Rückverwandlung in das Semicarbazone ein Präparat, das roh bei 150° schmilzt und erst nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol den Schmp. 170° des Ausgangsmaterials zeigt. Über seine Oxydation siehe unten.

b) *trans-Reihe*. Die Spaltung des *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzaldehyd-semicarbazones (entspr. VIb) vom Schmp. 154° geschieht in der gleichen Weise. Aus 5 g Semicarbazone erhält man so 2,3 g des reinen *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzaldehydes (VIb) vom Sdp. 59—60°/10 mm.

Oxydation der 2-Methyl-hexahydro-benzaldehyde mit Luftsauerstoff

a) *cis-Reihe*. Setzt man den aus dem Semicarbazone vom Schmp. 170° regenerierten 2-Methyl-hexahydro-benzaldehyd in einer flachen Schale bei Raumtemperatur der Luft aus, so beginnt nach etwa 14 Tagen die Abscheidung von farblosen Kristallen, und im Verlauf von weiteren 2 Wochen ist der charakteristische Aldehydgeruch verschwunden.

Man nimmt die entstandene Säure in Sodalösung auf, äthert die Lösung aus und säuert sie an. Die in üblicher Weise isolierte Säure (1,1 g aus 1,9 g Aldehyd) ist teils fest, teils ölig. Der feste Anteil schmilzt roh bei 45° und nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril bei 52°. Im Gemisch mit reiner *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzoesäure (IIIb, vom Schmp. 52°) tritt keine Depression ein.

Das aus dem öligen Anteil nach der Methode von D. V. N. Hardy (l. c.) hergestellte Anilid läßt sich in zwei Fraktionen zerlegen, von denen die größere bei 152° schmilzt und im Gemisch mit *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzoesäure-anilid keine Schmelzpunktdepression zeigt, während die kleinere bei 128° schmilzt und mit *cis*-2-Methyl-hexahydro-benzoesäure-anilid identisch ist.

Der Versuch läßt — wie die Rücküberführung des Aldehydes in sein Semicarbazone — erkennen, daß die Hydrolyse des Semicarbazones zum Teil von einer sterischen Umlagerung begleitet ist.

b) *trans-Reihe*. Setzt man den *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzaldehyd (VIb) der Luft aus, so scheiden sich bereits nach einer halben Woche Kristalle des Oxydationsproduktes aus. Nach weiteren anderthalb Wochen ist eine feste, ölfreie Kristallmasse entstanden. Durch Umkristallisieren aus Acetonitril erhält man die *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzoesäure in farblosen Nadeln vom Schmp. 52°.

Anilid. 0,2 g der Säure werden mit einem Überschuß von Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt, welches in ätherischer Lösung mit Anilin sofort das *trans*-2-Methyl-hexahydro-benzanilid bildet, Schmp. 152³³) (aus Methanol).

³³) W. Sernow, B. 32, 1173 (1899); O. Diels, K. Alder, A. 470, 90 (1929).

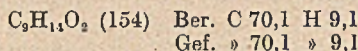
III. 1,3-Dimethyl-butadien und Acrylsäure

2,4-Dimethyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoesäure (XI).

8 g Acrylsäure werden mit einem starken Überschuß von 1,3-Dimethyl-butadien unter Zusatz von 0,2 g Hydrochinon $3\frac{1}{2}$ Stunden lang im Rohr auf 110° erhitzt.

Der Rohrinhalt wird der Destillation i. V. unterworfen, wobei nach einem kurzen Vorlauf das Reaktionsprodukt als farbloses zähflüssiges Öl übergeht, das alsbald vollständig zu einer kristallinen Masse erstarrt.

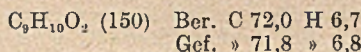
Durch Umkristallisieren aus Acetonitril gewinnt man die 2,4-Dimethyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoesäure (XI) rein. Farblose Kristalle vom Schmp. $92-93^\circ$.



Ein kleinerer Anteil des Reaktionsproduktes schmilzt um etwa 20° niedriger und stellt wahrscheinlich ein Gemisch von Stereoisomeren vor. Seine Untersuchung steht noch aus.

Dehydrierung zur 2,4-Dimethyl-benzoesäure (XII). Ein Gemisch von 2 g 2,4-Dimethyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoesäure und 2 g Schwefelblüte wird im Ölbad zunächst auf 210° und im Verlauf von etwa 2 Stunden auf 230° erhitzt. Nach beendeter H_2S -Entwicklung gießt man die Schmelze aus, läßt sie erkalten und zerreibt sie. Die Aufarbeitung erfolgt in üblicher Weise durch Auskochen des Rohproduktes mit 10proc. Sodalösung, Nachoxydation der Lösung mit Wasserstoffsperoxyd und später mit einer 4proc. Kalium-permanganat-lösung.

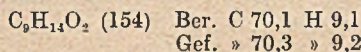
Die durch Ansäuern und Ausäthern isolierte 2,4-Dimethyl-benzoesäure (XII) kristallisiert man aus Acetonitril und anschließend aus Ligroin um. Sie bildet farblose Kristalle vom Schmp. 124° , die im Gemisch mit einem Präparat anderer Herkunft³⁴⁾ (vom Schmp. 125°) keine Depression zeigen.



Isopren und Crotonsäure

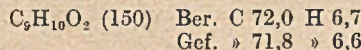
2,4-Dimethyl- Δ^4 -tetrahydro-benzoesäure (XIV)

Die Addition erfolgt bei 8stündigem Erhitzen der Komponenten im Rohr auf 230° in Gegenwart von etwas Hydrochinon. Die 2,4-Dimethyl- Δ^4 -tetrahydro-benzoesäure (XIV) wird durch Destillation i. V. (Sdp. $138,5^\circ-141,5^\circ/11$ mm) isoliert und erstarrt alsbald zu einer farblosen Kristallmasse. Schmp. 84° .



Die Mischprobe der Δ^4 -Säure mit dem oben beschriebenen Δ^3 -Isomeren vom Schmp. $92-93^\circ$ zeigt eine Depression.

Die Dehydrierung der Δ^4 -Säure wird in der gleichen Weise ausgeführt, wie sie oben für die Δ^3 -Säure beschrieben ist und führt zu der gleichen 2,4-Dimethyl-benzoesäure (XII) vom Schmp. $124-125^\circ$.



³⁴⁾ s. d. folgenden Absatz.

IV. 1,1,3-Trimethyl-butadien und Acrylsäure.

2,2,4-Trimethyl- Δ^3 -tetrahydro-benzoessäure (XVII)

Die Anlagerung der Komponenten wird im Bombenrohr durch 3½ständiges Erhitzen auf 185° unter Zusatz von etwas Hydrochinon durchgeführt³⁵). Der Rohrinhalt wird zunächst i. V. destilliert (Sdp. 138—142°/15 mm). Das Destillat erstarrt zu einer farblosen Kristallmasse, die nach dem Umkristallisieren aus wässrigem Methanol bei 83—84° schmilzt.

Die Dehydrierung wird nach der oben angegebenen Vorschrift mit Schwefel durchgeführt. Sie ergibt, wie durch Analyse und Mischprobe bestätigt wird, die gleiche 2,4-Dimethyl-benzoessäure (XII).

$C_9H_{10}O_2$ (150) Ber. C 72,0 H 6,7
Gef. » 72,0 » 6,7.

Über die Oxydation acylierter Aminosäuren mit Bleitetraacetat

Von Oskar Süs

(Aus dem Hauptlaboratorium der Firma Kalle & Co. Akt. Ges.)

(Eingegangen am 13. Juni 1949)

In Verbindung mit unseren synthetischen Arbeiten auf dem Penicillingebiet¹⁾ unternahmen wir Versuche zur Darstellung der α -Oxyphenacetursäure. Sie sollte als Aufbaukomponente bei der Herstellung der N- α -Oxyphenaceturyl-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carbonsäure dienen. Als einfachster Weg für ihre Herstellung erschien mir die Oxydation der α -ständigen Methylengruppen in der Phenacetursäure (I) mit Bleitetraacetat nach der von Dimroth²⁾ beschriebenen Methode zur Überführung von Verbindungen mit reaktionsfähigen Methylengruppen in die entsprechenden Oxyverbindungen.

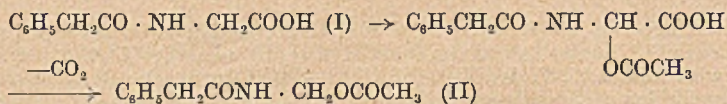
Versetzt man eine Lösung von Phenacetursäure in Eisessig mit Bleitetraacetat, so tritt zunächst keinerlei Reaktion ein. Versucht man die Reaktion durch vorsichtiges Erwärmen in Gang zu bringen, so ist weiterhin kein Verbrauch an Bleitetraacetat festzustellen. Erst bei der Temperatur des siedenden Wasserbades tritt momentan unter CO_2 -Entwicklung Reaktion ein und das Bleitetraacetat geht vollkommen in Lösung.

³⁵) M. Naef & Cie., F. P. 672 025 (C. 1930, I, 2797). Dort ist das Addukt als Öl vom Sdp. 135—140°/12 mm erwähnt.

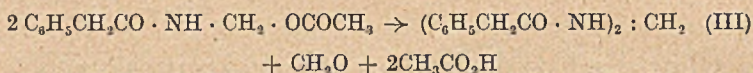
¹⁾ A. 564 (1949).

²⁾ Ber. 56, 1377 (1923).

Als schön kristallisierendes Reaktionsprodukt läßt sich das Acetat des Phenylacetyl-methylolamins (II) isolieren.



Konstitutionsbeweis: Bei vorsichtigem und kurz dauerndem Erwärmen von II mit mäßig conc. Salzsäure trat Formaldehydentwicklung ein und aus der sauren Flüssigkeit fiel, noch in der Wärme, eine gute kristallisierte Verbindung (III) aus. Sie erwies sich als identisch mit dem Methylen-bis-phenylacetamid, das nach der Methode von Einhorn³⁾ durch Kondensation von Phenylacetamid mit Formaldehyd zum Vergleich dargestellt wurde.



Wurde das Erwärmen von II mit verd. Salzsäure etwas länger ausgedehnt, so kristallisierte beim Erkalten eine niedrig schmelzende Verbindung aus, die sich als identisch erwies mit Phenylessigsäure. Die intermediär entstandene Verbindung III wurde als Säureamid weiter gespalten.

Mit der Aufklärung des Reaktionsverlaufes bei der Oxydation von Phenacetursäure mit Bleitetraacetat haben wir die, für unsere synthetischen Arbeiten auf dem Penicillingebiet, wichtige Erkenntnis gewonnen, daß es möglich sein könnte, in die α -ständige Methylengruppe, auch amidartig gebundener Abkömmlinge der Phenacetursäure, eine Hydroxylgruppe einzuführen. Es lag aber auch nahe, das Verhalten freier Aminosäuren und natürlicher Peptide gegen Bleitetraacetat zu prüfen. In Tastversuchen konnte festgestellt werden, daß auch aus freien Aminosäuren (z. B. β -Alanin) bei ihrer Behandlung mit Bleitetraacetat in Eisessig CO_2 entbunden wird und daß diese vermutlich in derselben Weise oxydiert werden wie die Phenacetursäure. Die Arbeiten in dieser Richtung wurden unterbrochen, nachdem, wie wir bei eingehendem Studium der Literatur feststellen konnten, Criegee im Zusammenhang mit Arbeiten auf dem Gebiet der Glykolspaltung⁴⁾ auch auf das Problem der Oxydation von Aminosäuren gestoßen war. In einem Sammelreferat⁵⁾ weist Criegee auf das indifferente Verhalten benzoilylierter und acetylierter Aminosäuren gegen Bleitetraacetat hin⁶⁾. Diese Feststellung steht im Widerspruch zu unseren Versuchsergebnissen.

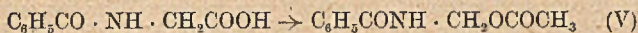
³⁾ A. 343, 226 (1905).

⁴⁾ Ber. 64, 260 (1931); A. 507, 159 (1933).

⁵⁾ Ang. Ch. 53, 321—26 (1940).

⁶⁾ Die experimentellen Unterlagen für diese Feststellung gaben die Versuchsergebnisse einer unveröffentlichten Dissertation von Bollinger (Marburg 1937) S. 12. u. 23.

Die Resistenz der Hippursäure gegen Bleitetracetat erwähnt Knoop⁷⁾ in einer Abhandlung über die β -Oxydation von Aminosäuren. Es lag nahe, die Bleitetracetat-Oxydation mit dieser Säure unter unseren Versuchsbedingungen durchzuführen. Sie nahm erwartungsgemäß den bei der Phenacetursäure geschilderten Verlauf, was mit der Isolierung entsprechender Abbauprodukte bewiesen werden konnte.



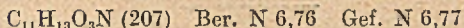
Verbindung V fiel als Sirup an und wurde als Rohprodukt durch Erhitzen mit verdünnter Salzsäure in Verbindung VI übergeführt. Letztere erwies sich als identisch mit dem von Einhorn³⁾ durch Kondensation von Benzamid mit Formaldehyd dargestellten Methylendibenzamid.

Mit der Isolierung hydroxylhaltiger Abbauprodukte aus acylierten α -Aminocarbonsäuren erscheint es nicht wahrscheinlich, daß die Oxydationsreaktion auch bei den freien Aminosäuren mit Bleitetracetat in allen Fällen eine reine Dehydrierungsreaktion zu den entsprechenden Ketiminosäuren darstellt⁵⁾⁶⁾. Der direkte Ersatz eines α -ständigen Wasserstoffatoms durch die Hydroxylgruppe ist nach unseren Versuchsergebnissen wahrscheinlich.

Versuche⁸⁾

Oxydation von Phenacetursäure mit Bleitetracetat, O-Acetyl-N-methylol-phenylacetamid (II)

9,8 g Phenacetursäure und 22 g Bleitetracetat werden in 50 ccm über KMnO_4 dest. Eisessig suspendiert und das Gemisch $1\frac{1}{2}$ Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Unter starker Gasentwicklung tritt Lösung ein. Das entweichende Gas wird im Stickstoffstrom abgetrieben und in Barytwasser aufgefangen. Ein dicker weißer Niederschlag von BaCO_3 wies eindeutig auf Kohlendioxyd hin. Nach beendeter CO_2 -Entwicklung wird die Eisessiglösung i. V. bei etwa 50° eingedampft und der sirupöse Rückstand mit Wasser verrieben, wobei eine weiße, kristalline Masse entsteht. Diese wird solange mit Wasser ausgewaschen, bis im Filtrat kein Blei mehr nachweisbar ist. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus wenig Alkohol erhält man das Umsetzungsprodukt (II) in Form weißer Nadeln vom Schmp. $98-99^\circ$. Ausbeute 4 g.



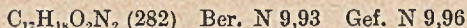
Abbau von Verbindung II mit Salzsäure

2 g von II werden mit 6 ccm 32proc. Salzsäure kurz (etwa 5 Sek.) zum Sieden erhitzt. Dabei tritt ein intensiver Formaldehydgeruch auf. Das Kondensationsprodukt fällt bisweilen schon in der Wärme kristallin aus. Durch Zugabe von Wasser

⁷⁾ H. 239, 30 u. 45 (1936).

⁸⁾ Mitbearbeitet von Herrn S. Rosenberger.

wird die Fällung vervollständigt. Nach dem Umkristallisieren aus viel siedendem Alkohol erhält man Verbindung III in Form feiner, verfilzter Nadelchen vom Schmp. 209—210°. Ausbeute 0,4 g.



Methylen-bis-phenylacetamid. 3,3 g Phenylacetamid werden mit 5 ccm einer 30proc. Formaldehydlösung und 2,5 ccm 20proc. Schwefelsäure versetzt und das Gemisch am Wasserbad erwärmt. Innerhalb von wenigen Minuten entsteht eine klare Lösung. Beim Abkühlen erstarrt diese zu einem kristallinen Brei. Durch Zugabe von 10 ccm etwa 30proc. Salzsäure und kurzes Aufkochen wird die Umwandlung von noch vorhandenem N-Methylol-phenylacetamid vervollständigt. Das Methylen-bis-phenylacetamid scheidet sich noch in der Wärme in Form von Nadeln ab. Schmp. nach dem Umkristallisieren aus viel Alkohol 210°. Mischschmp. mit III ohne Depression.

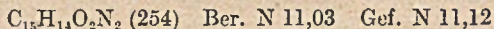
Abbau von II mit Salzsäure zur Phenylessigsäure

1 g von II wird mit 5 ccm 32proc. Salzsäure zum Sieden erhitzt (5 Min.). Beim Abkühlen scheidet sich eine blättrig-kristalline Masse ab. Von dieser wird abgesaugt und der Rückstand aus heißem Wasser umkristallisiert. Schmp. 76°, ebenso im Gemisch mit Phenylessigsäure.

Oxydation von Hippursäure mit Bleitetracetat

5,4 g Hippursäure und 13,4 g Bleitetracetat werden in 60 ccm Eisessig (über $KMnO_4$ dest.) suspendiert und 4 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Unter langsamer CO_2 -Abspaltung entsteht eine klare Lösung. Diese wird nach Absaugen mit Kohle i. V. bei 50° zur Sirupkonsistenz eingeengt. Der Rückstand zeigte wenig Neigung zur Kristallisation. Der Nachweis für das Vorliegen des Acetates vom Methylolamid der Benzoesäure wurde wie in dem vorhergehenden Falle durch den Salzsäureabbau erbracht.

Der erhaltene Sirup (Verbindung V) wird mit 50 ccm 16proc. Salzsäure 15 Min. im Wasserbad bei 90° erhitzt. Dabei entsteht unter Abspaltung von Formaldehyd eine nadelig-kristalline Fällung. Nach dem Erkalten wird von ihr, die Bleichlorid enthält, abgesaugt. Nach dem Auskochen des Rückstandes mit 100 ccm abs. Alkohol kristallisiert Verbindung VI aus dem heißen Filtrat, beim Abkühlen in Form feiner, weißer Nadelchen aus. Schmp. 215—216°, Ausbeute 1,2 g. Der Mischschmp. mit Methylen-dibenzamid aus Benzamid und Formaldehyd³⁾ (216°) zeigt keine Depression. Bei anhaltender Verkoehung mit Salzsäure läßt sich aus Verbindung V. in analoger Weise wie bei Verbindung II Benzoesäure isolieren.



Über bi- und polycyclische Azulene

III. Mitteil.: Der Patchouli-alkohol, ein tricyclischer
Azulen-bildner*)Von *Wilhelm Treibs*(Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Leipzig und dem Privat-
laboratorium Dr. W. Treibs in Miltitz)

(Eingegangen am 13. Juni 1949)

Die Untersuchungen vorliegender Abhandlung wurden überwiegend bereits vor 7 Jahren ausgeführt. Auf Grund der früheren Erfahrungen bei Teilveröffentlichungen des Cedren-Abbaus¹⁾ erfolgt die Mitteilung der Gesamtergebnisse erst heute nach Fertigstellung des endgültigen Konstitutionsbeweises des Patchouli-alkohols und Patchoulens.

Der Patchouli-alkohol (I, S. 146)²⁾, in der älteren Literatur auch Patchouli-campher genannt, $C_{15}H_{26}O$, vom Schmp. 56° scheidet sich aus den höher siedenden Fraktionen des Patchouli-Öls in großen hexagonalen Prismen aus, die nach *Gadamer*³⁾ geruchlos sind, nach einer Mitteilung von *Schimmel & Co.*⁴⁾ aber den charakteristischen Geruch des Patchouli-Öls noch nach 6maligem Umkristallisieren beibehalten. Unsere eigenen Untersuchungen bestätigen die Richtigkeit letzterer Beobachtung, ja, dieser charakteristische Patchouli-Geruch verstärkte sich noch nach mehrjährigem Lagern. Da auch die Produkte des oxydativen Abbaus und der Sauerstoffbehandlung des Patchoulens teilweise den gleichen Geruch zeigten, besteht immerhin die Möglichkeit, daß die Ursache in winzigsten Mengen von Abbauprodukten zu suchen ist. Die Molrefraktion und der schön kristallisierende rote Chromsäureester⁵⁾ beweisen die gesättigte, tertiäre, also tricyclische Natur des Alkohols, der ungemein leicht unter dem Einfluß dehydratisierender Agentien Wasser abspaltet unter Bildung des tricyclischen Sesquiterpens Patchoulens $C_{15}H_{24}$.

Die physikalischen Konstanten des Patchoulens wechseln in weiten Grenzen je nach der Art der Dehydratation des Alkohols, was ebenso an anderen tertiären Alkoholen der Terpen- und Sesquiterpen-Reihe beobachtet wurde. Je milder die Bedingungen der Wasserabspaltung waren, desto höher waren die Konstanten (Tab. I). Man gelangte mit Essigsäureanhydrid zu einem Sesquiterpen ungewöhnlich hoher Dichte

*) II. Mitteil. W. Treibs und H. Froitzheim, A. 564 (1949).

1) W. Treibs, B. 68, 1041 (1935); 70, 2060 (1937); 76, 160 u. 168 (1942).

2) Zusammenfassende Literatur: *Semmler*, Die ätherischen Öle III, 232 (Leipzig 1906); *Gildemeister und Hoffmann*, Die ätherischen Öle I, 500 (III. Auflage 1928).

3) Arch. Pharm. 241, 22 (1903).

4) Bericht *Schimmel*, 1904, I, 74.5) H. *Wienhaus*, B. 47, 322 (1914).

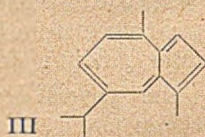
(Tab. 1 a), beim Schütteln der fertigen Patchoulene mit conc. Schwefelsäure zu einem Kohlenwasserstoff verhältnismäßig niedriger Dichte (Tab. 1 d). Die Konstanten künstlichen Cedrens sind angefügt (Tab. 1 e).

Tab. 1

| Dehydratationsmittel | Dichte d_4^{20} | α_D^{20} | n_D^{20} |
|--|-------------------|-----------------|------------|
| a) Essigsäureanhydrid | 0,9506 | — 46°25' | 1.50453 |
| b) Ameisensäure | 0,9305 | — 37° 0' | 1.49873 |
| c) Salzsäure | 0,9259 | — 15°15' | 1.49221 |
| d) Patchoulen in SO_4H_2 | 0,9211 | — 5°38' | 1.49185 |
| e) Cedrol und Ameisensäure | 0,9344 | — 84° | 1.49817 |

Die Kohlenwasserstoffe hoher Dichte und Brechung sind gelblich, die niedriger Dichte und Brechung farblos. Zweifellos müssen dem hydroxyltragenden tertiären Kohlenstoffatom des Patchouli-alkohols wenigstens zwei wasserstoffatomtragende C-Atome benachbart sein, so daß die Dehydratation mindestens nach zwei Seiten hin erfolgen kann, welcher Umstand für die Konstitutions-Ermittlung von Bedeutung war.

Bei der Dehydrierung mit Schwefel oder Selen verharzte das Patchoulen überwiegend, daneben wurden geringere Mengen brauner Öle erhalten, aus denen keinerlei Pikrate aromatischer Kohlenwasserstoffe gewonnen werden konnten. Jedoch zeigte die Chromatographierung in Petroläther über Aluminiumoxyd am unteren Rande der langsam wandernden braunen Zonen winzige blaue Randzonen, die sich nicht abtrennen ließen, aber auf ein Azulen hindeuteten. Auch gab das Patchoulen die charakteristische Blaufärbung der Azulenbildner mit Brom-Chloroform und Violettfärbung mit Salzsäure, die sich jedoch nicht, oder vielleicht nur labil, anlagerte. Als nunmehr der Patchouli-alkohol selbst bei seinem Siedepunkt der mehrstündigen Dehydrierung mit Selen unterworfen wurde, trat unter langsamer Wasserabspaltung und starker Verharzung die charakteristische Blaufärbung der Azulene auf. Aus den höheren Fraktionen des Dehydrierungsproduktes wurde das Azulen mit Phosphorsäure herausgelöst und über das Trinitrobenzol als Guajazulen III identifiziert. Damit war die Zugehörigkeit des Patchoulialkohols zur Gruppe der tricyclischen azulenbildenden Sesquiterpene, bei denen ein bicyclisches Siebenringssystem mit einem Fünfring kondensiert ist, und zu der das Aromadendren, das Ledol und wahrscheinlich das Cedren gehören, eindeutig bewiesen. Die Konstanten des Patchoulens sprechen für eine nahe Verwandtschaft mit dem Cedren (Tab. 1). Die verschieden schwer zu erreichende Dehydrierung der vorgenannten tricyclischen Azulenbildner dürfte auf der verschieden schwer erfolgenden thermischen Aufspaltung eines Ringes beruhen, die die Voraussetzung der eigentlichen Dehydrierung ist.



Charakteristisch verlief die Einwirkung von Salpetersäure (spez. Gew. 1,4) auf Patchoulen. Unter gleichzeitiger Rotfärbung der Säure färbte sich der Kohlenwasserstoff blutrot und ging langsam in ein festes gelbes Harz über, während größere Sesquiterpen-mengen unter plötzlichem Aufsieden und NO_2 -Entwicklung stümmisch reagierten. Aus Lauge, in der sich das Nitrierungsprodukt größtenteils löste, schied sich beim Ansäuern eine feste gelbe Masse der Analysenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$ aus. Diese Dinitroverbindung muß also mindestens eine in Lauge lösliche primäre oder sekundäre Nitrogruppe tragen. Auch der Patchouli-alkohol selbst ging bei der Salpetersäurebehandlung langsam in ein gelbes harziges Nitroprodukt über.

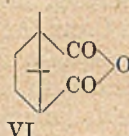
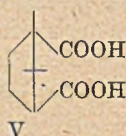
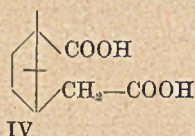
Die Doppelbindungen der Patchoulen-isomeren müssen sterisch sehr stark behindert sein, da weder Kaliumpermanganat bei schwächerer Einwirkung, noch Ozon die oxydative Aufspaltung eines Ringes bewirkt. Ganz ähnlich wie bei der Permanganatoxydation des β -Gurjunens entstand vielmehr durch beide Oxydationsarten ein Keton $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$, das sehr leicht zu einem Oxyketon $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ weiteroxydiert wurde. Beide Produkte ließen sich bisher nicht durch kristallisierte Derivate charakterisieren. Da sie für die nachfolgende Konstitutionsaufklärung des Patchouli-alkohols unerheblich waren, wurden sie noch nicht eingehender untersucht. Die stärker oxydierten, mit Wasserdampf unflüchtigen Anteile der Ozonbehandlung ergaben bei starker Permanganatbehandlung ein Säuregemisch, aus dem sich in geringer Ausbeute eine kristallisierte monocyclische Dicarbonsäure $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (IV) ausschied, die beim Erhitzen unzersetzt und ohne Anhydridbildung sublimierte. Beim starken oxydativen Abbau des Patchoulen-Gemisches werden 4 Kohlenstoffatome des Fünfrings eines Isomeren unter gleichzeitiger Öffnung eines zweiten Ringes wegoxydiert. Im Gegensatz zum Cedren geht die Doppelbindung also von der Brücke zwischen Fünfring und Siebenringssystem aus.

Als das nicht kristallisierende Säuregemisch der vorstehenden oxydativen Behandlung mit Salpetersäure (spez. Gew. 1,4) bis zur völligen Lösung erhitzt wurde, schieden sich nach dem Erkalten sehr reichliche Kristallmengen (20—30% des angewandten Patchoulen-Gemisches) aus, die durch Umkristallisieren, erst aus viel warmem Wasser, dann aus Chloroform, in 2 homologe Säuren zerlegt wurden. Den schwer löslichen Anteil bildete die bereits oben erwähnte Dicarbonsäure $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (IV), den leichtlöslichen eine ebenfalls monocyclische Dicarbonsäure $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (V), die sowohl beim Destillieren wie bei der Behandlung mit heißem Acetylchlorid in ein Anhydrid $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (VI) übergeführt wurde. Diese Säure stimmte in allen physikalischen und chemischen Eigenschaften völlig mit der d-Camphersäure überein. Mischungen der beiden Säuren bzw. ihrer Anhydride zeigten keinerlei Schmelzpunktsdepressionen gegenüber den reinen Komponenten. Die homologe Dicarbon-

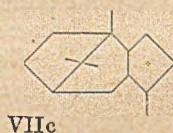
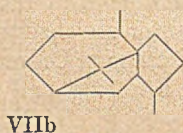
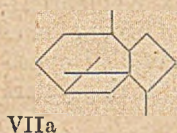
säure $C_{11}H_{18}O_4$ (IV) erwies sich als mit der Homocamphersäure, die aus d-Campher über den Oxymethylen- und Cyancampher synthetisch hergestellt worden war⁶⁾, nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, Refraktion und Sublimationsfähigkeit ohne Anhydrisierung identisch (Tab. 2).

Tab. 2

| | Schmp. | $[\alpha]_D$ |
|--------------------------------------|------------|---------------------|
| d-Camphersäure | 187° | + 49°8' (Methanol) |
| Dicarbonsäure $C_{10}H_{16}O_4$ (V) | 186—186,5° | + 46°86' (Methanol) |
| d-Camphersäureanhydrid | 220—221° | — 7°7' (Benzol) |
| Anhydrid $C_{10}H_{14}O_3$ (VI) | 223° | — 3°5' (Benzol) |
| Homocamphersäure | 234° | + 66°14' (Methanol) |
| Dicarbonsäure $C_{11}H_{18}O_4$ (IV) | 235—235,5° | + 68°36' (Methanol) |



Durch die Dehydrierung zum Guajazulen und die Ergebnisse des starken oxydativen Abbaus ist das Kohlenstoffskelett des Patchoulialkohols festgelegt. Theoretisch kommen für tricyclische Systeme, die sich vom Guajazulen ableiten, folgende 4 Skelettformeln VIIa—VIId in Frage:



Von diesen 4 Möglichkeiten sind dem Sesquiterpen-Kohlenwasserstoff Cedren, überwiegend auf der Grundlage unserer Abbauergebnisse, von Y. R. Naves, G. Papazian und E. Perrotet⁷⁾ die Struktur VIIc, von Pl. A. Plattner⁸⁾ die Formel VIIb zugesprochen worden. Da die Plattner'sche Begründung bisher nur in einem summarischen Vortragsreferat bekanntgegeben wurde, scheint uns zur endgültigen Klärung der Cedren-konstitution noch zusätzliches Versuchsmaterial notwendig zu sein. In Fortsetzung unserer früheren experimentellen Ergebnisse, die das Cedrenproblem zum erstenmal auf eine sichere Grundlage stellten¹⁾ und die durch eine irreführende Berichterstattung verschwiegen wurden,

⁶⁾ A. Lapworth, Chem. Soc. 77, 1062 (1900).

⁷⁾ Helv. 26, 312 (1943).

⁸⁾ Chimia 2, 248 (1948).

beabsichtigen wir daher in Kürze weiteres gesichertes Untersuchungsmaterial bekanntzugeben, nachdem die besonderen Verhältnisse der letzten Jahre samt dem dadurch bedingten Mangel an Untersuchungsmaterial uns daran hinderten, aus unseren Abbauresultaten die letzten und klar vorgezeichneten experimentellen Folgerungen zu ziehen. Dagegen ist die Anlage des Kohlenstoffskeletts des Patchouli-alkohols und der Patchoulene durch obige experimentelle Ergebnisse völlig geklärt. Von den 4 Möglichkeiten VIIa—d kann nur die Formel VIIc zur Camphersäure und Homocamphersäure führen. Für das Cedren⁸⁾ ist sie mit Sicherheit auszuschließen.

Durch trockene Destillation des Bariumsalzes der Homocamphersäure IV aus Patchoulen stellten wir synthetischen d-Campher⁹⁾ dar, der durch den Vergleich mit natürlichem Campher nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, Drehung und Oxim identifiziert wurde. Damit gelang zum ersten Male die Überführung eines tricyclischen Sesquiterpens in ein bicyclisches Terpendervivat.

Die noch verbleibende Aufgabe der Konstitutionsbestimmung des Patchouli-alkohols war die Festlegung der Lage der Hydroxylgruppe. Der Abbau zur Homocamphersäure hatte bereits wahrscheinlich gemacht, daß die Doppelbindungen von der Brücke zwischen Fünfring und Siebenring-system ausgingen. Sehr aufschlußreich verlief die systematische Chromsäure-oxydation des Patchoulen-Gemisches. Bei schwachem Angriff entstand ein Keton $C_{15}H_{22}O$, das keine kristallisierten Derivate gab, bisher nicht näher untersucht wurde und vielleicht mit dem Keton der gleichen Summenformel der Ozon- und Permanganat-oxydation identisch ist. Stärkere Chromsäure-Behandlung führte zu zwei interessanten kristallisierten Körpern, die auch für den analytischen Nachweis des Patchouli-alkohols und der natürlichen Patchoulenkohlenwasserstoffe geeignet sein dürften: 1) ein gelbes, soda-unlösliches Diketon $C_{15}H_{20}O_2$ (VIII), und 2) eine Ketomonocarbonsäure $C_{14}H_{20}O_3$ (IX).

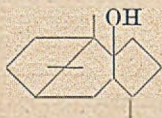
Das gelbe Diketon $C_{15}H_{20}O_2$ (VIII) kristallisierte in langen, gelben Prismen. Gegen Oxydationsmittel war es von einer außerordentlichen Beständigkeit. Weder von heißer Salpetersäure, noch von einer Acetonlösung von Permanganat, noch von Ozon und von Chromsäure wurde es nennenswert angegriffen. In Schwefelsäure-monohydrat löste es sich bei schwachem Erwärmen unverändert, bei starkem ging es unter Violettfärbung in eine wasserlösliche Sulfonsäure über. Mit Tollens Reagens (ammoniakalischer Silberlösung) gab es beim Erwärmen einen Silber Spiegel. Es ließ sich durch ein Di-phenylsemicarbazon und ein schwerlösliches Dioxim charakterisieren. Letzteres Dioxim war in Lauge löslich und gab mit ammoniakalischer Kupferlösung einen Niederschlag, verhielt sich demnach wie das Glyoxim eines o-Diketons. Wie die aromatischen o-Diketone gab es in alkoholischer Lösung auf Zusatz eines

⁹⁾ Vgl. J. Bredt und M. v. Rosenberg, A. 289, 5 (1896).

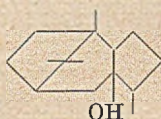
Tropfens alkoholischer Lauge eine Violettfärbung. Größere Diketonnengen färbten sich beim Erhitzen mit alkoholischer Lauge erst tief violett, dann weinrot. Aus dem Salzlückstand schied sich beim Ansäuern eine kristallisierte Monocarbonsäure $C_{15}H_{22}O_3$ aus, die aus einer Benzilsäureumlagerung entstanden sein dürfte und bisher nicht näher untersucht wurde. Analog wie beim Campherchinon müssen die beiden in 1,2-Stellung befindlichen Ketogruppen des Patchoulen-diketons (VIII) durch den besonderen Bau der anstehenden Kohlenstoffatome gegen Enolisierung geschützt sein. Ganz ähnliche Verhältnisse wurden von L. Ruzicka und Mitarbeitern¹⁰⁾ bei der Oxydation gewisser Triterpene beobachtet.

Die bicyclische Ketosäure (IX) vom Schmp. 168—169°, in der noch die Doppelbindung eines Patchoulen-isomeren vorhanden ist, ließ sich durch Natrium-hypobromit unter Abspaltung von Bromoform zur Dicarbonsäure $C_{13}H_{18}O_4$ (X) abbauen, trug also eine Acetylgruppe. Letztere Dicarbonsäure (X) spaltete beim Erhitzen über den Schmelzpunkt und bei der Destillation Wasser ab und ging in ihr Anhydrid $C_{14}H_{16}O_3$ (XI) über. Sie war äußerst widerstandsfähig gegen oxydativen Angriff und wurde erst durch heiße alkalische Permanganatlösung zu einer nicht-anhydrierbaren Isocamphersäure $C_{10}H_{16}O_4$ (XII) abgebaut, vom fast gleichen Schmp. 187—188° wie die Camphersäure, die aber in Mischung mit letzterer sehr starke Schmelzpunktsdepression zeigte. Aus Mangel an Ausgangsmaterial konnte sie leider bisher nicht einwandfrei identifiziert werden. Die Doppelbindung des zugrunde liegenden Patchoulen-Isomeren muß also von der Brücke zwischen mono- und bicyclischem System (Skelettformel VIIc) ausgehend im bicyclischen System verlaufen. Die nächstliegende Annahme, daß die Ketocarbonsäure IX aus einem Patchoulen-Isomeren über das Diketons VIII entstanden sei, wird durch die ganz außerordentliche Chromsäurebeständigkeit des Diketons ausgeschlossen.

Diese Ergebnisse der verschiedensten Oxydationsversuche gestatten die eindeutige Festlegung der Lage der alkoholischen Hydroxylgruppe im Molekül des Patchouli-alkohols I an der Brücke zwischen bi- und monocyclischem System, so daß nur die beiden Konstitutionsformeln Ia und Ib in Frage kommen.



Ia

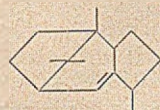


Ib

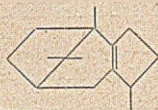
Von diesen beiden Möglichkeiten ist nur die Formel Ib mit dem Abbau zur Camphersäure (V) und Homocamphersäure (IV) vereinbar.

¹⁰⁾ Helv. 31, 139 (1948).

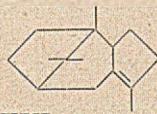
Je nach den Bedingungen scheinen aus Patchouli-alkohol sämtliche 3 möglichen isomeren Patchoulene XIIIa—XIIIc in wechselnden Mengen zu entstehen.



XIIIa

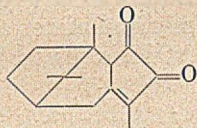


XIIIb

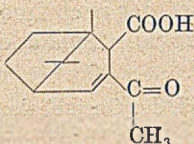


XIIIc

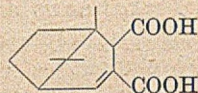
Läßt man Ameisensäure oder Schwefelsäure in Eisessig oder in Methanol auf Patchouli-alkohol einwirken, so werden beim oxydativen Abbau die Ketosäure IX, Campher- und Isocamphersäure erhalten, die aus dem Isomeren XIIIa entstanden sein müssen. Dagegen können dem Diketon VIII nur die Kohlenwasserstoffe XIIIb oder XIIIc zugrunde liegen, die beide bei starkem Abbau Homocamphersäure ergeben, wobei der zweiten Formel die größere Wahrscheinlichkeit zukommt.



VIII



IX



X

Über isomere künstliche Patchoulene und ihr Verhältnis zu den Sesquiterpen-Kohlenwasserstoffen der natürlichen Patchouli-Öle sind Untersuchungen im Gange, über die in Kürze berichtet werden wird.

Der Firma Schimmel in Miltitz danke ich für die Überlassung des Patchouli-alkohols und die Bereitstellung von Mitteln, meiner Laborantin, Fräulein Anneliese Staeger für fleißige Mitarbeit und Herrn cand. chem. A. Stein für die Darstellung der Homocamphersäure. Die Analysen wurden von Dr. Kautz, Freiburg i. Br., und durch Herrn R. Martin im mikrochemischen Institut der Universität Leipzig ausgeführt.

Beschreibung der Versuche

Patchoulén II aus Patchouli-alkohol I

a) 10 g Patchouli-alkohol wurden mit 40 g Essigsäureanhydrid und 20 g wasserfreiem Natriumacetat 6 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Ausziehen mit Wasser und Lauge wurde der Kohlenwasserstoff nochmals mit wenig Methanol ausgeschüttelt und über metall. Natrium destilliert.

b) 10 g Patchouli-alkohol wurden mit 25 ccm wasserfreier Ameisensäure $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, wobei Wasserabspaltung unter Violettfärbung erfolgte. Der Kohlenwasserstoff wurde wie unter a gereinigt.

c) 10 g Patchouli-alkohol wurden in 20 ccm Eisessig mit gasförmigem HCl gesättigt, $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt und das Sesquiterpen wie unter a gereinigt.

d) 10 ccm nach b gewonnenes Patchoulen wurden unter starker Kühlung im Scheidetrichter vorsichtig mit 10 ccm konz. SO_4H_2 durchgeschüttelt, wobei der größere Teil des Kohlenwasserstoffs unter starker Verfärbung verharzte. Der abgezogene ungelöste Anteil wurde wie unter a gereinigt.

Konstanten der Patchoulene a bis d siehe Tab. I.

Selen-dehydrierung des Patchouli-alkohols I

In Portionen von je 2 g wurden insgesamt 10 g Patchouli-alkohol in Reagensgläsern mit je 0,3 g Selen im Metallbad zu schwachem Sieden erhitzt, wobei sich die Flüssigkeit unter langsamer Wasserabspaltung blau färbte. Das vereinigte Reaktionsprodukt wurde durch Wasserdampfdestillation von Harz getrennt. Aus dem tiefblauen Destillat wurde das Azulen in Petroläther vom Sdp. $30-40^\circ$ mit 85proc. Phosphorsäure ausgeschüttelt und durch Zersetzen mit Eis und erneutes Aufnehmen in Petroläther regeneriert. Nach dem Chromatographieren über Aluminiumoxyd (nach Brockmann) wurde das blaue Azulen (120 mg) durch kurzes Aufsieden in 1 ccm abs. Alkohol mit 100 mg Trinitrobenzol in das Trinitrobenzolat überführt, das nach 2maligem Umkristallisieren aus wenig abs. Alkohol in schwarzvioletten Nadelchen kristallisierte und bei 149° schmolz.

Aus dem Sesquiterpen-Gemisch des Gurjunbalsam-Öls wurde ganz analog durch Dehydrierung mit Schwefel das S-Guajazulen (III) dargestellt und in das Trinitrobenzolat übergeführt, das nach 3maligem Umkristallisieren schwarzviolette Nadelchen vom Schmelzp. 147 bis 148° bildete.

Das Gemisch der beiden Trinitrobenzolate schmolz bei $147-148^\circ$.

Ozonisation des Patchoulens II

Je 30 ccm Patchoulen (Ameisensäure) wurden zusammen mit 60 ccm Eisessig unter schwacher Eiskühlung mit Ozon behandelt, bis die Schichten verschwunden waren und bis mit Bromlösung und Tetranitromethan keine Reaktion mehr erfolgte. Das Oxydationsprodukt wurde in kleinen Portionen mit insgesamt 50 g Zinkstaub versetzt und erschöpfend mit Wasserdampf destilliert. In den ersten Anteilen des Destillats konnten Formaldehyd mit Dimedon nur spurenweise, Aceton als Dinitro-phenylhydrazon überhaupt nicht nachgewiesen werden. Semicyclische Doppelbindungen waren also in den Patchoulenen nicht vorhanden.

a) Das ausgeätherte Destillat von insgesamt 3 Ozonisierungs-Ansätzen (25 g) wurde nach Abdampfen des Lösungsmittels durch 3maliges Fraktionieren bei 10 mm in 2 Hauptfraktionen zerlegt:

1. $125-130^\circ d_{20}^{20} = 1,0143$

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ (218) Ber. C 82,6 H 10,1 Äquiv.-Gew. 218
Gef. » 82,12 » 9,69 » » 230*

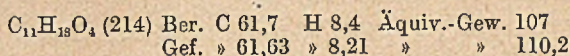
2. $151-154^\circ d_{20}^{20} = 1,0503$

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (234) Ber. C 76,9 H 9,4 Äquiv.-Gew. 234
Gef. » 76,51 » 9,12 » » 247*
» » » » 251**

*) Oximtitration. **) Zerewitinoff.

Weder das Keton noch das Oxyketon konnten bisher über kristallisierte Derivate charakterisiert und gereinigt werden.

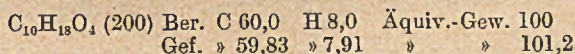
b) Der Wasserdampfdruckstand der 3 Ansätze (75 g) wurde in 600 ccm Aceton gelöst und mit insgesamt 200 g feingepulvertem Kaliumpermanganat unter schwacher Kühlung und starkem Rühren innerhalb 10 Stunden versetzt, wobei der Angriff anfangs sehr schnell erfolgte. Nach Absaugen und Auskochen des abgeschiedenen Braunsteins mit Wasser und Abdestillieren des Acetons wurden die neutralen Anteile in Äther aufgenommen. Der Ätherrückstand (18 g) bestand überwiegend aus dem gleichen Oxyketon $C_{11}H_{22}O$, wie das Wasserdampfdestillat a2 neben höher-siedenden Anteilen und viel undestillierbarem, harzartigem Oxydationsprodukt. Aus der conc. Salzlösung wurden die Säuren durch Ansäuern in Freiheit gesetzt und erschöpfend ausgeäthert. Sie schieden bereits aus der eingeeengten Ätherlösung Kristalle aus, die aus Wasser, in dem sie sich schwer lösten, umkristallisiert wurden und bei 235—236° (Kupferblock) schmolzen. Bei stärkerem Erhitzen sublimierten sie unzersetzt in Nadelchen.



Der Mischschmp. mit Homocamphersäure (IV) aus d-Campher (Schmp. 234°) betrug 234—235°.

c) Die nicht kristallisierenden Säuren von c (40 g) wurden mit 250 ccm Salpetersäure (d 1,4) 15 Stunden unter Rückfluß auf dem Ölbad bis zur völligen Lösung zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten schieden sich Kristalle ab (18 g). Durch Einengen der Mutterlauge i. V. wurden weitere Kristalle (10 g) gewonnen. Die gesamte Kristallmenge (28 g) wurde mit 250 ccm Wasser erhitzt. Die ungelösten und die aus der erkalteten Lösung zuerst abgeschiedenen Kristalle wurden noch 2mal aus heißer wäßriger Lösung umkristallisiert, schmolzen bei 234° und waren nach Mischschmp. mit den Kristallen von b und der Homocamphersäure (IV) identisch.

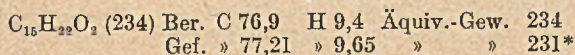
Aus der eingeeengten wäßrigen Mutterlauge der Homocamphersäure schieden sich Kristallplatten aus, die zuerst aus heißer wässriger, dann aus Chloroformlösung umkristallisiert, bei 186° schmolzen:



Das Gemisch der Dicarbonsäure mit d-Camphersäure (V) (Schmp. 187°) schmolz bei 187—188°. Das Anhydrid (VI), durch Erhitzen der Dicarbonsäure mit Acetylchlorid erhalten, schmolz bei 223° und zeigte im Gemisch mit dem Anhydrid der d-Camphersäure keine Depression.

Oxydation des Patchoulens II mit Permanganat

In die Lösung von 10 g Sesquiterpen (Ameisensäure) in 200 ccm Aceton, das 10 ccm Wasser enthält, wurden unter schwacher Kühlung 45 g feingepulvertes Kaliumpermanganat eingetragen. Der neutrale Reaktionsanteil ging bei 8 mm überwiegend von 150 bis 160° über (42 g) d_4^{20} 1.0613



Aus den sauren Anteilen schied sich Homocamphersäure (IV) aus.

*) Oximtitration.

Chromsäure-oxydation des Patchoulens (II)

Da bei der Behandlung des Patchoulens (Ameisensäure) mit der gleichen Chromtrioxyd-menge (3/2-O) in Eisessig das meiste Sesquiterpen unverändert blieb, wurde die Oxydation mit steigenden CrO_3 -Mengen, entsprechend 5,7 und 9 Äquivalenten vorgenommen. Da die Ergebnisse sich lediglich durch die Mengen der einzelnen Oxydationsprodukte unterschieden, wird nur der letzte Versuch eingehend beschrieben.

30 g Patchoulen wurden in 300 ccm Eisessig unter starkem Rühren und schwacher Wasserkühlung innerhalb 2 Stunden mit einer Lösung von 90 g CrO_3 in 100 ccm Wasser, die mit 200 ccm Eisessig verdünnt waren, versetzt und auf dem Wasserbad bis zur Grünfärbung erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Eisessigs i. V. und Verrühren des Rückstandes mit 375 ccm 40proc. Schwefelsäure wurde das Oxydationsprodukt 5mal mit je 250 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten, durch Sodalösung und Lauge von sauren Anteilen befreiten neutralen Auszüge hinterließen einen zähen, gelben Rückstand, der bei 6 mm fraktioniert wurde:

1. 155—165° (3,3 g) $d_4^{20} = 1,0463$; $\alpha_D^{20} = -4^{\circ}10'$ $n_D^{20} = 1,52477$

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (218) Ber. C 76,9 H 9,4
Gef. » 77,67 » 9,26

2. 165—175° (11,0 g)

3. 175—190° (2,0 g).

Aus den stark gelben Fraktionen 2 und 3 schied sich das Diketon (VIII) beim Stehen im Eisschrank in derben gelben Platten aus, die abgesaugt, mit wenig kaltem Petroläther gewaschen wurden und aus der heißen Petrolätherlösung in langen gelben Prismen vom Schmp. 91—91,5° kristallisierten.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (232) Ber. C 77,6 H 8,6
Gef. » 77,34 » 8,39

Dioxim. Durch Erhitzen mit überschüssigem Hydroxylamin-chlorhydrat in alkohol. Lauge erhalten. Schmp. nach 2maligem Umkristallisieren aus heißem Methanol 247—248° (Kupferblock).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ (262) Ber. C 68,7 H 8,4 N 10,7
Gef. » 68,97 » 8,59 » 10,98

Das Dioxim löste sich in Lauge. Die Lösung gab mit ammoniakal. Kupfersulfatlösung einen Niederschlag.

Di-phenylsemicarbazon. Schmp. 252—253° (Kupferblock).

Das Diketon färbte sich beim Lösen in alkohol. Lauge zunächst tiefviolett, später weinrot. Der laugelösliche Abdampfdruckstand schied beim Ansäuern gelbliche Nadelchen vom Schmp. 132° aus.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (250) Ber. C 72,0 H 8,8 Äquiv.-Gew. 250
Gef. » 71,78 » 8,74 „ „ 243

Die Soda- und Laugeauszüge des Reaktionsproduktes der Chromsäure-oxydation des Patchoulens schieden beim Ansäuern weiße Kristalle (10 g) aus, die aus heißer 90proc. Ameisensäure oder aus einem Gemisch von Tetrachlorkohlentstoff und Petroläther in derben Prismen vom Schmp. 168° kristallisierten.

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (236) Ber. C 70,6 H 9,2 Äquiv.-Gew. 236
Gef. » 70,54, 70,97 » 8,83, 8,89 „ „ 236*
„ „ 242,2**

Die ungesättigte Keto-monocarbonsäure (IX) reagierte nicht mit Bromlösung.

*) Oximtitration. **) Titration.

Abbau der Ketosäure $C_{14}H_{20}O_3$ (IX) zur Dicarbonsäure
 $C_{13}H_{18}O_4$ (X)

1 g Ketosäure, in überschüssiger Natronlauge gelöst, schied mit Natriumhypobromit-lösung schnell Bromoform aus. Nach Zusatz von Natriumsulfit fiel beim Ansäuern ein schnell erstarrendes Öl aus, das aus heißem Cyclohexan umkristallisiert bei 131—132° schmolz.

$C_{13}H_{18}O_4$ (238) Ber. C 65,5 H 7,5 Äquiv.-Gew. 119
Gef. » 65,64 » 7,49 „ „ 117,35

Beim Erhitzen spaltete die Säure (X) Wasser ab. Das ölige Anhydrid (XI) erstarrte und schmolz nach Abstreichen auf Ton und Umlösen aus Äther bei 105—106°.

$C_{13}H_{16}O_3$ (220) Ber. C 70,9 H 7,3
Gef. » 70,43 » 7,40

Die Anhydrierung der Dicarbonsäure $C_{13}H_{18}O_4$ (X) trat häufig sogar bereits beim Erhitzen mit verd. Mineralsäuren ein.

Abbau der Dicarbonsäure $C_{13}H_{18}O_4$ (X) zur Isocamphersäure

2 g der Dicarbonsäure $C_{13}H_{18}O_4$ wurden in überschüssiger Natronlauge mit 5proc. wäßriger Permanganatlösung auf dem Wasserbad 1 Stunde erhitzt. Nach Entfernen des Überschusses des Oxydationsmittels durch Erhitzen mit Alkohol, Filtrieren und Einengen der Lösung schieden sich beim Ansäuern schöne Prismen ab, die nach dem Umkristallisieren aus heißer wäßriger Lösung bei 186—187° schmolzen, im Gemisch mit d-Camphersäure bei 153—160°.

$C_{10}H_{16}O_4$ (200) Ber. C 70,9 H 7,3 Äquiv.-Gew. 100
Gef. » 70,43 » 7,40 „ „ 98,4

Die Dicarbonsäure wurde durch heißes Acetylchlorid nicht anhydriert.

Umsetzung des Patchoulens mit Salpetersäure

5 g Patchoulen wurden auf 250 cem Salpetersäure (d 1,4) gegossen. Nach kurzer Zeit trat an der Grenzfläche Rotfärbung ein und erfolgte plötzliches Aufsieden und NO_2 -Entwicklung. Das feste, harzartige Reaktionsprodukt löste sich teilweise in Lauge. Beim Ansäuern schied sich eine feste gelbe Masse aus, die bei etwa 100° zähflüssig wurde.

$C_{15}H_{20}O_4N_2$ (292) Ber. C 61,6 H 6,8 N 9,2
Gef. » 60,96 » 6,51 » 8,85

Synthese von d-Campher aus Patchoulen-dicarbonsäure

3 g Dicarbonsäure (IV) aus Patchoulen wurden mit Barytwasser neutralisiert. Nach dem Einengen wurde das Bariumsulfat mittels Alkohol gefällt, i. V. getrocknet und im kurzen Verbrennungsrohr durch allmähliches Erhitzen zersetzt. Das gelbe halbste Sublimat (1,2 g) wurde mit wäßr. Kaliumpermanganat erhitzt und mit Wasserdampf destilliert. Die im Destillat abgeschiedene krümelige, weiße Masse wurde auf Ton abgestrichen. Sie zeigte reinen Camphergeruch und schmolz bei 187°; $[\alpha]_D^{20} = +42°$ (10proc. Lösung in Chloroform). Oxim Schmp. 118°. Weder das Keton noch das Oxim gaben im Gemisch mit natürlichem d-Campher bzw. seinem Oxim eine Depression.

Über die Giftstoffe des Knollenblätterpilzes VII*)

 β -Amanitin, eine dritte Komponente
des Knollenblätterpilzgiftes

Von Theodor Wieland

(Unter Mitarbeit von *Liselotte Wirth* und *Edgar Fischer*)(Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für medizinische Forschung,
Institut für Chemie, Heidelberg)

(Mit 6 Figuren im Text)

(Eingegangen am 2. Juli 1949)

Die Bearbeitung der Giftstoffe des grünen Knollenblätterpilzes (*Amanita phalloides*) hat im Münchener Laboratorium zu 2 krystallisierten Substanzen geführt: 1937 haben F. Lynen und U. Wieland das in Wasser ziemlich schwer lösliche *Phalloidin* isoliert¹⁾, das mit 50 γ eine Maus in 1—2 Tagen tötet. Ihm kommt nach H. Wieland und B. Witkop²⁾ die Konstitution eines aus je 1 Mol l-Cystein und l-Oxytryptophan und je 2 Mol l-Oxyprolin (b) und l-Alanin aufgebauten cyclischen Hexapeptids zu. 1941 gelang H. Wieland und R. Hallermayer³⁾ die Krystallisation eines anderen Giftstoffes, der schon mit 5 γ pro Maus tödlich wirkte und dem der Name *Amanitin* erteilt wurde. Versuche, die in München zur Konstitutionsermittlung dieses interessanten Giftstoffes angestellt wurden, haben ergeben, daß es sich auch bei ihm um eine peptidartige Verbindung handelt, die als charakteristisches Bauelement eine Gruppe enthält, die ammoniakalische Silberlösung in der Kälte fast momentan reduziert. Die weitere Bearbeitung scheiterte an der Unmöglichkeit, neues Ausgangsmaterial zu beschaffen, konnte doch nach der ausgiebigen Ernte 1938 in keinem der folgenden Jahre an den bewährten Standorten eine nennenswerte Menge an Pilzen aufgefunden werden. Erst 10 Jahre später erlaubte eine günstige Pilzernte, die Erforschung der Pilzgifte wieder aufzunehmen, was aber in dem durch den Krieg zerstörten Münchner Laboratorium nicht möglich war. Ich bin deshalb der Anregung von H. Wieland, die Arbeit fortzusetzen, gerne gefolgt und möchte hier über einen weiteren Giftstoff des Knollenblätterpilzes berichten, der in krystallisierter Form erhalten werden konnte.

*) VI. Mitteilung s. Anm. 3.

1) F. Lynen und U. Wieland, A. 533, 93 (1937).

2) H. Wieland und B. Witkop, A. 543, 171 (1940).

3) H. Wieland und R. Hallermayer, A. 548, 1 (1941).

Als Ausgangsmaterial standen uns 2mal 70 kg grüne Knollenblätterpilze zur Verfügung, die sofort nach dem Ernten in die gleiche Menge Methanol eingelegt worden waren⁴). Bei der Aufarbeitung der abgepreßten Extrakte hielten wir uns bis zur Stufe der Ausfällung des Rohgiftgemisches („Primärmaterial“ I) mit Ammonsulfat an die ausgearbeitete Vorschrift. Im ganzen wurden hier 50 g Fällung erhalten. Wie wir gefunden haben, läßt sich durch wiederholtes Ausschütteln mit kleinen Anteilen Phenolum liquefactum den Mutterlaugen von der Ammonsulfat-Fällung nochmals eine etwa 30% der ersten Fällung betragende Menge an Gift entziehen. Die phenolische Lösung gibt ihren Inhalt beim Versetzen mit der 10fachen Äthermenge wieder an kleine Portionen Wasser ab, aus dem das Gift durch Sättigen mit Ammonsulfat als Primärmaterial II gefällt wurde.

Die mit Ammonsulfat fällbaren Extraktanteile stellen nach Entfernung des anorganischen Salzes durch Extraktion mit Methanol und Eindampfen i. V. ein braunes Pulver dar, das ammoniakalische Silberlösung in der Kälte reduziert und mit dem Folinschen Phenolreagens sowie mit diazotierter Sulfanilsäure starke Farbreaktionen liefert. Einen raschen Überblick über seine Zusammensetzung erhofften wir uns von der papierchromatographischen Untersuchung, da die beiden bekannten Giftstoffe durch die genannten Farbreaktionen auf dem Filtrierpapier gut nachweisbar sind. Leider haben sich aber mit keinem von zahlreichen untersuchten Lösungsmitteln befriedigende Trennungen bewerkstelligen lassen. Erfolgreicher war die Anwendung der vor kurzem von uns beschriebenen Ionophorese auf Filtrierpapier⁵). Unterwarf man einen Tropfen der wäßrigen Lösung einer 5—10 stündigen Papier-ionophorese bei 100 V., so zeigte sich beim anschließenden Bepinseln des getrockneten Streifens mit ammoniakalischer Silberlösung, daß zumindest 2 reduzierende Substanzen in etwa gleicher Menge vorhanden waren. Die eine von ihnen bewegte sich bei pH 6, durch Kataphorese getrieben, langsam zur Kathode und erwies sich als neutral-reagierend, während die andere deutlich anodisch wanderte und daher saure Eigenschaften hat. In Fig. 1, die eine Photographie des mit ammoniakalischer Silbernitratlösung sichtbar gemachten Pherogramms wiedergibt, sieht man über dem



Fig. 1. Iono-pherogramm von Primärmaterial (oben) und den Gegenstrom-Ausschüttelfractionen (unten) P_2 (obere Hälfte) und W_1 (untere Hälfte). ($1/2$ nat. Größe).

⁴) Frau Forstmeister V. Stoll, Eppingen, und Herrn Dr. P. Weyland der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim, habe ich für ihre weitgehende Unterstützung bei der Pilzbeschaffung sehr zu danken. Ebenso Herrn Dr. W. Konz von derselben Firma, der einen Teil der Aufarbeitung für mich durchgeführt hat.

⁵) Th. Wieland und E. Fischer, Naturwiss. 35, 29 (1948).

horizontalen Bleistiftstrich die 2 Komponenten. Zur Prüfung ihrer toxischen Eigenschaften wurde die Ionophorese auf einem breiteren Streifen wiederholt, auf den das Gemisch als Tropfenreihe quer zur Stromrichtung in der Mitte aufgebracht war und nach 10stündigem Stromdurchgang durch Bepinseln des Randes mit dem Silberreagens die Lage der getrennten Substanzstreifen festgestellt. Dann wurden beide herausgeschnitten und durch kapillaren Wasserabstieg mit je 0,5—1 ccm Wasser eluiert. Beide Eluate (etwa 10 γ Substanz) erwiesen sich an der Maus als tödlich⁶). Es erhob sich somit die Frage, welche der beiden Substanzen mit dem in München krystallisierten Amanitin identisch sei. Die vergleichend ausgeführte Papier-ionophorese mit einem nicht ganz reinen Präparat des Münchener Amanitins ergab, daß dieses zu etwa 80% aus der neutralen und zu 20% aus der sauren toxischen Komponente bestand. Wir bezeichnen nunmehr das neutrale, silberreduzierende Gift mit α -Amanitin, das saure, ebenfalls reduzierende mit β -Amanitin.

Die Krystallisation der beiden reinen Komponenten ist uns nach Anreicherung und Trennung durch verschiedene Gegenstrom-Extraktionen gelungen. Dabei wurde auch, und zwar in größter Menge das nichtreduzierende Phalloidin erhalten. Zur Verfolgung des Fraktionierungserfolges bedienen wir uns einiger auf Papier ausführbaren Nachweisreaktionen:

1. Folin-Denis-Reaktion. Wird von α - und β -Amanitin sowie von Phalloidin gegeben. Blaufärbung, besonders beim Räuchern mit Ammoniakgas.
2. Reduktion von ammoniakalischer Silbernitratlösung. Wird von α - und β -Amanitin bewirkt.
3. Blau-violett-Färbung mit Zimtaldehyd in einer Atmosphäre von HCl-Gas. Wird von beiden Amanitinen gegeben.
4. „Fichtenspan-reaktion“ auf stark holzschliffhaltigem (Zeitungs-) Papier. Diese von W. Dilger aufgefundene, sehr empfindliche Reaktion, die auf sehr viele Indolkörper anwendbar ist⁷), besteht darin, daß man einen Tropfen der zu untersuchenden Lösung auf unbedrucktem Zeitungspapier eintrocknen läßt und anschließend mit einem Tropfen conc. wäßriger Salzsäure befeuchtet. Die beiden Amanitine ergeben dabei fast tintenblau gefärbte Flecken, während die Reaktion bei Phalloidin negativ und bei α -Oxy-tryptophan orangerot ist.

Isolierung von β -Amanitin

Einer der wenigen zur Trennung brauchbaren Unterschiede zwischen beiden Amanitinen, die zuerst angestrebt wurde, besteht in dem verschiedenen Verhalten bei der Verteilung zwischen bicarbonat-alkali-

⁶) Die Ausführung aller Toxizitätsbestimmungen verdanke ich Frau Dr. Irmgard Wieland.

⁷) Dipl.-Arbeit W. Dilger, Mainz 1949.

schem Wasser und bestimmten organischen, wasserhaltigen Lösungsmitteln, wie Butanol, Phenol u. ä. α -Amanitin bevorzugt deutlich die organische Phase, während β -Amanitin in Form seines Salzes hydrophiler ist. Die präparative Scheidung gelang, als man die bicarbonatalkalische wäßrige Lösung des Gemischs einer systematischen Gegenstromverteilung mit Phenol-Chloroform (1 : 4) in mehreren Scheidetrichtern unterwarf. Dabei reicherten sich α -Amanitin und Phalloidin in den organischen, β -Amanitin in den wäßrigen Phasen an. In Fig. 1 sieht man unter dem horizontalen Bleistiftstrich, mit ammoniakalischer Silberlösung sichtbar gemacht, das Pherogramm der dritten Phenol-Chloroform-Fraktion (oben) und der ersten Bicarbonat-Fraktion (unten).

Zur Isolierung des β -Amanitins aus den wäßrigen Phasen wurden diese vereinigt und mit Eisessig neutralisiert. Dann wurde i. V. zur Trockne verdampft und aus methanolischer Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert. Das Gift befand sich in einer scharf eingegrenzten Fraktion des Durchlaufs, die nach Neutralisieren mit wenig Essigsäure i. V. verdampft und in Wasser aufgelöst wurde. Zur Entfernung des Natriumacetats wurde die Lösung im 3-Zellen-Apparat mit Cellophanmembrane einer mehrstündigen Elektrodialyse unterworfen. Dabei gingen aus der Mittelzelle vom Gift neben der gesamten Essigsäure nur etwa 5% in den Anodenraum. Der Inhalt der Mittelzelle, der nun kongsauer reagierte, wurde erschöpfend mit Butanol extrahiert und nach dem Abdampfen dieses Lösungsmittels der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen, aus dem sich beim Stehen im Eisschrank im Verlauf mehrerer Tage das β -Amanitin in nadelförmigen Krystallen ausschied (Fig. 2).

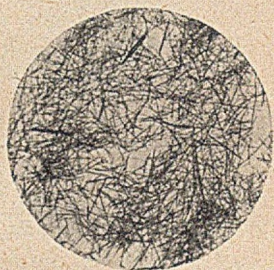


Fig. 2. β -Amanitin aus Methanol. (75 \times).

Eigenschaften von β -Amanitin

β -Amanitin tötet mit 8–10 γ eine 25 g schwere Maus in 3 Tagen. Das Gift ist eine starke Säure vom ungefähren Äquivalentgewicht 250, deren 5 proc. wäßrige Lösung ein pH von 2,5–3 hat. Es löst sich leicht in Methanol, Äthanol, wasserhaltigem Butanol, Phenolum liquefactum und Wasser. Aus der conc. alkoholischen Lösung fällt mit alkoholischem Kali ein weißes, pulvriges Kaliumsalz aus. In den Farbreaktionen gleicht es in jeder Beziehung dem noch giftigeren α -Amanitin. Mit conc. Schwefelsäure, die eine Spur Ferrichlorid enthält, gibt es eine olivgrüne Farbe, die nach einiger Zeit in goldgelb übergeht. Die Hopkins-Cole-Reaktion ist brillantblau. Außerdem werden die auf S. 154 angeführten Reaktionen gegeben. Das Ultraviolett-Spektrum, das Frau Dr. I. Hausser im Ver-

gleich mit dem des α -Amanitins und Phalloidins aufgenommen hat (Fig. 3), gleicht ebenfalls dem des α -Amanitins, woraus man den Schluß einer konstitutionellen Gleichartigkeit der Chromophore ziehen darf.

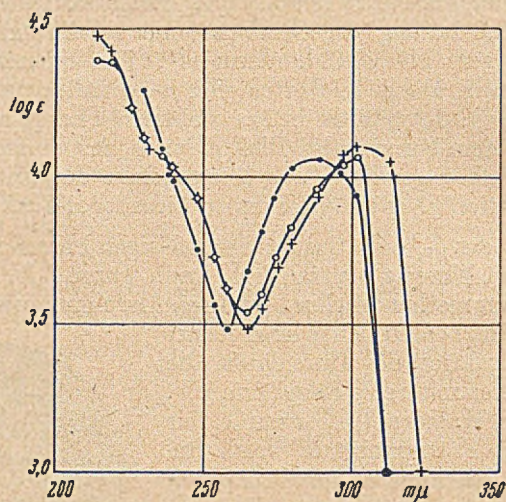


Fig. 3. Absorptionsspektren in Wasser.

—●—●— Phalloidin, —+—+— α -Amanitin, —○—○— β -Amanitin

β -Amanitin schmilzt unter Zersetzung und Braunfärbung erst über 300° . Leider stand uns bisher von der Substanz nur eine kleine Menge zur Verfügung, so daß wir auf weitere Charakterisierungsreaktionen verzichten mußten.

Isolierung von reinem α -Amanitin

Die ersten beiden organischen Phasen der Gegenstromextraktion der Bicarbonat-Lösung des Primärmaterials zeigten nur recht schwache Silber-Reduktion neben sehr starker Folin-Reaktion. Sie enthalten im wesentlichen Phalloidin und wurden deshalb getrennt von den weiteren organischen Fraktionen aufgearbeitet, die das α -Amanitin enthielten. Dessen weitere Reinigung bestand in einer Verteilungs-Chromatographie aus wassergesättigter Butanollösung an Aluminiumoxyd, das mit einem Drittel seines Gewichtes an Wasser vollgesaugt war. Durch diese Operation werden die von H. Wieland und Hallermayer als Bleisalze entfernten, die Krystallisation verhindernden Ballaststoffe abgetrennt, die an der Säule haften bleiben, während der Giftstoff bald im Durchlauf auftritt. Nach Entfernung des Lösungsmittels ließ sich der farblose Rückstand aus Methanol leicht zur Krystallisation bringen (Fig. 4).

Das Gift wirkt schon in einer Dosis von $2,5\gamma$ pro Maus in 5 Tagen tödlich. Es ist ein neutral-reagierender Körper. Die Feststellung der Münchner Autoren, wonach seine wäßrige Lösung sauer reagiert, ist auf einen geringen Gehalt des dort untersuchten Präparats an dem sauren β -Amanitin zurückzuführen, ebenso der Befund der geringeren Giftigkeit von 5γ pro Maus. In allen untersuchten Farbreaktionen stimmt es mit β -Amanitin überein, auch die UV-Spektren zeigen große Ähnlichkeit (Fig. 3).

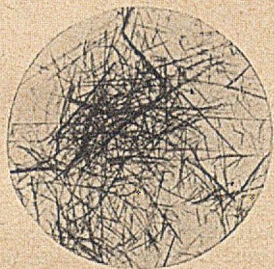


Fig. 4. α -Amanitin aus Methanol. ($75\times$).

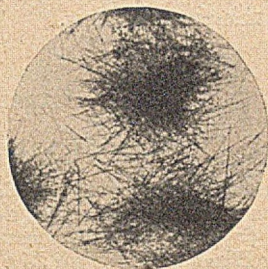


Fig. 5. Phalloidin aus Methanol. ($75\times$).

Isolierung von Phalloidin

Als lipophilste Giftkomponente findet sich das Phalloidin in den ersten Fraktionen der Gegenstrom-Extraktion mit Phenol-Chloroform angereichert. Zu seiner Reindarstellung aus diesen führten wir ebenfalls eine Verteilungs-Chromatographie an Aluminiumoxyd—Wasser in wassergesättigtem Butanol durch. Es erscheint als erste gegenüber Folin-reagens positive Komponente im Filtrat und wurde nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ebenfalls aus Methanol in nadelförmigen Krystallen, die denen der Amanitine sehr ähnlich sind, erhalten (Fig. 5). Es kann sowohl aus diesem Lösungsmittel als auch aus Wasser umkrystallisiert werden. Wasser bietet den Vorteil, daß aus ihm begleitendes α -Amanitin nicht mitkrystallisiert, während aus Methanol Gemische in jedem Verhältnis in einheitlich erscheinenden Nadeln erhalten werden. So kann es auch umgekehrt vorkommen, daß bei der Krystallisation von α -Amanitin Phalloidin mit auskrystallisiert, wobei Nadeln erhalten werden, die auch beim öfteren Umkrystallisieren aus Methanol immer noch Phalloidin enthalten.

Als sehr empfindliche Farbreaktion zur Prüfung auf Reinheit des Phalloidins hat sich diejenige mit Fe^{III} -haltiger Schwefelsäure bewährt. Versetzt man einen Tropfen der conc. Phalloidin-Lösung mit der 20-fachen Menge des Reagenzes, so tritt nach wenigen Minuten immer deutlicher werdend eine reine kornblumenblaue Farbe auf, die sich wochen-

lang hält. Durch kleine beigefügte Mengen von α - oder β -Amanitin nimmt die Farbe einen mehr oder weniger kräftigen grünen Ton an, während, wie oben beschrieben, die reinen Amanitine goldgelbe Färbung verursachen. Man hat in dieser Reaktion auch ein Mittel, um eine etwaige Verunreinigung eines Amanitin-Präparats mit Phalloidin festzustellen. Die Reaktion, vergleichend mit einer Probe von Phalloidin aus München angestellt, bestätigte die Identität der Giftstoffe. Die Toxizität des reinen Phalloidins wurde, in Übereinstimmung mit den Münchner Befunden, zu 40—50 γ pro Maus gefunden, welche in 2—3 Tagen zum Tod des Versuchstieres führen.

Experimenteller Teil

Gewinnung von Primärmaterial

Die Presssäfte, gewonnen aus den in dieselbe Gewichtsmenge Methanol frisch eingelegten Pilzen, wurden nach dem Konzentrieren i. V. nach den Angaben der Literatur (¹⁻³) mit Bleiessig behandelt und anschließend mit Ammonsulfat gefällt. Aus 70 kg Pilzen erhielten wir 25 g Primärmaterial I. Die Mutterlauge der Fällung (10 Liter) wurde 4mal mit je 500 ccm verflüssigtem Phenol ausgeschüttelt, wonach sie farblos war. Die vereinigten Phenolphasen versetzten wir dann in einem Scheidetrichter mit 10 l Äther und schüttelten 5mal mit je 200 ccm Wasser aus. Die tiefbraune, wäßrige Lösung ergibt nach Sättigung mit Ammonsulfat neuerlich einen Niederschlag, der wie der erste abgeseugt, mit wenig Ammonsulfatlösung gewaschen, getrocknet und mit Methanol extrahiert wurde. Nach dem Abdampfen des Methanols erhielten wir 11 g eines braunen Rückstands (Primärmaterial II).

Die Mutterlauge der zweiten Ammonsulfat-fällung gibt sehr intensive Ninhydrinreaktion. Sie enthält eine Reihe von freien Aminosäuren (Papierchromatographie), deren Untersuchung begonnen wurde.

Gegenstrom-Ausschüttelung des Primärmaterials

28 g Primärmaterial (I und II) wurden in 150 ccm gesättigter wäßriger Bicarbonat-Lösung, die mit Phenol und Chloroform gesättigt war, gelöst, wenig Ungelöstes (schmieriges Pulver) wurde abzentrifugiert und einmal mit 20 ccm der Bicarbonatlösung nachgewaschen. Die tiefbraune Lösung wurde nun in einem Scheidetrichter mit 170 ccm einer mit Bicarbonat-Wasser gesättigten Mischung von 1 Vol. Phenol + 4 Vol. Chloroform kräftig durchgeschüttelt. Die untere, organische Phase (P_1) wurde hierauf in einen neuen Scheidetrichter abgelassen und darin mit 170 ccm frischer Phenol-Chloroform-gesättigter Bicarbonat-lösung (W_2) geschüttelt. Die wäßrige Phase der ersten Ausschüttelung (W_1) schüttelten wir mit 170 ccm an frischem, organischem Gemisch (P_2) durch. Dann wurde die organische Phase der ersten Ausschüttelung (P_1) in einem dritten Scheidetrichter ein drittes Mal mit neuer Bicarbonat-lösung (W_3), die zweite organische Phase (P_2) mit der Bicarbonat-lösung der zweiten Ausschüttelung (W_2) und die bereits 2mal extrahierte Bicarbonatlösung (W_1) mit neuem Phenol-Chloroform (P_3) ausgeschüttelt. In dieser systematischen Weise, deren Schema im Diagramm (Fig. 6) dargestellt ist, verfahren wir 6mal, worauf durch Entfernen der jeweils am häufigsten durchgeschüttelten Phasen der Extraktionsvorgang zu Ende gebracht wurde. Die organischen Phasen wurden mit der 10fachen Äthermenge versetzt und im ganzen mit jeweils 100 ccm Wasser in 6 Portionen extrahiert. Die wäßrigen Phasen wurden mit Essigsäure neutralisiert,

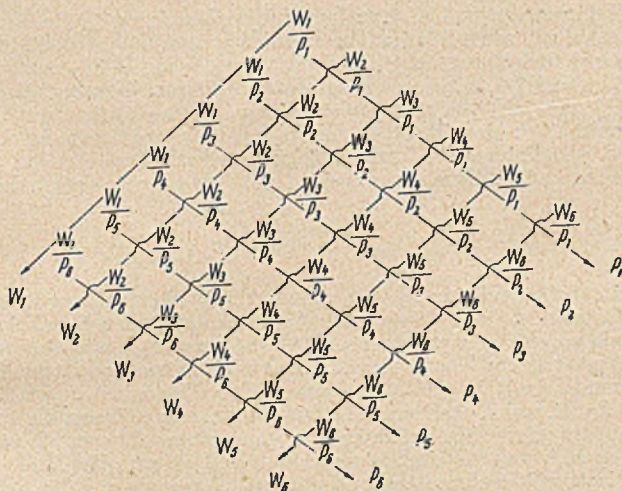


Fig. 6.

3mal mit je 50 ccm Phenol durchgeschüttelt und dessen Inhalt nach Versetzen mit viel Äther ebenfalls mit einigen Wasserportionen herausgeholt. Sämtliche Fraktionen wurden i. V. zur Trockne gebracht, ihr Gewicht war:

| | | | |
|----------------|-------|----------------|-------|
| P ₁ | 4,0 g | W ₁ | 7,0 g |
| P ₂ | 2,0 g | W ₂ | 3,0 g |
| P ₃ | 1,7 g | W ₃ | 1,5 g |
| P ₄ | 1,0 g | W ₄ | 1,0 g |
| P ₅ | 0,8 g | W ₅ | 1,0 g |
| P ₆ | 0,5 g | W ₆ | 0,8 g |

Die Papier-ionophorese zeigte, daß P₁—P₅ an Silber-reduzierender Substanz nur α -Amanitin, W₁—W₄ nur β -Amanitin enthielt. W₅ und W₆ enthielten nur Spuren reduzierender Substanz, P₁ und P₂, ihrem Reduktionsvermögen pro Gewichtseinheit nach geschätzt, nur $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{6}$ des α -Amanitins von P₃—P₅.

Isolierung von β -Amanitin

Die vereinigten Extrakte W₁—W₄ wurden in 150 ccm Methanol aufgelöst und durch eine Säule von 500 g Aluminium-oxyd (nach Brockmann) filtriert. Nach einem leeren Volumen von 700 ccm fing im Filtrat die Folinsche Phenol-reaktion an stark positiv zu werden, um nach weiteren 400 ccm merklich abzunehmen. Die stark positiven 400 ccm des Filtrats, die etwas alkalisch reagierten, wurden nach Neutralisieren mit Eisessig i. V. zur Trockne verdampft, der Rückstand in 100 ccm Wasser aufgenommen und die Lösung im Elektrodialyse-Apparat nach W. Pauli 7 Stunden bei einer Gleichspannung von 220 V und 200 mA Stromstärke unter öfterem Wechsel der Elektrodenflüssigkeiten gegen Wasser dialysiert. Dann wurde der saure Inhalt der Mittelzelle i. V. eingeeengt. Bei einem Vol. von 10 ccm schieden sich braune Schmierer aus, von denen abgetrennt wurde. Es wurde nun 5mal mit je 10 ccm Butanol ausgeschüttelt und die Butanol-lösung i. V. zur Trockne verdampft. Der fast farblose Rückstand löste sich leicht in wenig Methanol, aus dem nach mehreren Tagen nadelförmige Krystalle des Giftstoffs ausfielen, deren Menge sich

in weiteren 8 Tagen beträchtlich vermehrte. Sie wurden abgesaugt und aus Methanol umkrystallisiert. 250 mg weiße Nadeln vom Zersp. über 300°. Leichtlöslich in Methanol, Äthanol und Wasser mit saurer Reaktion. 5 mg in Wasser verbrauchen 2,5 ccm 0,01 n-NaOH (Indikator: Phenolphthalein). Daraus berechnet sich ein Äquivalentgewicht von 250. Zeitungspapierreaktion, Folin-Reaktion und Hopkins-Cole-Reaktion: stark blau. Reaktion mit $H_2SO_4 \cdot Fe^{+++}$: oliv-gelb. Ag⁻-Reduktion: stark positiv. Wanderung im elektrischen Feld: anodisch. Tödliche Dosis pro Maus: 8–10 γ in 3 Tagen. Zur Mikrophotographie (Fig. 2) wurde aus Methanol umkrystallisiert.

Isolierung von reinem α -Amanitin

Die Trockenrückstände von P_3 – P_6 , die starke Ag⁻-Reduktionswirkung zeigten, wurden in 2 ccm Methanol + 8 ccm mit Wasser gesättigtem n-Butanol gelöst und auf eine Säule von 150 g Aluminium-oxyd (Brockmann), das vorher mit 45 ccm mit Butanol gesättigtem Wasser verrührt und dann in wassergesättigtem Butanol aufgeschlämmt in ein Rohr gefüllt war, aufgegeben. Man wusch nun mit wassergesättigtem Butanol, wobei nach einem Filtrat-Volumen von 60 ccm die Folin-Reaktion stark positiv wurde. Nach dem Auslauf von weiteren 50 ccm, die etwas Phalloidin enthielten, wurde die Vorlage gewechselt und bis zum Erscheinen eines rot gefärbten Eluats weiter chromatographiert. Das so gewonnene Filtrat wurde i. V. zur Trockne gebracht und der fast farblose Rückstand in wenig Methanol heiß gelöst. Aus der Lösung krystallisierte nach dem Abkühlen bald reines α -Amanitin aus, das am nächsten Tag abgesaugt und aus Methanol umkrystallisiert wurde. Wir erhielten 700 mg α -Amanitin vom Schmp. 254–255° u. Zersp. α_D einer Lösung von 5,238 mg in 2,0 ccm Methanol im 1 dm-Rohr: + 0,50°. $[\alpha]_D^{20} = + 191^\circ$. Farbreaktionen wie β -Amanitin. Wanderung im elektrischen Feld: wenig kathodisch durch Kataphorese. Tödliche Dosis pro Maus: 2,5 γ in 5 Tagen.

Isolierung von Phalloidin

P_1 und P_2 enthalten nur wenig reduzierende Substanz, geben aber sehr starke Folin-Reaktion. Das dafür verantwortliche Phalloidin erhielten wir in krystallisierter Form durch Anwendung derselben Verteilungs-Chromatographie, wie sie für α -Amanitin beschrieben ist. Dazu wurden die 6 g Trockenrückstand von P_1 und P_2 in 15 ccm Methanol-Butanol gelöst, an 200 g Aluminiumoxyd in Wasser-gesättigtem n-Butanol wie oben chromatographiert. Die stark Folin-positive erste Filtratfraktion (100 ccm), die nach 50 ccm Leervol. erschien, wurde i. V. verdampft, der Rückstand in wenig Methanol gelöst und vom Unlöslichen abfiltriert. Aus dem Filtrat krystallisierte nach kurzer Zeit das Phalloidin (1,5 g) in langen Nadeln vom Schmp. 255–258° (Zersp.) aus. Es kann aus Methanol umkrystallisiert werden. Die so erhaltene Substanz ist in Wasser spielend löslich, nach kurzer Zeit jedoch scheidet sie sich daraus in Nadeln vom selben Schmp. ab. Eine Lösung von 10,06 mg in 2,0 ccm Methanol zeigte im 1 dm-Rohr: $\alpha_D = 0,28^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = + 55,7^\circ$.

Zeitungspapier-Reaktion: negativ. Reaktion mit $H_2SO_4 \cdot Fe^{+++}$: nach einigen Minuten kornblumenblau. Ag⁻-Reduktion: negativ. Wanderung im elektrischen Feld: wie α -Amanitin. Tödliche Dosis pro Maus: 40 γ in 3 Tagen.

Frau Dr. I. Hauser danken wir sehr für die Aufnahmen der Ultraviolett-spektren.

(Abgeschlossen am 22. August 1949)

Im Laufe des Herbstes erscheint wieder:

ARCHIV DER PHARMAZIE
UND BERICHTE
DER DEUTSCHEN PHARMAZEUTISCHEN GESELLSCHAFT

Herausgegeben von der

Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Hamburg
und der Arbeitsgemeinschaft der Apothekerkammern
des Vereinigten Wirtschaftsgebietes Frankfurt/M.

283. Band des Archivs der Pharmazie, zugleich 55. Band der
Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 1949

Schriftleitung:

Prof. Dr. FRIEDRICH von BRUCHHAUSEN, Braunschweig,

unter Mitwirkung von

Prof. Dr. ROBERT JARETZKY, Braunschweig,

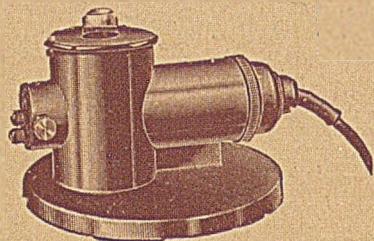
Prof. Dr. HANS KAISER, Stuttgart

Der Inhalt der Zeitschrift wird wie früher nicht nur der engeren Pharmazie, sondern auch ihren Grenzgebieten und Hilfswissenschaften gewidmet sein. Es sollen Originalarbeiten namhafter Fachgelehrter des In- und Auslandes aufgenommen werden, außerdem aber auch zusammenfassende Berichte über neuere Forschungsergebnisse, so daß der Leser über die aktuellen Probleme auf dem laufenden gehalten wird.

*Erscheint vierteljährlich. Jahresbezugspreis etwa 20.— DM
zuzüglich Porto. Einzelheft etwa 5.50 DM*

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Lichtelektrisches Becherglas-Kolorimeter



Neue Zusatzgeräte für automatische Titration,
für Fluoreszenz- und Trübungsmessungen

Verlangen Sie unsere neue Sammelliste

DR. B. LANGE



Spezialfabrik lichtelektrischer Zellen und Apparate
Berlin-Zehlendorf, Hermannstraße 14-18. Telefon 84 81 22

Im September erscheint:

RICHARD WILLSTÄTTER

AUS MEINEM LEBEN

Von Arbeit, Muße und Freunden

Herausgegeben und mit einem Nachwort versehen von

Arthur Stoll

1940 · 462 Seiten · Mit einem farbigen Titelbild und 49 Bildern

Ganzleinen DM 28,-

Aus einer Besprechung: „ . . . das bedeutendste Buch biographischen und allgemeinen Inhalts, das seit Jahrzehnten von einem Chemiker geschrieben worden ist. Es ist auch ein hoher menschlicher und künstlerischer Genuß — nicht etwa nur ein chemischer — sich in dieses Werk zu vertiefen, den sich kein Forscher, wo er auch stehe, entgehen lassen sollte. . . .“ (Prof. Dr. R. Pummerer in Angew. Chem. 61. Jahrg. Nr. 9)

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM/BERGSTRASSE

SÄURESCHUTZBAU
HOTTELET & CO
K-C
BERLIN-ZEHLENDORF · MÖLLERPFAD 5 · TEL. 731429