



JUSTUS LIEBIGS  
ANNALEN  
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON  
HEINRICH WIELAND  
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 576 · HEFT 2

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

---

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim / Bergstr. 1952 · Band 576 · Heft 2 · Seiten 76—154

# Inhalt

Otto Th. Schmidt, Friedrich Blinn und Rudolf Lademann, Über die Bindung der Ellagsäure in Corilagin und Chebulagsäure. XII. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe. (Mit 5 Fig. im Text) . . . . .	75
Otto Th. Schmidt und Kurt Demmler, Optisch aktive 2, 3, 4, 2', 3', 4'-Hexamethoxy-diphenyl-dicarbonsäure-6,6'. XIII. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe . . . . .	85
Randolph Riemenschneider, Zur Chemie von Polyhalocyclohexanen und verwandten Verbindungen, XII: Tetrachlorcyclohexan vom Schmelzpunkt 174° . . . . .	94
Theodor Wieland und Werner Schäfer, Über Peptid-Synthesen. 6. Mitteilung. Die Darstellung einiger Aminoacyl-thiophenole und ihre Umsetzung mit Aminen und Aminosäuren . . . . .	104
Wilhelm Treibs, Über bi- und polycyclische Azulene. XI. Die Dehydrierung von Hydroazulenen zu Azulenen mit Halogen (Mit 1 Figur im Text) . . . . .	110
Wilhelm Treibs, Über bi- und polycyclische Azulene. XII. Das Germacrol, ein azulenbildendes Sesquiterpen-oxyd aus Geraniumöl . . . . .	116
Wilhelm Treibs, Über bi- und polycyclische Azulene: XIII. Das bicyclische Caryophyllen als Azulenbildner . . . . .	125
Hans Fernholz, Ernst Hartwig und Johann-Christoph Salfeld, Einige Untersuchungen an Tropolonen und Vergleiche mit dem Colchicin (Mit 4 Fig. im Text) . . . . .	131
Hans Lettré, Hans Fernholz und Ernst Hartwig, Zur Kenntnis der Tribrom-colchiceinsäure . . . . .	147

## 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 angedeuteten 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 nummeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung 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 DM 18.— zuzügl. Versandkosten. — Einzelheft DM 6.50. — Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.

Copyright 1952 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. — Fotomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages.

Ausgegeben am 30. April 1952

6



# JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

576. Band

---

---

## Über die Bindung der Ellagsäure in Corilagin und Chebulagsäure<sup>1)</sup>.

### XII. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe<sup>2)</sup>

Von *Otto Th. Schmidt, Friedrich Blinn und Rudolf Lademann*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

(Eingelaufen am 18. Februar 1952)

(Mit 5 Figuren im Text)

Wenn Corilagin ( $C_{27}H_{22}O_{18}$ ) mit Diazomethan methyliert wird, entsteht das schön kristallisierte Enneamethyl-corilagin ( $C_{36}H_{40}O_{18}$ )<sup>3)</sup>. Die alkalische Hydrolyse dieser Verbindung liefert Trimethylgallussäure und Hexamethoxy-diphensäure, während die Glucose zerstört wird. In den beiden aromatischen Spaltstücken sind alle 9 Methoxylgruppen des Enneamethyl-corilagins enthalten. Sie erweisen sich als Äthermethoxye, was damit übereinstimmt, daß Corilagin keine freie Carboxylgruppe besitzt<sup>3)</sup>. Die bei der Hydrolyse des Corilagins auftretende Ellagsäure ist also nicht als solche, sondern als Hexaoxy-diphensäure, deren doppeltes Lacton sie ist, an den Zucker gebunden. Da alle 9 aromatischen Hydroxylgruppen im Corilagin frei sind, können die Gallussäure und Hexaoxy-diphensäure nicht nach Art der m-Digallussäure miteinander verbunden sein, sondern jede der Säuren ist mit Hydroxylgruppen des Zuckers verestert. Dabei muß notwendigerweise die Hexaoxy-diphensäure mit ihren beiden Carboxylgruppen an zwei Hydroxylgruppen des Zuckers haften. Die sehr unwahrscheinliche Annahme, daß die Hexaoxy-diphensäure mit einer Carboxylgruppe an den Zucker gebunden sei

<sup>1)</sup> Vorgetragen am 29. September 1951 bei der Hauptversammlung der Ges. D. Chem. in Köln.

<sup>2)</sup> XI. Mitt. B. 85, im Druck.

<sup>3)</sup> O. Th. Schmidt und R. Lademann, A. 571, 232 (1951).

und mit der anderen Carboxylgruppe ein gemischtes Anhydrid mit der Gallussäure bilde, kann schon auf Grund der Elementaranalyse des Corilagins ausgeschlossen werden.

Corilagin wird von Wasser in 1-proc. Lösung bei 100° allmählich hydrolysiert. Die papierchromatographische Verfolgung dieses

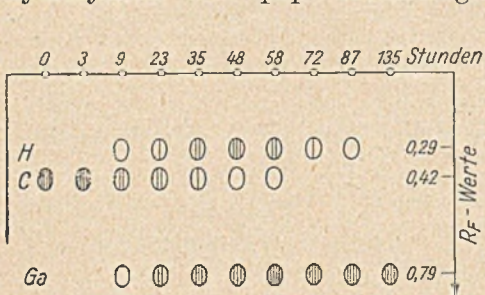


Fig. 1. Hydrolyse des Corilagins  
Indikator  $\text{FeCl}_2$ . Die Intensität der Flecke ist durch die Schraffur angedeutet. *H* = Hexaoxy-diphenoyl-glucose; *C* = Corilagin; *Ga* = Gallussäure

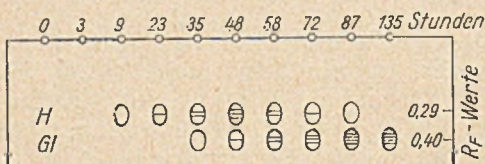


Fig. 2  
Indikator Anilinphthalat. *H* = Hexaoxy-diphenoyl-glucose; *Gl* = Glukose

Vorgangs (Fig. 1 u. 2) zeigt, daß nach 9 Stunden zuerst Gallussäure abgespalten wird. Gleichzeitig tritt, langsamer wandernd als Corilagin ( $R_f$ -Wert 0,42), eine neue Verbindung ( $R_f$ -Wert 0,29) auf, die eine freie reduzierende Gruppe (angezeigt mit Anilinphthylat<sup>4)</sup>) besitzt. Es handelt sich hier um eine Hexaoxy-diphenoyl-glucose, deren Menge im weiteren Hydrolysenverlauf nach Maßgabe der abgespaltenen Gallussäure zunächst anwächst, um dann wieder abzunehmen, da auch Hexaoxy-diphenoyl-glucose — wenn auch viel langsamer — abgespalten und, zuerst nach 35 Stunden, als Ellagsäure ausgeschieden wird.

Der Versuch zeigt, daß die Gallussäure im Corilagin glucosidisch, die Hexaoxy-diphenoyl-glucose an andere Hydroxylgruppen des Zuckers gebunden ist.

Auch in der Chebulagsäure ist die Ellagsäure nicht als solche, sondern als Hexaoxy-diphenoyl-glucose gebunden. Mit Diazomethan nimmt Chebulagsäure, ebenso wie Chebulinsäure<sup>5)</sup>, 13 Methoxygruppen auf. Neben einer kleinen Menge der kristallisierten Dodekamethyl-chebulagsäure<sup>6)</sup> erhält man als Hauptprodukt die nicht

<sup>4)</sup> S. M. Partridge, *Nature* **164**, 443 (1949); *Bioch. J.* **42**, 238 (1948).

<sup>5)</sup> O. Th. Schmidt, M. Heintzeler und W. Mayer, *B.* **80**, 510 (1947).

<sup>6)</sup> O. Th. Schmidt und F. Blinn, *Naturwissensch.* **38**, 72 (1951).

kristallisierende Tridekamethyl-chebulagsäure. Beide Methylierungsprodukte ergeben bei der Hydrolyse Glucose, Trimethylgallussäure und Hexamethoxy-diphensäure; die Tridekamethylverbindung liefert außerdem Trimethyl-chebulsäure (Trimethylspaltsäure), während die Dodekamethylverbindung eine methoxyärmere Chebulsäure ergibt.

Der Beweis, daß auch in der Chebulagsäure die Hexaoxy-diphensäure mit ihren beiden Carboxylgruppen an den Zucker gebunden

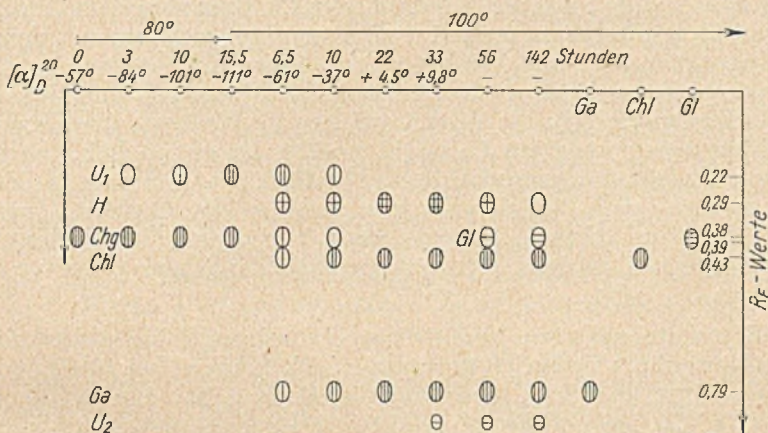


Fig. 3. Hydrolyse der Chebulagsäure

Senkrechte Schraffur: mit  $\text{FeCl}_2$  indiziert.

Waagrechte Schraffur: mit Anilinphthalat indiziert.

$U_1$  = nichtreduzierendes Umwandlungsprodukt unbekannter Natur.

$U_2$  = reduzierendes Abbauprodukt unbekannter Natur.

Chg = Chebulagsäure; Chl = Chebulsäure;

H = Hexaoxy-diphenoxy-glucose.

Ga = Gallussäure; Gl = Glucose

ist, ließ sich wegen der durch die Anwesenheit der Chebulsäure (Spaltsäure) komplizierteren Verhältnisse nicht durch eine einfache Methoxybilanz führen. Er gelang auf andere Weise.

Auch Chebulagsäure wird durch Erhitzen in wäßriger Lösung allmählich hydrolysiert. Die Verfolgung dieses Vorganges durch Polarimetrie und Papierchromatographie ist aufschlußreich (Fig. 3).

Während der ersten  $15\frac{1}{2}$  Stunden (bei  $80^\circ$ ) treten keine im Chromatogramm wahrnehmbaren Spaltstücke auf. In dieser Zeit sinkt die Drehung von  $-57^\circ$  auf  $-111^\circ$  ab, um dann später wieder

anzusteigen und schließlich schwach positive Werte zu erreichen. Aber schon nach 3 Stunden erscheint über der Chebulagsäure ( $R_f$ -Wert 0,37) eine neue Verbindung („ $U_1$ “,  $R_f$ -Wert 0,22) die, da noch keine Komponenten abgespalten sind, ein Umwandlungsprodukt der Chebulagsäure sein muß, über dessen Natur wir bis jetzt nur vermuten können, daß eine Änderung im Bereich der Chebulsäure vor sich gegangen ist.  $U_1$  nimmt zunächst auf Kosten der Chebulagsäure zu, schließlich werden aber beide abgebaut. Nach  $15\frac{1}{2}$  Stunden wurde auf  $100^\circ$  erhitzt.  $6\frac{1}{2}$  Stunden später tritt Gallussäure und Chebulsäure auf und als Überrest der Chebulagsäure und ihres Umwandlungsproduktes erscheint eine neue Verbindung mit dem  $R_f$ -Wert 0,29, die mit Anilin-phthalat eine freie reduzierende Gruppe erkennen läßt. Auch hier handelt es sich um eine Hexaoxy-diphenoyl-glucose. Da sie den gleichen  $R_f$ -Wert wie die Hexaoxy-diphenoyl-glucose aus Corilagin besitzt, ist es möglich, wenn auch noch nicht erwiesen, daß beide identisch sind. Aber auch hier zeigt es sich, daß die glucosidische Gruppe der Chebulagsäure von Gallussäure oder Chebulsäure besetzt und daß die Hexaoxy-diphensäure mit anderen Hydroxylgruppen der Glucose verestert sein muß.

Während im weiteren Verlauf der Hydrolyse Gallussäure und Chebulsäure ihren vollen Wert erreichen (22 Stunden bei  $100^\circ$ ) und Chebulagsäure und ihr Umwandlungsprodukt ganz verschwinden, nimmt die Menge der Hexaoxy-diphenoyl-glucose zuerst zu und erreicht ebenfalls nach 22 Stunden bei  $100^\circ$  ihren Höchstwert; die Drehung ist dann auf etwa  $+4,5^\circ$  angelangt. Doch macht sich schon früher der (langsamere verlaufende) Abbau der Hexaoxy-diphenoyl-glucose dadurch bemerkbar, daß Hexaoxy-diphensäure abgespalten und als Ellagsäure abgeschieden wird, die unlöslich ist und im Chromatogramm deshalb nicht erscheint. Verhältnismäßig spät, nach 56 Stunden, tritt freie Glucose auf ( $R_f$ -Wert 0,39), doch muß man berücksichtigen, daß ihre Konzentration bei der verwendeten 1,3-proc. Chebulagsäure-lösung zunächst nur sehr klein sein kann; zudem beobachten wir schon bei 33 Stunden einen Stoff „ $U_2$ “, der schneller wandert als Gallussäure und der von Anilin-phthalat, aber nicht von Eisenchlorid indiziert wird, also ein Umwandlungsprodukt der Glucose sein könnte.

Wenn man im präparativen Versuch die Hydrolyse mit Wasser bei  $95^\circ$  nach Erreichen einer spez. Drehung von  $5-6^\circ$  abbricht, sind Gallussäure und Chebulsäure praktisch vollständig, aber die Hexaoxy-diphensäure nur zu  $\frac{1}{3}$  abgespalten. Die Diphensäure ist als Ellagsäure abgeschieden und wird abfiltriert; Gallussäure und Chebulsäure werden durch Extraktion mit Äther entfernt. Aus der verbleibenden wäßrigen Lösung wird Hexaoxy-diphenoyl-glucose durch

Bleifällung oder durch Gegenstromverteilung mit Wasser/Butanol isoliert. Die Substanz ist amorph, und es gelang uns auch nicht, ein kristallisiertes Derivat darzustellen. Bei der Methylierung mit Diazomethan nimmt sie 6 Methoxygruppen auf. Hieraus ergibt sich, daß auch in der Chebulagsäure die Hexaoxy-diphensäure über beide Carboxylgruppen an zwei Zuckerhydroxyle gebunden sein muß, da anderenfalls 7, oder bei Vorliegen eines Monolactons der Hexaoxy-diphensäure, 5 Methoxygruppen aufgenommen worden wären.

Die aus den beiden methylierten Gerbstoffen abgespaltene Hexamethoxy-diphensäure unterscheidet sich von der Hexamethoxy-diphensäure, die J. Herzig und J. Pollak<sup>7)</sup> durch Methylierung der Tetramethyl-ellagsäure mit Methyljodid und Alkali erhalten haben, zunächst durch den Schmelzpunkt. Sie schmilzt bei 158 bis 161°, wird bei weiterem Erhitzen zwischen 200 und 220° wieder fest und schmilzt dann zum zweiten Male wie die Herzigsche Säure bei 240°. Läßt man nun erkalten und erhitzt erneut, so wird nur ein Schmelzpunkt von 240° erhalten. Dieses Verhalten weist auf Racemisation hin. In der Tat ist die Hexamethoxy-diphensäure aus den beiden methylierten Gerbstoffen optisch aktiv und dreht +25,8° (abs. Äthanol).

Die Ursache der optischen Aktivität der Hexamethoxy-diphensäure ist die Behinderung der freien Drehbarkeit um die Diphenylbindung. Atropisomerie ist bisher noch nicht bei einem Naturstoff gefunden worden. Es ist auch neuartig, daß eine Dicarbonsäure mit 2 Carboxylgruppen an eine Zuckermolekel gebunden ist. Die Betrachtung des Modells (Stuartkalotten) zeigt, daß die Hexaoxy-diphensäure mit der 2,4-, 4,6- oder 3,6-Stellung der Glucose verknüpft sein könnte. In der zuletzt genannten Anordnung würde ein 12-Ring vorliegen, der nicht nur spannungsfrei zu sein, sondern noch über eine gewisse Beweglichkeit zu verfügen scheint. Das Modell zeigt aber auch, daß in allen Fällen die beiden Benzolringe der Diphensäure unmöglich komplanar sein können. Das bedeutet, daß die Hexaoxy-diphensäure in situ optisch aktiv sein muß und diese Eigenschaft nicht erst bei der Methylierung erhält. Bei der Hydrolyse der beiden Gerbstoffe wird die abgespaltene Hexaoxy-diphensäure unter dem Einfluß der Agentien (Wasser oder Säuren bei 100°) in Ellagsäure umgewandelt und verliert dadurch ihre Asymmetrie. Über die Darstellung der optisch aktiven Hexamethoxy-diphensäuren aus Ellagsäure und über ihre Stabilität wird in der nachstehenden Abhandlung berichtet.

<sup>7)</sup> M. 29, 263 (1908).

## Beschreibung der Versuche

## I. Methylierung der Chebulagsäure (F. Blinn)

a) *Dodekamethyl-chebulagsäure*. 1 g wasserfreie Chebulagsäure wurde in 10 ccm Aceton bei  $+5^{\circ}$  mit überschüssiger, destillierter, ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 1,5 Stunden Stehens bei Raumtemperatur wurde ein Teil des Lösungsmittels abdestilliert und erneut 2 Stunden mit Diazomethan behandelt. Danach wurde das überschüssige Diazomethan mit dem Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde in etwa 200 ccm kaltes Wasser filtriert. Die Hauptmenge des Methylierungsprodukts wurde hierbei als Öl abgeschieden, während ein Teil emulgiert blieb. Nach Abgießen der Emulsion wurde das Öl mehrmals mit heißem Wasser durchgeknetet, wodurch es bröckelig wurde und sich absaugen ließ. Aus der Emulsion wurde die restliche Substanz durch Zentrifugieren gewonnen und in gleicher Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt ist ein gelbliches, amorphes Pulver mit 33,8% Methoxygehalt. Bei Kristallisationsversuchen wurden sowohl aus Aceton/Wasser, wie aus Essigester (beim Eindunsten) Sphäroide, Sechsecke mit gewölbten Flächen, oder linsenähnliche Gebilde beobachtet. Auch aus heißem Butanol wurden zuerst tönchenförmige Kristalle gewonnen, die bei dreimaligem Umkristallisieren aus Butanol weiße, sehr kleine, aber wohl ausgebildete, gedrungene Kristalle (beiderseits abgestumpfte Oktaeder) ergaben. Nur ein kleiner Teil des Methylierungsproduktes (70 mg) konnte in dieser Form gewonnen werden.

Dodekamethyl-chebulagsäure schmilzt bei  $258^{\circ}$ <sup>s)</sup> und ist gut löslich in Chloroform, Pyridin, Dioxan und Tetrahydrofuran, weniger gut in Aceton, Eisessig, Essigester, Butanol und Benzol, schwer löslich in Methanol, Äthanol und Äther, unlöslich in Tetrachlorkohlenstoff, Petroläther und Wasser.

$C_{33}H_{54}O_{27}$ (1123,0)	Ber. C 56,68	H 4,85	12 OCH <sub>3</sub> 33,16
	Gef. » 56,52	» 5,04	» 33,15

$$[\alpha]_D^{20} = -30,0 \pm 1^{\circ} \text{ (Chloroform, } c = 1,4\text{).}$$

b) *Tridekamethyl-chebulagsäure*. 6 g lufttrockene Chebulagsäure wurden in 50 ccm Aceton gelöst und viermal je 1,5 Stunden, wie oben beschrieben, mit überschüssigem Diazomethan behandelt. Das Methylierungsprodukt wurde mehrmals mit heißem Wasser ausgeknetet, dann abgesaugt und bei  $80^{\circ}$  und 2 mm über  $P_2O_5$  getrocknet. Die Löslichkeitseigenschaften der Tridekamethyl-chebulagsäure sind denen der Dodekamethylverbindung ähnlich, nur löst sich die amorphe Substanz jeweils leichter. Alle Versuche, sie kristallisiert zu erhalten, blieben erfolglos.

$C_{34}H_{58}O_{27}$ (1137,0)	Ber. 13 OCH <sub>3</sub> 35,44	Gef. 35,17
-------------------------------	--------------------------------	------------

$$[\alpha]_D^{20} = -45,7 \pm 1^{\circ} \text{ (Chloroform, } c = 1,8\text{).}$$

Um die Substanz auf ihre Einheitlichkeit zu prüfen, wurden 200 mg in 25 ccm Chloroform gelöst, durch eine Aluminiumoxyd-Säule (nach Brockmann,  $d = 1$  cm,  $l = 20$  cm) geschickt und mit frischem Chloroform nachgewaschen. Der Ablauf wurde in 7 gleichen Fraktionen aufgefangen. Die 1., 4. und 7. Fraktion enthielten 35,79, 35,66 und 35,69% Methoxyl.

<sup>s)</sup> Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

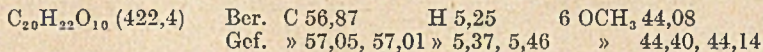


## II. Spaltung der Tridekamethyl-chebulagsäure mit Kaliummethylat und Isolierung der optisch aktiven Hexamethoxy-diphensäure (F. Blinn)

4,086 g chromatographisch gereinigte Tridekamethyl-chebulagsäure wurden in 10 ccm abs. Chloroform gelöst, bei  $-10^{\circ}$  mit 7 ccm 3,58n-Kaliummethylatlösung (7 Äquivalente) versetzt und über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Darauf wurde mit 15 ccm 2n- $H_2SO_4$  angesäuert und 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, wobei die organischen Lösungsmittel abdampften. Nach dem Erkalten wurde dreimal mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt und anschließend noch 24 Stunden im Schacherl-Apparat mit Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Lösungen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Die wäßrige Zuckerlösung, mit Tierkohle aufgehellt, enthielt 438 mg (68% d. Th.) Glucose, polarimetrisch bestimmt, und 510 mg Glucose (77% d. Th.), jodometrisch bestimmt.

Der Ätherextrakt wurde zur vollständigen Verseifung der bei der Methylat-spaltung entstandenen Ester in 30 ccm Methanol 1 Stunde mit 30 ccm n/1-KOH auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Sodann wurde die Hauptmenge des Methanols i. V. abgedampft und die verbleibende Lösung (50 ccm) mit 35 ccm 2n- $H_2SO_4$  angesäuert. Beim Stehen über Nacht im Eisschrank schied sich 1,39 g einer teilweise kristallisierten Substanz ab, aus welcher durch Umkristallisieren aus Wasser Trimethylgallussäure vom Schmp. und Mischschmp.  $167^{\circ}$  gewonnen wurde. Das Filtrat der ersten, 1,39 g betragenden Abscheidung wurde im Flüssigkeitsextraktor 28 Stunden mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung hinterließ beim Eindampfen 1,02 g Rückstand, aus welchem die Hexamethoxy-diphensäure gewonnen wurde. Er wurde mit 30 ccm Äther verrieben und 24 Stunden unter Äther aufbewahrt. Hierbei blieb ein Teil der Substanz ungelöst. Von ihm wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Es hinterließ 800 mg Rückstand, der in 8 ccm Wasser und einigen Tropfen Äthanol auf dem Wasserbad gelöst wurde. Aus der erkalteten Lösung schied sich die Substanz zuerst ölig ab, doch kristallisierte sie nach Animpfen im Verlauf dreier Tage durch. Impfkristalle waren bei Vorversuchen aus Äther/Petroläther und aus Äthanol/Wasser (1:20) erhalten worden. Das Rohkristallisat wurde in heißem Benzol gelöst, wobei geringe, braune Verunreinigungen zurückblieben. Die heiße, benzolische Lösung wurde filtriert und zur Trockene gedampft. Nun wurde aus heißem Wasser umkristallisiert, dann in trockenem Äther gelöst und mit tief-siedendem Petroläther bis zur Trübung versetzt. Dabei schied sich die Verbindung langsam in schönen, farblosen, derben Kristallen aus. Die so gewonnene Hexamethoxy-diphensäure schmilzt bei  $158-161^{\circ}$ ; wird sie weiter erhitzt, so erstarrt die Schmelze zwischen 200 und  $220^{\circ}$  vollständig und schmilzt dann erneut scharf bei  $240^{\circ}$ , dem Schmp. der d,l-Hexamethoxy-diphensäure<sup>7)</sup>. Wiederholt man das Erhitzen mit der erkalteten Schmelze, so wird nur ein Schmp., und zwar bei  $240^{\circ}$  gefunden.



$$[\alpha]_D^{20} = + 25,8 \pm 1^{\circ} \text{ (abs. Äthanol, } c = 1,0 \text{).}$$

Ein orientierender Versuch über die Stabilität der Verbindung ergab, daß sie in 0,1 n-NaOH bei  $100^{\circ}$  in 17 Stunden zur Hälfte racemisiert wird (vgl. nachstehende Mitteilung).

Die mit Chloroform extrahierte, wäßrige Lösung wurde mit Tierkohle gereinigt und 24 Stunden mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung hinterließ

0,99 g (ber. 1,43 g) Trimethyl-chebulsäure<sup>5)</sup>,  $C_{17}H_{18}O_{11}$  (398,3) ber.  $OCH_3$  23,35, gef. 23,05; ber.  $COOH$  3,0, gef. 3,01. Die Trimethyl-chebulinsäure wurde mit Diazomethan zur Hexamethyl-chebulsäure<sup>5)</sup> verestert ( $OCH_3$  gef. 42,25, ber. 42,28) und wieder zur Trimethyl-chebulsäure verseift ( $OCH_3$  gef. 23,70).

### III. Hydrolyse der Chebulagsäure mit Wasser (F. Blinn)

a) Papierchromatographische und polarimetrische Verfolgung der Hydrolyse.

Eine 1,3-proc. Lösung von Chebulagsäure in Wasser wurde in einem Meßkolben verschlossen im Trockenschrank bei  $80^\circ$  gehalten. Nach 3, 6, 10 und 15,5 Stunden wurde die Drehung (bei  $20^\circ$ ) bestimmt und je 2 Tropfen der Lösung auf 2 Streifen von Whatman 1-Papier ( $50 \times 16$  cm) aufgetragen. Nach 15,5 Stunden wurde die Temperatur auf  $100^\circ$  erhöht und weitere Proben nach 6, 10, 22, 33, 45, 56, 70, 94 und 142 Stunden entnommen und auf weitere Streifen aufgetragen. Zum Vergleich

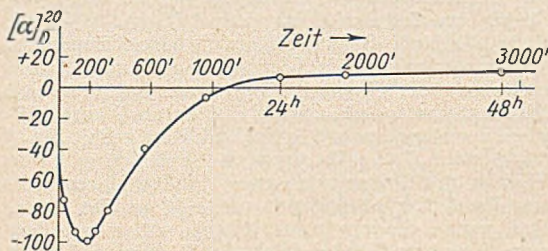


Fig. 4

wurden auch je 2 Tropfen 1-proc. Lösungen von Gallussäure, Chebulsäure und Glucose aufgetragen. Es wurde bei  $20^\circ$  nach der absteigenden Methode unter Verwendung des Lösungsmittelgemischs aus Butanol, Eisessig, Wasser und Glykol<sup>6)</sup> chromatographiert. Der eine von 2 gleichen Streifen wurde jeweils mit einer 1-proc. methanolischen Lösung

von Eisen(3)-chlorid besprüht, wobei alle in Betracht kommenden Stoffe mit Ausnahme der freiwerdenden Glucose durch die blaue Eisenreaktion sichtbar werden; der andere Streifen wurde jeweils mit einer Lösung von 0,93 g Anilin und 1,66 g Phthalsäure in 100 g wassergesättigtem Butanol<sup>4)</sup> besprüht und anschließend 5 Min. bei  $105^\circ$  getrocknet, wobei nur Glucose, Hexadiphenoyl-glucose (H) und das reduzierende Umwandlungsprodukt unbekannter Natur ( $U_2$ ) durch braune Flecke sichtbar werden. Das Ergebnis ist in Fig. 3 wiedergegeben. Bei den angegebenen  $R_f$ -Werten hat man mit einer Fehlergrenze von 0,04 zu rechnen.

Die polarimetrische Verfolgung der Hydrolyse der Chebulagsäure bei einer einheitlichen Temperatur ( $97^\circ$ ; 290,4 mg lufttrockene Chebulagsäure in 25 cm Wasser) ist in Fig. 4 wiedergegeben.

b) Präparative Hydrolyse mit Wasser bei  $95^\circ$ . Hexaoxy-diphenoyl-glucose.

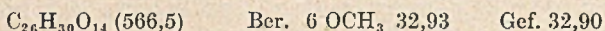
1. 3,11 g wasserfreie Chebulagsäure wurden in 250 cm Wasser im siedenden Wasserbad erhitzt, bis die absolute Drehung  $+0,07^\circ$  betrug, was einer spez. Drehung, bezogen auf das eingesetzte Gewicht der Chebulagsäure, von  $+5,6^\circ$

<sup>6)</sup> O. Th. Schmidt und R. Lademann, A. 571, 41 (1951); bei der Abfassung der zitierten Arbeit war uns entgangen, daß Herr Dr. Th. White, Harpenden, in einer Abhandlung: Solubility and other Studies on Quebracho Tannin Extract, Journ. Soc. Leather Trades Chem. 33, 39 (1949) die Anwendung der Papierchromatographie bei natürlichen Gerbstoffen beschrieben hat.

entspricht. Inzwischen hatten sich 342 mg Ellagsäure (+2H<sub>2</sub>O) in langen, hellbraunen Nadeln abgeschieden (32% der bei völliger Spaltung zu erwartenden Menge). Nach ihrer Abtrennung wurde die Lösung i. V. auf 30 ccm eingengt und im Schacherl-Apparat 5 Stunden mit Äther extrahiert. Aus dem Ätherextrakt (763 mg) wurden durch Umkristallisieren eine 1. Ausbeute von 418 mg und durch 1-stündige Ätherextraktion der Mutterlauge eine 2. Ausbeute von 104 mg Gallussäure (85% d. Th.) isoliert. Aus der Drehung dieser wäßrigen Mutterlauge ergab sich ein Gehalt von 110 mg Chebulsäure. — Darauf wurde die wäßrige Hydrolysenlösung 12 Tage im Schacherl-Apparat mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde in Wasser übergeführt und ergab polarimetrisch 1003 mg Chebulsäure, deren Gesamtmenge somit 1113 mg (96% d. Th.) betrug.

Nun wurde die wäßrige Hydrolysenlösung nach Entfernen des restlichen Äthers mit Bleiacetat gefällt, der entstandene Bleiniederschlag abgesaugt und gut ausgewaschen. Aus dem Filtrat wurde das überschüssige Blei mit H<sub>2</sub>S entfernt; polarimetrisch wurden 40 mg (22% d. Th.) Glucose festgestellt. Der Bleiniederschlag (1,94 g) wurde in Wasser suspendiert und bei 40° mit H<sub>2</sub>S zerlegt. Das Filtrat des Bleisulfids hinterließ, i. V. eingengt, 625 mg Hexaoxy-diphenoylglucose als amorphe Substanz. Sie ist in Wasser, Methanol, Athanol, Pyridin und Dioxan leicht löslich; in der Wärme löst sie sich in Aceton und Butanol, weniger gut in Essigester; in Äther, Benzol und Chloroform ist sie unlöslich. Kristallisationsversuche blieben bis jetzt erfolglos. Die Präparate zeigten eine geringe Linksdrehung.

400 mg Substanz wurden in methanolischer Lösung zweimal je eine Stunde mit ätherischer Diazomethan-Lösung behandelt. Auch das Methylierungsprodukt war nicht zur Kristallisation zu bringen.



Die Acetylierung des Methylierungsproduktes führte ebenfalls nicht zu einer kristallisierten Substanz.

2. In einem anderen präparativen Versuch wurden 8,5 g Chebulgssäure in 500 ccm Wasser bei 95° hydrolysiert bis die Drehung von +3° erreicht war. Nach Entfernen von 904 mg Ellagsäure (31,4% d. Th.) wurde das Filtrat auf 25 ccm eingengt und 5 Tage mit Äther extrahiert, wobei die Gallussäure vollständig und die Chebulsäure zum Teil (zusammen 4,7 g) entfernt wurden. Die Hydrolysenlösung wurde darauf der Gegenstromverteilung unterworfen. Diese wurde in 12 Scheidetrichtern durchgeführt, in welchen die untere Phase (40 ccm Wasser) unter der oberen Phase (140 ccm Butanol) weitertransportiert wurde. Die 12 Butanolfractionen (B1-12) und die 12 Wasserphasen (W1-12) wurden getrennt eingengt. Der Hauptteil der Substanz befand sich in B und W 6—12, Maximum in W 9 und 10. — Die papierchromatographische Untersuchung der Fractionen zeigte, daß die restliche Chebulsäure und das Umwandlungsprodukt U<sub>1</sub> (Fig. 3) in den B- und W-Fractionen 1—6 enthalten waren, die gesuchte Hexaoxydiphenoylglucose dagegen in B und W 5—12, und zwar anscheinend rein in den Fractionen 7 und 8 (Rf-Wert 0,29), während in den W-Fractionen 9—12 freie Glucose, ferner in geringer Intensität eine Verbindung vom Rf-Wert 0,16 auftrat, die nicht gedeutet werden konnte.

Die aus den Fractionen W 7 und 8 isolierte Substanz zeigte die gleichen Eigenschaften wie die im voranstehenden Versuch durch Bleifällung gewonnene. Auch die so dargestellte Verbindung kristallisierte nicht, und es gelang auch nicht, ein kristallisiertes Hydrazon oder Osazon mit Benzylphenylhydrazin, p-Nitrophenylhydrazin, p-Toluolsulfonsäure-hydrazid, m-Nitrobenzhydrazid oder 3,5-Dinitrobenzhydrazid darzustellen.

#### IV. Hydrolyse des Enneamethyl-corilagins (R. Lademann)

1,7 g Enneamethyl-corilagin<sup>3)</sup> wurden mit 0,6 g KOH, 20 ccm Äthanol und einigen Tropfen Wasser 3 Stunden unter Rückflußkühlung erhitzt. Die sofort auftretende, tiefbraune, ölige Abscheidung löste sich unter Aufhellung beim nachfolgenden Ansäuern mit 11 ccm  $n/1\text{-H}_2\text{SO}_4$  wieder auf. Der nun entstehende Niederschlag von  $\text{K}_2\text{SO}_4$  wurde abgetrennt.

Beim Abdampfen des Äthanol aus dem Filtrat schied sich ein braunes Öl aus, das teilweise kristallisierte. Nach dem Erkalten wurde das Öl samt dem Kristallinat abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen. Dies Produkt wurde mit kleinen Portionen (je 5 ccm) Wasser ausgekocht, bis es ganz gelöst war. Aus den ersten Wasser-portionen kristallisierten insgesamt 310 mg (umkristallisiert) Trimethyl-gallussäure vom Schmp.  $168^\circ$ . Die vereinigten, eingengten, wäßrigen Mutterlaugen wurden mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt, der Äther verdampft und die zurückbleibende Substanz im Exsiccator völlig zur Trockene gebracht. Das gepulverte Produkt löste sich in kaltem, absolutem Äther unvollständig. Die Lösung (248 mg in 9 ccm) wurde filtriert und durch allmählichen Zusatz von Petroläther ( $60\text{--}80^\circ$ ) zur Kristallisation gebracht. Nach zweimaliger Wiederholung dieser Operation wurden 84 mg Hexamethoxy-diphensäure in Form grober, weißer Kristalle vom Schmp.  $157\text{--}161^\circ$  erhalten. Die Verbindung stimmt im Mischschmp., Löslichkeiten, Analysen und Drehung mit der unter II beschriebenen überein.

#### V. Papierchromatographische und polarimetrische Verfolgung der Hydrolyse des Corilagins mit Wasser bei $100^\circ$ (R. Lademann)

Zur Hydrolyse wurde eine 1-proz. Lösung von Corilagin in Wasser im Trockenschrank bei  $100^\circ$  gehalten. Die papierchromatographische Verfolgung wurde wie bei der Chebulagsäure durchgeführt und ist in den Fig. 1 und 2 wiedergegeben. Die Drehungsänderungen sind im Diagramm (Fig. 5) aufgetragen. Die Drehungen sind bei  $40^\circ$  gemessen.

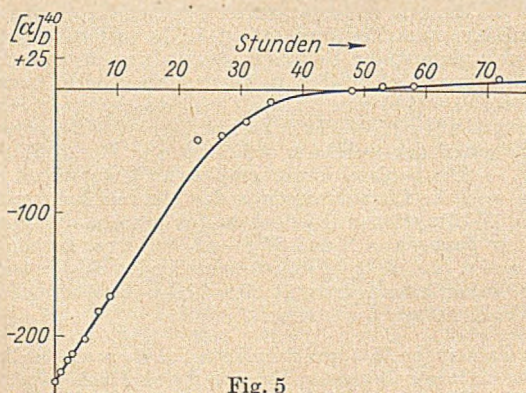


Fig. 5

# Optisch aktive 2,3,4,2',3',4'-Hexamethoxy-diphenyl-dicarbonsäure-6,6'

## XIII. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe<sup>1)</sup>

Von *Otto Th. Schmidt* und *Kurt Demmler*<sup>2)</sup>

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

(Eingegangen am 18. Februar 1952)

Die in der voranstehenden Mitteilung beschriebene Isolierung der rechtsdrehenden Hexamethoxy-diphensäure aus Enneamethyl-corigalin und Tridekamethyl-chebulagsäure machte es wünschenswert, diese Verbindung oder ihr Spiegelbild auch durch Spaltung der bekannten, racemischen Hexamethoxy-diphensäure darzustellen und mit der aus den methylierten Gerbstoffen gewonnenen Säure zu vergleichen. Insbesondere war es von Interesse, die wirkliche Drehung der Antipoden und ihre Neigung zur Racemisation festzustellen, da es nicht ohne weiteres sicher war, ob und wie weit bei der Hydrolyse der methylierten Gerbstoffe Racemisierung eingetreten war. Die spez. Drehung der d-Hexamethoxy-diphensäure erschien mit  $+25,8^{\circ}$  auffallend gering gegenüber der spez. Drehung von  $-135,5^{\circ}$  (beides in Äthanol) der 1-2,2'-Dimethoxy-diphenyl-dicarbonsäure-6,6'<sup>3)</sup>.

d,l-Hexamethoxy-diphensäure<sup>4)</sup> ließ sich sowohl über das Dichinidin-salz, wie auch über das Mono-strychnin-salz in die Antipoden zerlegen. In beiden Fällen ist das Salz der l-Säure schwerer löslich, und man erhält so zuerst die reine l-Säure, doch konnte auch die d-Säure in nahezu reiner Form dargestellt werden. Einzelheiten der Racematspaltung bringen wir im experimentellen Teil.

d- oder l-Hexamethoxy-diphensäure schmilzt bei  $161^{\circ}$  zu einer klaren Schmelze. Bei weiterem Erhitzen erstarrt die Schmelze allmählich wieder zwischen  $210$  und  $220^{\circ}$ , um dann endgültig bei  $240^{\circ}$ , dem Schmp. der d,l-Säure<sup>4)</sup>, zu schmelzen. Nach dem Erhitzen auf  $220^{\circ}$  zeigte die d- oder l-Hexamethoxy-diphensäure keine Drehung mehr. Die Löslichkeitsunterschiede zwischen dem Racemat und den Antipoden sind groß. Die aktiven Formen sind z. B. in Chloroform, Äther oder Benzol sehr viel leichter löslich als das Racemat. Dies Verhalten ermöglicht die weitgehende Trennung eines Gemisches

<sup>1)</sup> XII. Mitt. voranstehend.

<sup>2)</sup> Diplomarbeit K. Demmler, Heidelberg 1951.

<sup>3)</sup> J. Kenner und H. A. Turner, Chem. Soc. 1928, 3240; W. M. Stanley, E. McMahon und R. Adams, Amer. Soc. 55, 706 (1933).

<sup>4)</sup> J. Herzig und J. Pollak, M. 29, 267 (1908); wir geben im experimentellen Teil eine Darstellungsvorschrift, nach welcher an Stelle von Methyljodid Dimethylsulfat verwendet werden kann.

aus Racemat und aktiver Säure und hat wesentlich dazu beigetragen, daß die ziemlich schwierige Isolierung der d-Hexamethoxy-diphensäure aus den Hydrolysaten der methylierten Gerbstoffe<sup>1)</sup> gelungen ist.

Die spez. Drehung der l-Hexamethoxy-diphensäure in abs. Äthanol beträgt  $-25,9 \pm 1^{\circ}$ . Es zeigt sich also, daß die aus den Gerbstoffen gewonnene Säure mit  $+25,8^{\circ}$  die reine d-Form ist. Das Diamid der l-Säure schmilzt bei  $189-190^{\circ}$  und dreht bemerkenswerter Weise  $+103^{\circ}$  (abs. Äthanol); auch das Diamid der d-Säure wurde rein mit einer Drehung von  $-102,7^{\circ}$  erhalten. Das Diamid der d,l-Säure schmilzt bei  $225^{\circ}$  und ist wiederum wesentlich schwerer löslich (in Methanol oder Wasser) als die optisch aktiven Formen. Der Dimethylester der d-Säure ist ein Öl und besitzt die spez. Drehung von  $+37,0^{\circ}$ .

Bei Zimmertemperatur ändern die Lösungen der l- oder d-Hexamethoxy-diphensäure in Äthanol, Eisessig oder n/10-Natronlauge ihre Drehungen innerhalb zweier Tage nicht. In der nachstehenden Tabelle sind die optischen Daten und die Halbwertszeiten der Racemisierung der Hexamethoxy-diphensäure denen der Dimethoxy-diphensäure<sup>2)</sup> gegenübergestellt.

		[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>			Halbwertszeit der Racemisierung	
		abs. Äthanol	n/10-NaOH	Eisessig	sied. n/10-NaOH	sied. Eisessig
I	1-2,3,4,2',3',4'-Hexamethoxy-diphenyldicarbonsäure-6,6'	$-25,9^{\circ}$	$-126,7^{\circ}$	$-58,2^{\circ}$	$14^h 45'$ (bei $100^{\circ}$ )	$158'$
II	1-2,2'-Dimethoxydiphenyldicarbonsäure-6,6'	$-135,5^{\circ}$	$-269^{\circ}$	$-168,5^{\circ}$	$7^h 50'$	$78'$
III	I-Diamid	$+103^{\circ}$				
IV	II-Diamid	$-54,8^{\circ}$ (Methanol)				
V	I-Dimethylester	$-37,0^{\circ}$				
VI	II-Dimethylester	$-139^{\circ}$ (Methanol)				

Die Racemisierung der Hexamethoxy-diphensäure in der Hitze erfolgt also weniger leicht als die der Dimethoxy-Verbindung.

Aus dem Vergleich der Racemisierungsgeschwindigkeiten der Hexamethoxy-diphensäure in  $n/10$ -NaOH bei 81 und  $100^{\circ}$  ergibt sich der Temperaturkoeffizient der Reaktionsgeschwindigkeit der Racemisierung zu 3,20 und hieraus eine Aktivierungswärme von 25 000 cal. R. Kuhn und O. Albrecht hatten für 2,4'-Dinitrodiphenyl-dicarbonensäure-6,6' eine Aktivierungswärme von 26 000 cal gefunden<sup>5)</sup>. Ähnlich wie die von A. Lüttringhaus und H. Gralheer<sup>6)</sup> untersuchten Ansa-Verbindungen zeigt Hexamethoxy-diphensäure anomale Rotationsdispersion. Wir werden auf diese Erscheinung in einer späteren Mitteilung zurückkommen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Förderung unserer Arbeiten zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

## Beschreibung der Versuche

### I. d,l-Hexamethoxy-diphensäure

20 g rohe Tetramethyl-ellagsäure<sup>1)</sup> werden in einer Lösung von 20 g NaOH in 100 ccm Wasser auf dem Wasserbad in Lösung gebracht. Nach dem Abkühlen werden 45 g (1,5-facher Überschuß) Dimethylsulfat in 2 Portionen zugegeben. Darauf wird die dunkel gefärbte Lösung 1 Stunde unter Rückflußkühlung gekocht. Zur Verseifung des entstandenen Esters (der oben schwimmt) werden nochmals 5 g NaOH in 35 ccm Wasser zugefügt und weitere 2 Stunden im Sieden gehalten. Aus der erkalteten Lösung wird durch Zusatz von verd. Salzsäure die rohe Hexamethoxy-diphensäure als braungelbes, kristallisiertes Produkt vom Schmp.  $233^{\circ}$  ausgefällt. Ausbeute 23 g (96% d. Th.). Um die Säure ganz rein zu erhalten, ist häufiges Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser (1:1) unter Zusatz von Aktivkohle, schließlich aus Äthanol allein erforderlich. Ist die Rohsäure sehr stark verunreinigt, so empfiehlt es sich, sie mit Essigester auszukochen, der in der Wärme bevorzugt die gefärbten Verunreinigungen löst. Die reine Säure zeigt den von Herzig und Pollak<sup>2)</sup> angegebenen Schmp. von  $240^{\circ}$ .

### II. Trennung mittels Chinidin

#### a) Di-chinidin-salz der l-Hexamethoxy-diphensäure

5,11 g Hexamethoxy-diphensäure und 7,85 g Chinidin<sup>7)</sup> (2 Äquivalente) werden in 250 ccm 50-proc. wäbrigem Äthanol auf dem Wasserbad erwärmt. Beide Substanzen gehen dabei in Lösung. Beim Stehenlassen in der Kälte kristallisieren 5,14 g (40% der Gesamtmenge) Salz der l-Säure aus. Das Salz ändert nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol oder Aceton/Wasser seinen Schmp. und die Drehung nicht mehr. Es kristallisiert aus Äthanol in farblosen, flachen, prismatischen Kristallen, die wie feine Blättchen aussehen, und schmilzt bei  $198$ — $199^{\circ}$ <sup>8)</sup>. In Chloroform löst es sich schon in der Kälte, in

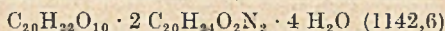
<sup>5)</sup> A. 455, 272 (1927).

<sup>6)</sup> A. 557, 112 (1947).

<sup>7)</sup> Der Firma Knoll AG und besonders Herrn Direktor Dr. K. Kraft sind wir für die freundliche Überlassung einer größeren Menge Chinidins sehr zu Dank verpflichtet.

<sup>8)</sup> Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Methanol, Äthanol, Benzol, Aceton und Dioxan in der Wärme leicht. In Tetra-  
chlorkohlenstoff und Essigester ist es schwer löslich, in Äther nahezu unlöslich  
und in Wasser unlöslich. Es kristallisiert mit 4 Molen Wasser, die auch beim  
Erhitzen i. V. auf 120° nicht vollständig abgegeben werden; bei höherer Tem-  
peratur wird die Substanz braun. Zur Analyse und Bestimmung der Drehung  
wurde die lufttrockene Substanz verwandt.



Ber. C 63,07                      H 6,83

8 OCH<sub>3</sub> 21,71    N 4,90    H<sub>2</sub>O 6,31

Gef. » 63,08<sup>9)</sup>, 62,94<sup>10)</sup>    » 7,17, 7,21    » 21,70    » 5,06    » 7,00<sup>11)</sup>

$[\alpha]_D^{20} = +112,5 \pm 2^\circ$  (abs. Methanol, c = 1).

Die Mutterlauge der 1. Kristallisation ergab beim Einengen i. V. noch eine  
geringe weitere kristallinere Abscheidung, führte aber in der Hauptmenge zu  
einem amorphen, in verd. Alkohol oder Aceton leicht löslichen Produkt, das bei  
90° zu sintern begann und bei 120° unter Blasenbildung geschmolzen war.

### b) *l*-Hexamethoxy-diphensäure

1,3 g des Salzes vom Schmp. 198—199° werden mit 20 ccm einer eiskalten,  
5-proc. Natronlauge in einer Reibschale verrieben und zur Entfernung des  
Alkaloids 5-mal mit je 10 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Darauf wird die wäßrige  
Lösung unter Eiskühlung tropfenweise mit gekühlter 20-proc. Salzsäure an-  
gesäuert. Die Diphensäure scheidet sich zunächst als weiße, klebrige Masse aus,  
die beim Reiben mit dem Glasstab leicht kristallisiert. Ausbeute 0,40 g (83%  
d. Th.). Die Säure ist sofort praktisch rein und ändert durch zweimaliges Um-  
kristallisieren weder Schmp. noch Drehung. Zum Umkristallisieren wird eine kalt  
gesättigte Lösung in abs. Äther tropfenweise (sehr langsam) mit tiefsiedendem  
Petroläther versetzt.

*l*-Hexamethoxy-diphensäure bildet farblose, derbe Prismen, die bei 161° klar  
schmelzen, bei langsamem weiterem Erhitzen zwischen 210 und 220° wieder fest  
werden und bei 240° zum zweiten Male scharf schmelzen. Die Löslichkeit der  
*l*-Säure in verschiedenen Lösungsmitteln ist in der nachstehenden Tabelle der  
Löslichkeit der *d,l*-Verbindung gegenübergestellt.

Lösungsmittel	<i>d,l</i> -Hexamethoxy- diphensäure	<i>l</i> -Hexamethoxy-diphensäure
Äther	schwer löslich	z. l. l. (15 mg/ccm bei 20°)
Wasser	schwer löslich	z. schw. lösl., geeignet z. Um- kristallisieren
Benzol	schwer löslich	l. lösl. in d. Kälte
Eisessig	l. lösl. i. d. Hitze, krist. auf Zusatz von Wasser	l. lösl. in d. Kälte
Aceton	l. lösl. i. d. Hitze	l. lösl. in d. Kälte
Dioxan	l. lösl. i. d. Hitze	l. lösl. i. d. Kälte
Äthanol	l. lösl. i. d. Hitze (mehr als 1-proc. Lösg. i. d. Hitze)	l. lösl. i. d. Kälte (mehr als 1-proc. Lösg. i. d. Kälte)

<sup>9)</sup> Unter Zusatz von V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> verbrannt, da die Subst. schwer verbrennt.

<sup>10)</sup> Unter Zusatz von PbCrO<sub>4</sub> verbrannt.

<sup>11)</sup> Nach K. Fischer, Angew. Chem. 48, 394 (1935).



Durch Umkristallisieren aus Äther/Petroläther haben wir mitunter Präparate erhalten, die sich weder im Schmp., noch in der Drehung in  $n/10$ -NaOH, noch im mikroskopischen Aussehen, noch in den Analysenwerten von der gewöhnlichen Form unterscheiden, aber in Äthanol nun schwerer löslich sind. Bei  $20^\circ$  bilden sie nur eine  $\frac{1}{2}$ -proc. Lösung in Äthanol, in der Hitze nur schwer 1-proc. Lösungen, aus denen beim Abkühlen — im Gegensatz zur leichter löslichen Form und selbst zur racemischen Säure — wieder ein Teil der Substanz auskristallisiert. Auf Animpfen mit der schwerer löslichen Form, oder bei längerem Stehen manchmal auch ohne Animpfen, kristallisiert aus alkoholischen Lösungen der leichter löslichen Form ein Teil der Substanz als schwerer lösliche Verbindung aus. Wird die in Äthanol schwerer lösliche Form aus Äther/Petroläther umkristallisiert, so kann wieder die in Alkohol leichter lösliche Form erhalten werden. Ein Löslichkeitsunterschied der beiden Formen in Äther war nicht festzustellen. Wenn es sich um 2 verschiedene Modifikationen handelt, von denen verschiedene Schmelzpunkte zu erwarten wären, muß man annehmen, daß die höher schmelzende vor Erreichen von  $161^\circ$  in die tiefer schmelzende umgewandelt wird. Dies scheint in der Tat der Fall zu sein.

Je 20 mg beider Formen wurden 15 Sek. lang in ein auf  $160^\circ$  erhitztes Glycerinbad getaucht, dann rasch auf  $20^\circ$  abgekühlt. Nun lösten sich beide Proben leicht in 2 cem Äthanol. Die Drehung der Präparate hatte sich in dieser Zeit nicht außerhalb der Fehlergrenze verändert. Eine Racemisierung war übrigens auch deshalb nicht zu erwarten gewesen, weil d- oder l-Hexamethoxy-diphensäure bei Wiederholung der Schmelzpunktsnahme, wenn man sie nur auf  $161^\circ$  erhitzt hat, noch scharf bei dieser Temperatur schmelzen. Indessen konnten wir bei der mikroskopischen Beobachtung des Erhitzens beider Formen bis zum Schmelzen keine Veränderung an den Kristallen wahrnehmen.

Zur Analyse und Drehung wurde 3 Stunden bei  $55^\circ$  und 16 mm über  $P_2O_5$  getrocknet.

$C_{20}H_{22}O_{10}$ (422,2)	Ber. C 56,89	H 5,21	6 $OCH_3$ 44,06
	Gef. » 57,15	» 5,38	» 43,86

$$[\alpha]_D^{20} = -25,7 \pm 1^\circ \text{ (abs. Äthanol, } c = 1,0\text{).}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -125,1 \pm 2^\circ \text{ (} n/10\text{-NaOH, } c = 1,0\text{).}$$

### c) d-Hexamethoxy-diphensäure

Die Darstellung der d-Hexamethoxy-diphensäure aus dem rohen, nicht gereinigten Chinidinsalz der d-Säure gelingt deshalb, weil die racemische Säure in Äther sehr viel schwerer löslich ist als die aktive, aber sie führt nicht zur völlig reinen d-Form.

220 mg des amorphen Chinidin-salzes, das beim Eindunsten der letzten Fraktion aus dem Filtrat des Chinidin-salzes der l-Säure anfiel, wurden, wie unter b) angegeben, zerlegt. Die rohe Hexamethoxy-diphensäure (110 mg) wurde mit 7 cem abs. Äther digeriert; dabei blieben 40 mg d,l-Säure vom Schmp.  $240^\circ$  ungelöst. Das Filtrat wurde mit etwa 20 cem tiefsiedendem Petroläther gefällt. Die erhaltene d-Hexamethoxy-diphensäure schmolz klar bei  $161^\circ$ , wurde zwischen  $210$  und  $220^\circ$  wieder fest und schmolz erneut scharf bei  $240^\circ$ .

$C_{20}H_{22}O_{10}$ (422,2)	Ber. C 56,89	H 5,21	6 $OCH_3$ 44,06
	Gef. » 57,12	» 5,56	» 44,11

$$[\alpha]_D^{20} = +23,8 \pm 1^\circ \text{ (abs. Äthanol, } c = 0,9\text{).}$$

## III. Trennung mittels Strychnin

Bei dieser Trennung verfahren wir anders als bei derjenigen mit Chinidin. Nachdem Vorversuche ergeben hatten, daß Hexamethoxy-diphensäure ein kristallisiertes Mono-strychninsalz liefert, setzten wir die Säure mit der halben Strychninmenge um, die zur Bildung des Mono-strychnin-salzes erforderlich gewesen wäre. Dadurch erhielten wir sofort reines Mono-strychnin-salz der l-Hexamethoxy-diphensäure. Aus der Mutterlauge kristallisierte nahezu reine d-Hexamethoxy-diphensäure aus, und schließlich wurde nach dem Einengen der Mutterlauge hiervon wieder eine strychninhaltige Fraktion gewonnen, die sowohl racemische, als auch d-Säure enthielt.

10 g Hexamethoxy-diphensäure wurden in 100 ccm abs. Äthanol in der Hitze gelöst und die heiße Lösung von 4 g Strychnin in 300 ccm abs. Äthanol zugefügt. Über Nacht schieden sich 8,4 g teils schwalbenschwanzförmige, teils prismatische Kristalle (A) ab. Nach dem Abfiltrieren bildete sich im Verlauf von 24 Stunden eine weitere Abscheidung prismatischer Kristalle (B, 2,9 g). Nach dem Einengen der Mutterlauge auf 30 ccm wurde eine dritte Kristallfraktion (C, 3,7 g) isoliert.

## a) Mono-strychnin-salz der l-Hexamethoxy-diphensäure

Selbst zweimaliges Umkristallisieren der Fraktion A aus 1000, dann 800 ccm abs. Äthanol (Ausbeute 6,3 g) veränderte weder Schmp. noch Drehung der Substanz. Das Salz bildet farblose, derbe Kristalle, die bei 165° zu sintern beginnen und bei 173° unter Blasenbildung schmelzen. Es ist löslich in Methanol, Chloroform (> 10 mg/ccm), Dioxan und Benzol, schwerer in Aceton und unlöslich in Wasser und Äther. Äthanol löst in der Hitze 1%, in der Kälte 0,1%. Das Salz kristallisiert mit 1 Mol Äthanol, welches auch bei 120° in der Pistole nicht vollständig abgegeben wird, während bei längerem Erhitzen auf 140° Zersetzung eintritt. Deshalb wurde das Salz in lufttrockenem Zustand zur Analyse und Drehung verwendet.

$C_{26}H_{22}O_{10} \cdot C_{21}H_{22}O_2N_2 \cdot C_2H_5OH$  (802.4)  
 Ber. C 64,36    H 6,23    N 3,49    6 OCH<sub>3</sub> 23,19  
 Gef. » 64,48<sup>10)</sup>    » 6,28    » 3,61    » 22,70 (Der für 1 OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 ber. Verbrauch an n/50-Thiosulfat ist abgezogen)

$$[\alpha]_D^{20} = -20,7 \pm 2^\circ \text{ (Chloroform, } c = 0,75\text{).}$$

## b) l-Hexamethoxy-diphensäure

Die Zerlegung des Strychninsalzes wurde ebenso durchgeführt wie die des Chinidinsalzes (II, b) und ergab aus 5,6 g Salz 2,8 g l-Hexamethoxy-diphensäure. Durch Ausäthern der angesäuerten, wäßrigen Lösung wurden noch weitere 50 mg erhalten. Die Säure wurde aus Äther/Petroläther umkristallisiert und zeigte in bezug auf Schmp. und Löslichkeit dasselbe Verhalten, wie die aus dem Chinidinsalz gewonnene Säure. Die Zerlegung des Strychninsalzes mit Schwefelsäure führte zum gleichen Ergebnis.

$$[\alpha]_D^{20} = -25,9 \pm 2^\circ \text{ (abs. Äthanol, } c = 0,9\text{)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -126,7 \pm 1^\circ \text{ (n/10-NaOH, } c = 0,9\text{)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -58,2 \pm 1^\circ \text{ (Eisessig, } c = 1,0\text{)}$$

## c) d-Hexamethoxy-diphensäure

Der Kristallniederschlag B, der sich in der Mutterlauge des Strychninsalzes der l-Hexamethoxy-diphensäure abgeschieden hatte (2,9 g), löste sich klar in Natronlauge und ergab mit Kaliumchromat und Schwefelsäure keine positive

Reaktion auf Strychnin<sup>12)</sup>. Trotzdem wurde die Substanz in Natronlauge gelöst und einigemal mit Chloroform ausgeschüttelt, dann bei 0° mit 20-proc. Salzsäure gefällt. Der anfangs syrupöse Niederschlag kristallisierte beim Anreiben. Die Ausbeute betrug 2,28 g Säure, die bei 161° schmolz, bei 210—220° wieder fest wurde und erneut bei 240° schmolz. Schmp. und Drehung änderten sich beim Umkristallisieren aus Äther/Petroläther nicht.

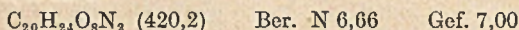
$$[\alpha]_D^{20} = +119,2 \pm 2^\circ \text{ (n/10-NaOH, } c = 1,0)$$

Das Kristallinat C (3,7 g) zeigte eine positive Reaktion auf Strychnin<sup>12)</sup>. Es wurde wie Substanz A zerlegt und gab 2,42 g rohe Hexamethoxy-diphensäure, die weniger scharf und nur teilweise bei etwa 160° schmolz, und deren Drehung erkennen ließ, daß ein Gemisch von Racemat und d-Säure vorlag.

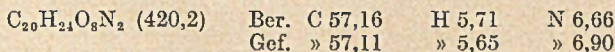
$$[\alpha]_D^{20} = +70,2 \pm 2^\circ \text{ (n/10-NaOH, } c = 0,9)$$

#### IV. Hexamethoxy-diphensäure-diamid

a) *d,l*-Verbindung. 200 mg *d,l*-Hexamethoxy-diphensäure wurden in einem Absaugröhrchen vorsichtig mit 1 cem Thionylchlorid übergossen und verkorkt 2 Stunden aufbewahrt. Darauf wurde das überschüssige Thionylchlorid i. V. vollständig abgezogen und 5 cem 30-proc. wäßriges Ammoniak zugefügt. Nach Stehen über Nacht war das Diamid kristallisiert, wurde abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen. Das Rohkristallinat schmolz bei 222°; durch Umkristallisieren aus Methanol wurde der konstante Schmp. von 225° erreicht. Das Diamid bildet farblose, derbe Kristalle, die in Wasser und Äther unlöslich, in Aceton und Benzol schwer und in Methanol, Äthanol und Chloroform etwas leichter löslich sind.



b) *l*- und *d*-Hexamethoxy-diphensäure-diamid. 200 mg der *l*-Säure wurden ebenso in das Diamid übergeführt mit dem Unterschied, daß eisgekühlte Ammoniaklösung verwendet wurde. Die Ausbeute betrug 100 mg Diamid vom Schmp. 189—190°. Das Diamid der *l*-Säure bildet aus Wasser derbe Prismen, die in Äther unlöslich, in Wasser und Chloroform, aus denen sie umkristallisiert werden können, beträchtlich löslich sind und sich in Aceton, Methanol, Äthanol und Benzol recht leicht lösen.



$$[\alpha]_D^{20} = +103,0 \pm 2^\circ \text{ (abs. Äthanol, } c = 0,8)$$

Das *Diamid der d-Säure* wurde ebenfalls dargestellt aus der unter III, c beschriebenen nicht ganz reinen *d*-Säure. Schmp. 189—190°.

$$[\alpha]_D^{20} = -102,7 \pm 2^\circ \text{ (abs. Äthanol)}$$

#### V. *d*- und *l*-Hexamethoxy-diphensäure-dimethylester

200 mg *d*-Hexamethoxy-diphensäure (Präparat III, c) wurden bei 0° in 15 cem Äther mit ätherischer Diazomethan-lösung behandelt. Nach 1 Stunde wurde i. V. zur Trockene gedampft und der Rückstand zuerst im Vakuum-Exsiccator, dann 3 Stunden bei 55° und 5 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet, wobei keine Änderung der Drehung erfolgte. — Der Ester ist ein farbloses Öl, das bis jetzt

<sup>12)</sup> E. Abderhalden, Handbuch d. biol. Arbeitsmeth. Berlin und Wien 1920, Abt. I, 9, S. 22.

nicht kristallisierte. Er löst sich leicht in Methanol, Äthanol, Aceton, Essigester und Äther und kann aus seiner Lösung in Aceton oder Essigester durch Petroläther (syrupös) gefällt werden.

$$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{10} \text{ (450,2)} \quad \text{Ber. } 8 \text{ OCH}_3 \text{ 55,11} \quad \text{Gef. 54,68}$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +37,0 \pm 2^\circ \text{ (abs. Äthanol, } c = 1,0)$$

Der Ester der l-Säure wurde ebenso dargestellt.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34,5 \pm 2^\circ \text{ (abs. Äthanol, } c = 1,5)$$

## VI. Racemisierungsversuche

a) *In siedendem Eisessig.* 127,4 mg l-Hexamethoxy-diphensäure wurden in Eisessig zu 10 ccm gelöst und die Lösung im Ölbad (130–140°) unter Rückfluß gekocht. Von Zeit zu Zeit wurde durch Eintauchen in Eis unterbrochen, eine Probe entnommen und im 1 dm-Rohr bei 20° polarimetriert. Das Reaktionsgefäß wurde dann wieder ins Ölbad getaucht und als Beginn für die Zeitrechnung der Wiederbeginn des Siedens genommen, das nach weniger als einer Minute einsetzte.

Minuten	Drehwinkel $\alpha_{\text{D}}^{20}$	Rac.-Geschw.konst. $k = 1/t \cdot \lg x_0/\alpha_t$	Mittelwert d. Rac. G. K.
0	—0,71	—	0,001 9
30	—0,62	0,001 96	
61	—0,54	0,001 95	
91	—0,48	0,001 87	
150	—0,39	0,001 73	
180	—0,34	0,001 78	
240	—0,26	0,001 82	
301	—0,18	0,001 98	

$$\text{Halbwertszeit } T_h = 1/k \cdot \lg 2 = \frac{0,30103}{0,0019} = 158,4' = 158'24''.$$

b) *In Natronlauge bei 100°.* 199,1 mg l-Hexamethoxy-diphensäure wurden in n/10-Natronlauge zu 25 ccm gelöst und die Lösung gleichmäßig auf 12 Ampullen verteilt eingeschmolzen. 6 Ampullen wurden in siedendes Wasser eingehängt. Von Zeit zu Zeit wurde eine Ampulle entnommen, rasch auf 20° abgekühlt und der Inhalt im 1 dm-Rohr bei 20° polarimetriert. Die Lösungen der beiden zuerst geöffneten Ampullen wurden wieder eingeschmolzen, erneut in das Heizbad gehängt und unter Abrechnung der Kühlzeit für weitere Versuche verwendet.

Minuten	Drehwinkel $\alpha_{\text{D}}^{20}$	Rac.-Geschw.konst. $k = 1/t \cdot \lg x_0/\alpha_t$	Mittelwert d. Rac. G. K.
0	—1,00	—	0,000 34
169	—0,87	0,000 358	
315	—0,78	0,000 343	
524	—0,66	0,000 345	
765	—0,55	0,000 339	
1022	—0,48	0,000 312	
1292	—0,38	0,000 325	
1622	—0,27	0,000 351	

$$\text{Halbwertszeit } T_h = 1/k \cdot \lg 2 = \frac{0,30103}{0,00034} = 885,4' = 14^{\text{h}}45'.$$

c) In Natronlauge bei 81°. Der Rest der Ampullen des vorigen Versuchs wurde in siedendes Benzol gehängt, dessen Siedepunkt infolge gelösten Kautschuks 81° betrug. Im übrigen wurde wie unter c) verfahren.

Minuten	Drehwinkel $\alpha_D^{20}$	Rac.-Geschw. konst. $k = 1/t \lg \alpha_0/\alpha_t$	Mittelwert d. Rac. G. K.
0	—1,00	—	
361	—0,96	0,000 049	
1192	—0,86	0,000 055	
2752	—0,70	0,000 056	
4075	—0,59	0,000 056	0,000 056
5507	—0,49	0,000 056	
6955	—0,40	0,000 057	
8308	—0,35	0,000 055	

Nach weiteren 30 Stunden im Trockenschrank bei 120° war die Drehung auf 0,00° abgefallen. Die mit Salzsäure abgeschiedene Diphensäure schmolz bei 240°.

$$\text{Halbwertszeit } T_h = 1/k \lg 2 = \frac{0,30103}{0,000056} = 5375,5' = 89^h 35'$$

Aus den Versuchen b) und c) errechnet sich der Temperaturkoeffizient der Racemisierung

$$\frac{k_t + 10}{k_t} = \frac{0,00034 \cdot 10}{0,000056 \cdot 19} = 3,20$$

und nach Arrhenius die Aktivierungswärme der Racemisierung

$$A = \frac{(\log k_2 - \log k_1) RT_1 T_2}{0,4343 (T_2 - T_1)} \text{ cal} =$$

$$= \frac{(0,53148 - 4 - 0,74819 + 5) 2 \cdot 354 \cdot 373}{0,4343 \cdot 19} = 25068 \text{ cal.}$$

d) In der Schmelze. 17,81 mg d-Hexamethoxy-diphensäure (Präparat III, c) wurden im 2cm-Meßkölbchen im Paraffinbad langsam erhitzt. Die Substanz schmolz bei 161°, erstarrte wieder bei 210° und wurde noch bis 220° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde in Äthanol zu 2 ccm gelöst und polarimetriert. Es war keine Drehung mehr festzustellen.

# Zur Chemie von Polyhalocyclohexanen und verwandten Verbindungen, XII<sup>1)</sup>: Tetrachlorcyclohexan vom Schmelzpunkt 174<sup>0</sup>

Von *Randolph Riemschneider*

(Aus dem Chemischen Institut der Freien Universität Berlin-Dahlem)

(Eingegangen am 13. Februar 1952)

Tetrachlorcyclohexan vom Schmp. 174<sup>0</sup> (I) entsteht als Hauptprodukt bei der Chlorierung von Cyclohexan (II). Obwohl I vor mehr als 40 Jahren zum ersten Male dargestellt worden ist, ist sein reaktives Verhalten bislang kaum der Gegenstand von Untersuchungen gewesen<sup>2)</sup>. *Chemische* Versuche zum Beweis der Stellung der vier Chloratome von I und seiner Konfiguration wurden auch von O. Hassel und E. W. Lund<sup>3)</sup>, die sich 1949 mit dieser Verbindung beschäftigt und ihr auf Grund *physikalisch-chemischer* Untersuchungen die Konfiguration eines 1,2,4,5-Isomeren zugeschrieben haben, nicht bekanntgegeben. Die Ergebnisse der eigenen Versuche zur Bestimmung der Konstitution und Konfiguration von I seien in vorliegender Arbeit mitgeteilt.

## I. Das reaktive Verhalten des Tetrachlorcyclohexans vom Schmp. 174<sup>0</sup> (I)

*Alkalieinwirkung.* Durch Erhitzen mit n/1-äthylalkoholischer Kalilauge am Rückfluß läßt sich I unter Abspaltung von 3 Mol HCl in Chlorbenzol<sup>4)</sup> überführen. I besitzt eine beträchtliche Stabilität gegenüber Alkalien; im Gegensatz zu dem verhältnismäßig alkali-stabilen<sup>5)</sup>  $\alpha$ -1,1,2,4,4,5-Hexachlor-cyclohexan vom Schmp. 146<sup>0</sup> (V) wird I von einer 0,2 n-alkoholischen Kalilauge bei 0<sup>0</sup> praktisch nicht angegriffen. Auch gegenüber l-Brucin in siedendem Aceton erwies sich I als völlig stabil (Dauer des Erhitzens im offenen Gefäß: 8 Stunden).

*Zinkstaubbehandlung.* Bei 8-stündigem Kochen von I mit überschüssigem Zinkstaub in Methanol blieb die Hauptmenge der Substanz unverändert; durch sorgfältige Aufarbeitung konnte aus dem

<sup>1)</sup> Mitt. XI, *Angew.* **64**, 30 (1952); Mitt. X, *Mh. Chem.* **83**, H. 1 (1952); Mitt. IV bis IX, *Z. Naturforsch.* **6b**, 48, 339, 410, 413 (1951); **7b**, 125 (1952).

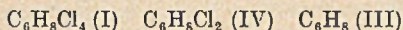
<sup>2)</sup> Eigene Versuche in Mitt. II, *Z. Naturforsch.* **5b**, 246 (1950), Mitt. X, XI<sup>1)</sup> und im 9. Beih., 1. Erg.-Bd. zur „Pharmazie“ 1949, S. 752.

<sup>3)</sup> *Acta Crystallographica* **2**, 309 (1949).

<sup>4)</sup> P. Sabatier und A. Mailhe (*Compt. rend.* **137**, 240 [1903]) haben Chlorbenzol aus I durch Erhitzen mit Alkali im Bombenrohr erhalten.

<sup>5)</sup> Mitt. III, *Z. Naturforsch.* **5b**, 307, Abb. 1 (1950).

Reaktionsprodukt in geringer Menge Dichlor-cyclohexen vom Schmp. 43—44° (IV) isoliert werden. Steigerung der Reaktionstemperatur — Verwendung von Propylalkohol statt Methanol —



führte zur Abspaltung sämtlicher 4 Chloratome aus I. Bei Verkürzung der Reaktionszeit auf 3 Stunden erhielten wir aus 50 g I und 150 g Zinkstaub in siedendem Propanol 2,5 g IV und 6 g Cyclohexadien (III). Sowohl aus III als auch aus IV konnte durch Chlorierung in Tetrachlorkohlenstoff unter Kühlung I zurück-erhalten werden. In Übereinstimmung mit diesen Versuchen ent-steht III auch bei der Zinkstaubbehandlung von IV; III wurde in diesem Falle nicht isoliert, sondern durch Bromierung zum Tetra-bromcyclohexan vom Schmp. 185° (VI) identifiziert. Mit Alkali reagiert IV unter Abspaltung von 2 Mol HCl unter Bildung von Benzol. Bromierung von IV führt zu einem Dibrom-dichlor-cyclo-hexan vom Schmp. 173° (VII), das bei Behandlung mit alkoholi-scher Kalilauge in Chlorbenzol übergeht.

*Chlorierung.* Von den weiteren Umsetzungen, die mit I angestellt wurden, sind für vorliegende Arbeit die Chlorierungsversuche von Interesse: In keinem Falle konnte in einem Chlorierungs-produkt  $\alpha$ -1,1,2,4,4,5-Hexachlor-cyclohexan der Konfiguration 1ep2e4ep5e V nachgewiesen oder daraus abgetrennt werden<sup>6)</sup>. Bei intensiver Chlorierung von I entsteht u. a. das bei 95° schmel-zende 1,1,2,2,3,4,4,5,6-Enneachlor-cyclohexan der Konfiguration 1ep2cp3e4ep5e6e VIII (das wir auch durch Chlorierung von II, V, 1,1,2,3,4,4,5,6-Oktachlor-cyclohexan der Konfiguration 1ep2e-3e4ep5e6e IX, p-Dichlorbenzol und 1,2,4-Trichlor-benzol erhalten haben<sup>1)</sup>). Daß nur VIII, nicht aber auch das bei 260° schmelzende schwerlösliche IX aus den Chlorierungsprodukten von I abgetrennt werden kann, ist ein indirekter Beweis dafür, daß V bei der Chlo-rierung von I nicht gebildet wird.

## II. Die Konstitution des Tetrachlorcyclohexans vom Schmp. 174° (I)

Auf Grund der Tatsache, daß bei der Einwirkung von Alkali auf I Chlorbenzol entsteht, läßt sich — wenn keine Umlagerung stattgefunden hat — die Zahl der theoretisch möglichen stellungs-isomeren Tetrachlorcyclohexane von 12 auf 7 reduzieren (Tab. 1, Nr. 1—7). Bestätigt und weiter eingeschränkt wird die Zahl der zunächst für I in Betracht zu ziehenden Stellungsisomeren dadurch,

<sup>6)</sup> l. c. Fußnote 2 und unveröffentlichte Versuche. — Konfigurationsbestim-mung von V, Z. Naturforsch. 6b, 48, 339 (1951).

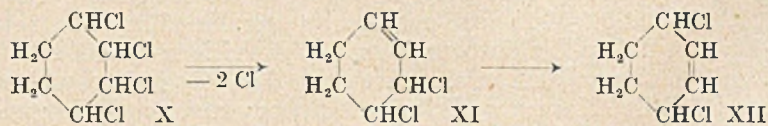
daß I beim Erhitzen mit Zinkstaub unter Cl-Abspaltung reagiert und daß unter den geeigneten Bedingungen sämtliche vier Cl-Atome aus I abgespalten werden können. Alle Tetrachlorcyclohexane mit  $\text{CCl}_2$ -Gruppen sowie die 1,2,3,5-Isomeren scheiden damit aus (Tab. 1, Nr. 3–12), da nur

Tab. 1. Die theoretisch möglichen stellungsisomeren Tetrachlor-cyclohexane\*)

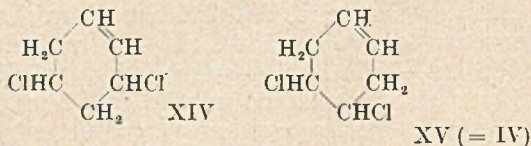
Nr.	Cl in Stellung
1	1. 2. 4. 5
2	1. 2. 3. 4
3	1. 2. 3. 5
4	1. 1. 2. 4
5	1. 1. 2. 5
6	1. 1. 3. 4
7	1. 1. 3. 5
8	1. 1. 2. 3
9	1. 1. 2. 6
10	1. 1. 2. 2
11	1. 1. 3. 3
12	1. 1. 4. 4

aus (Tab. 1, Nr. 3–12), da nur 1,2,4,5- und 1,2,3,4-Tetrachlorcyclohexane bei der Zinkstaubbehandlung in Kohlenwasserstoffe (Cyclohexadiene) übergehen können. Da die aus I erhaltenen III und IV bei der Chlorierung weitgehend I zurückbilden, kommt die Möglichkeit einer Umlagerung bei der Zinkstaubbehandlung kaum in Betracht. IV ist Zwischenprodukt bei der Bildung von III aus I, da III auch aus IV entsteht. Dieses Ergebnis spricht bereits gegen die Identität von I mit einem der 1,2,3,4-Isomeren: Ein 1,2,3,4-Tetrachlor-cyclohexan (X) geeigneter Konfiguration könnte — in

Analogie zu den entsprechenden Bromverbindungen — mit Zinkstaub zunächst unter Bildung von 3,4-Dichlor-cyclohexen-(1) (XI) reagieren, das sich unter den gewählten Versuchsbedingungen zum stabilen 3,6-Dichlor-cyclohexen-(1) (XII) isomerisiert; aus XII



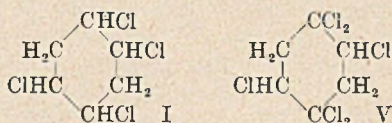
ließe sich dann durch Chlorierung nicht vorwiegend oder ausschließlich das ursprüngliche Tetrachlorcyclohexan-Stereoisomere zurück-erhalten, wie es für IV beobachtet worden ist. Die sichere Ent-scheidung der Frage, ob sich die Chloratome in I in 1,2,3,4- oder 1,2,4,5-Stellung befinden, war auf Grund des Verhaltens von IV



\*) Von den unter Nr. 1 bis 9 aufgeführten Tetrachlorcyclohexanen sind je vier und mehr Stereoisomere möglich. Über die Konfigurationen der 1,2,4,5-Reihe vgl. Tab. 2 und 3.



gegenüber Alkali möglich. Nur die Dichlor-cyclohexene der Konstitutionen XII, XIV und XV könnten bei der Alkalibehandlung wie IV unter Bildung von Benzol reagieren. Von diesen scheidet das Isomere XIV von vornherein aus, da ja bereits das Verhalten von I gegenüber Zink die Identität von I mit einem (XIV-entsprechenden) 1,2,3,5-Tetrachlor-cyclohexan-Isomeren unmöglich machte. XII kommt ebenfalls nicht in Frage, da ein Dichlorcyclohexen dieser Konstitution — im Gegensatz zu IV — bei der Zinkstaubbehandlung nicht in einen Kohlenwasserstoff übergehen könnte. Auch die oben bereits erwähnte Rückbildung von I bei der Addition von Chlor an IV spricht gegen die Konstitution XII und damit gegen das



Vorliegen eines 1,2,3,4-Tetrachlor-cyclohexans. IV kann demnach nur mit dem 4,5-Dichlor-cyclohexen-(1) der Formel XV identisch sein, die Chloratome von I befinden sich in 1,2,4,5-Stellung. Das durch Bromierung von IV (= XV) hergestellte VII ist ein 1,2-Dibrom-4,5-dichlor-cyclohexan. Für die Zugehörigkeit von I zur Reihe der 1,2,4,5-Tetrachlor-cyclohexane spricht ferner die Tatsache, daß auch V, das ebenfalls gut aus Chlorierungsprodukten von Cyclohexan abgetrennt werden kann, ein 1,2,4,5-Chlor-Substitutionsprodukt ist. Die Bildung von 1,2,4,5-Verbindungen scheint bei der Halogenierung von Cyclohexan bevorzugt zu sein. Wir prüfen z. Z., ob sich Monosubstitutionsprodukte von Cyclohexan, z. B. Chlorcyclohexan, Cyclohexanol, analog verhalten.

Bei dem aus I (und IV) hergestellten Kohlenwasserstoff III handelt es sich auf Grund dieser Ergebnisse sowie der Tatsache, daß III wieder in I verwandelt werden kann, vorwiegend oder ausschließlich um Cyclohexadien-(1,4) (III). Die leichte und quantitative Umwandelbarkeit von III in VI spricht ebenfalls dafür und liefert gleichzeitig einen weiteren Beweis für die 1,2,4,5-Stellung der Bromatome in VI; bei der Herstellung von VI aus III beobachteten wir keine Nebenprodukte. Um die Identität von III mit Cyclohexadien-(1,4) weiter zu sichern, haben wir Cyclohexadien-(1,3) (XVI) hergestellt und das Verhalten dieses Isomeren gegenüber Chlor und Brom untersucht: I entsteht bei der Chlorierung von XVI nicht, bei der Bromierung erhielten wir Tetrabrom-cyclohexan vom Schmp. 141° (XVII), das sich erst nach einigem Stehen im Eisschrank aus der Tetrachlorkohlenstofflösung abscheidet, während VI auf Zugabe von Brom zur III-Lösung sofort kristallin ausfiel. Über weitere durch Halogenierung von XVI erhaltene Produkte wird später berichtet werden.

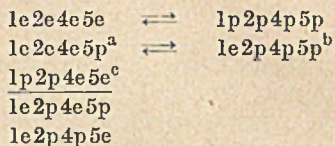
Die zur Konfigurationsbestimmung von XVII durchgeführte Weiterbromierung von XVII zum  $\beta$ -1,2,3,4,5,6-Hexabrom-cyclohexan der Konfiguration 1e2e3e4e5e6e (XIX) wird später (S. 103) kurz diskutiert.

### III. Die Konfiguration des 1,2,4,5-Tetrachlor-cyclohexans vom Schmp. 174° (I)

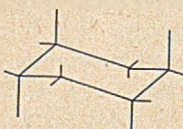
Nach der Theorie sind 10 Konfigurationen der 1,2,4,5-Tetrachlor-cyclohexane möglich (sieben und drei Spiegelbilder). Von diesen haben wir für I die in Tab. 2 links aufgeführten fünf (stabilen) Formen zu diskutieren:

Tab. 2.

Die theoretisch möglichen Konfigurationen der 1.2.4.5-Tetrachlor-cyclohexane<sup>d)</sup>



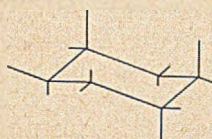
1e 2e 4e 5e



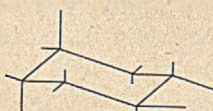
1p 2p 4p 5p



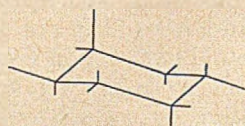
1e 2e 4e 5p\*



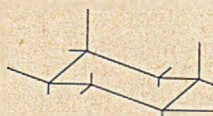
1e 2p 4p 5p\*



1p 2p 4e 5e\* = I



1e 2p 4e 5p



1e 2p 4p 5e

<sup>a</sup> Spiegelbild dazu 1c2p4e5e; <sup>b</sup> Spiegelbild dazu 1p2p4e5p; <sup>c</sup> Spiegelbild dazu 1e2e4p5p.

<sup>d)</sup> Die räumlichen Modelle der 7 Formen sind nachstehend wiedergegeben. Die mit einem Sternchen (\*) versehenen Konfigurationen besitzen keine Symmetrieebene.

Die Konfigurationen 1e2e4e5e, 1e2p4e5p und 1e2p4p5e können ausgeschlossen werden, da bei der Zinkstaubbehandlung von I 4,5-Dichlor-cyclohexan-(1) (XV)<sup>7)</sup> entsteht, verschiedene Reaktionsfähigkeit der beiden CHCl—CHCl-Gruppen jedoch nur dann begünstigt ist, wenn die Chloratome in 1,2-Stellung eine andere Konfiguration besitzen als in 4,5-Stellung<sup>7)</sup>. Zwischen Konfiguration 1p2p4e5e und 1e2e4e5p kann auf Grund der Zinkstaubeinwirkung nicht entschieden werden, bevor unsere quantitativen Untersuchungen über die Reaktionsfähigkeit von Chloratompaairen in ee-, pp- bzw. ep-Stellung gegenüber Zink und anderen Metallen abgeschlossen sind. Gegen die Konfiguration 1e2e4e5p (sowie die bereits ausgeschlossenen 1e2e4e5e und 1e2p4e5p) läßt sich die Beobachtung anführen, daß I bei der Chlorierung weder in  $\alpha$ -1,1,2,4,4,5-Hexachlor-cyclohexan der Konfiguration 1ep2e4ep5e (V) noch in 1,1,2,3,4,4,5,6-Oktachlor-cyclohexan der Konfiguration 1ep2e3e4ep5e6e (IX) übergeht, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß I-Isomere der genannten Konfigurationen nicht unbedingt bei der Chlorierung in V oder IX übergehen müssen. Von den beiden I-Isomeren, die durch Chloreinwirkung keinesfalls in V oder IX übergeführt werden können, hatten wir auf Grund des Verhaltens von I gegenüber Zinkstaub die 1e2p4p5e-Form bereits ausgeschlossen, während sich gegen 1p2p4e5e kein Einwand erheben läßt. Weiter gestützt wird das Vorliegen der 1p2p4e5e-Konfiguration durch das Ergebnis der intensiven Chlorierung von I, wobei 1,1,2,2,3,4,4,5,6-Enneachlor-cyclohexan der Konfiguration 1ep2ep3e4ep5e6e (VIII), nicht aber, wie bereits erwähnt, das hochschmelzende 1,1,2,3,4,4,5,6-Oktachlor-cyclohexan der Konfiguration 1ep2e3e4ep5e6e (IX) mitentsteht. Dieser Versuch ist gleichzeitig ein indirekter Beweis für die Abwesenheit von V in I-Chlorierungsprodukten. Sämtliche Überlegungen und Versuche sprechen ausschließlich für die 1p2p4e5e-Konfiguration von I = *d,l*- $\alpha$ -1,2,4,5-Tetrachlor-cyclohexan der Konfiguration 1p2p4e5e [Spiegelbild: 1e2e4p5p (Tab. 2)]. Eine Spaltung des I-Racemates durch Einwirkung von l-Brucin in siedendem Aceton oder Dioxan selbst in hohen Konzentrationen ist wegen der außerordentlichen Alkalistabilität von I nicht möglich (vgl. Abschnitt I; entsprechende Versuche mit I und Brucin oder anderen Basen im Einschlußrohr sind im Gange). Dagegen lieferte das aus I über III hergestellte Bromanaloge von I, das 1,2,4,5-Tetrabrom-cyclohexan vom Schmp. 185° (VI), bei Behandlung mit akt. Base unter geeigneten Bedingungen ein optisch aktives Reaktionsprodukt. Dieser Versuch stellt eine weitere Bestätigung für die 1p2p4e5e-Konfiguration von I dar, da die stabile, ebenfalls racemische 1e2e4e5p-Konfiguration

<sup>7)</sup> Vgl. Mitt. X, Partielle Halogenabspaltung, Mh. Chem. 83, H. 1 (1952).

(Tab. 2) für I (und VI) bereits auf Grund der Ergebnisse der Zinkstaubbehandlung und Chlorierung nicht mehr in Betracht kommt. VI ist also das d,l- $\alpha$ -1,2,4,5-Tetrabrom-cyclohexan.

Mit der Prüfung der Frage, ob Stereoisomere anderer Hexachlorcyclohexan-Reihen oder V-Isomere bei (milder) Chlorierung von I entstehen, beschäftigen wir uns seit 1948<sup>1,2,8</sup>). In Betracht kommen theoretisch außer 1,1,2,4,4,5-Isomeren: 1,2,3,4,5,6-, 1,1,2,2,4,5-, 1,1,3,3,4,6-, 1,1,2,3,4,5-, 1,1,2,3,5,6- bzw. 1,1,2,3,4,6-Hexachlor-cyclohexane bestimmter Konfigurationen. Die mit der 1p2p4e5e-Struktur von I in Übereinstimmung stehende Bildung von  $\alpha$ -1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexan der Konfiguration 1p2p3e4e5e6e (XVIII) oder dem XVIII entsprechenden 1,1,2,2,3,4,5,6-Oktachlor-cyclohexan der Konfiguration 1ep2ep3e4e5e6e (XX) beobachteten wir bisher weder bei der Chlorierung von I unter milden oder starken Bedingungen noch bei Chlorierungen von Cyclohexan, bei denen ausfallendes I nicht abgetrennt worden ist<sup>8</sup>). Bei den zuletzt genannten Versuchen wären XVIII (und XX) wegen der großen Menge I, die weiterchloriert wurde, wohl kaum zu übersehen gewesen. Weitere Versuche in dieser Richtung halten wir jedoch für notwendig.

Die HCl-Abspaltung unter dem Einfluß von Alkali läßt sich ebenfalls zur Konfigurationsbestimmung von I heranziehen. Wichtig ist die Tatsache, daß I gegenüber Alkali stabiler als V ist. Eine ausführliche Diskussion dieser Frage wird in anderem Zusammenhang erfolgen (*cis*- und *trans*-Abspaltung von HCl).

Die in vorliegender Arbeit über die Konfiguration von I (und VI) mitgeteilten Ergebnisse unserer chemischen Versuche stehen im Einklang mit physikalisch-chemischen Messungen von E. Hetland, O. Hassel und E. W. Lund<sup>9</sup>).

### Beschreibung der Versuche<sup>10</sup>

#### Gewinnung des Tetrachlorcyclohexans vom Schmp. 174° (I) aus Cyclohexan (II)<sup>11</sup>.

In einem 2-l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler (CaCl<sub>2</sub>- und Gasableitungsrohr), weitem Einleitungsrohr und Thermometer wurden 1150 g (benzolfreies) Cyclohexan bei 5 bis 10° unter Belichtung mit 200-Watt-Lampen chloriert, wobei das Reaktionsgefäß von außen mit Eis gekühlt wurde. Die Geschwindigkeit des trockenen Chlorstroms betrug etwa 2—3 Bl./Sek. Die erste Kristallabscheidung wurde nach 233 Stunden beobachtet, als das Gewicht des Chlorierungsproduktes 2580 g betrug. Nach weiterer 5-stündiger Chlorierung und Stehen

<sup>8</sup>) 9. Beih., 1. Erg.-Bd. zur „Pharmazie“ 1949, S. 752.

<sup>9</sup>) Acta chem. Scand. 2, 678 und 3, 203 (1949).

<sup>10</sup>) Vers. 1—14 in Mitt. III und V, Z. Naturforschg. 5b, 307 (1950); 6b, 410 (1951). Vers. 15—17 (dort als 1—3 bezeichnet) in Mitt. VII, Z. Naturforschg. 6b, 413 (1951). — Vers. 18—23 in vorliegender Arbeit.

<sup>11</sup>) Vgl. auch Mitt. II, Z. Naturforschg. 5b, 246 (1950), Versuchsteil.

über Nacht wurde abgesaugt: 24 g I-Rohprodukt. Zur Gewinnung einer möglichst großen Menge von I chlorierten wir dann täglich 4—6 Stunden unter den angegebenen Bedingungen und filtrierten jeweils nach dem Stehen über Nacht das ausgefallene Rohprodukt ab, wobei in insgesamt 316 Stunden 512 g gewonnen werden konnten.

nach 233 Stunden	0 g I-Rohprodukt	nach 284 Stunden	384 g I-Rohprodukt
238	24	289	417
244	75	294	441
249	115	300	479
254	157	305	495
260	210	311	506
265	248	316	512
271	296	321	512
275	324	326	512
280	360		

Das Rohprodukt wurde mit ungefähr dem gleichen Volumen Methanol aufgeschlämmt und nach einiger Zeit abgesaugt. Durch Umkristallisation aus Methanol erhielten wir 290 g I vom Schmp. 174°. Tetrachlorkohlenstoff hat sich zum Umkristallisieren von I ebenfalls als geeignet erwiesen.

Über die Weiterbearbeitung der Mutterlauge wurde bereits in Mitt. XI<sup>1)</sup> berichtet (Tetrachlorcyclohexan vom Schmp. 110—111°).

Durch Erhöhung der Chlorierungsgeschwindigkeit unter intensiver Kühlung konnten wir in Parallelversuchen die Zeit bis zum Beginn der ersten Kristallabscheidung auf 130 Stunden herabsetzen. Die Abscheidung des I-Rohproduktes war nach insgesamt 220 Stunden beendet. Die tägliche Chlorierungsdauer betrug ebenfalls 5 Stunden.

#### Einwirkung von Alkali auf Tetrachlorcyclohexan vom Schmp. 174° (I)

In einem 100 ccm Rundkolben wurden ca. 100 mg I in 20 ccm n/1-äthylalkoholischer Kalilauge<sup>12)</sup> (f = 0,830) zwei Stunden am Rückfluß erhitzt, nach dem Erkalten mit Wasser versetzt und mit 0,5 n-HCl unter Verwendung von Methylrot als Indikator titriert.

Die Ergebnisse von drei Bestimmungen zeigt die folgende Zusammenstellung:

I mg	ccm 0,5n-HCl	mg HCl abgespalten		Anz. der Mole HCl
		ber.	gef.	
104,0	27,8	51,3	51,7	3,0
116,5	27,6	57,6	55,8	2,9
101,0	27,9	49,8	49,9	3,0

#### Einwirkung von Zinkstaub auf Tetrachlorcyclohexan vom Schmp. 174° (I)

a) in Methanol. 15 g I und 35 g Zinkstaub wurden in 100 ccm Methanol 8 Stunden rückfließend erhitzt und noch heiß von überschüssigem Zinkstaub abfiltriert. Der nach reichlichem Wasserzusatz zum Filtrat ausgefallene und abgesaugte Niederschlag wurde zur Befreiung von Zinksalzen in Eisessig gelöst und durch Zugabe von viel Wasser wieder ausgefällt. Durch Umkristallisieren aus Heptan erhielten wir 10,5 g I zurück. Beim Abdunsten der Heptan-Mutterlauge

<sup>12)</sup> In Mitt. III, Z. Naturforschg. 5b, 309 (1950) ist ein ähnlicher Versuch beschrieben worden (Vers. 1). Statt 20 ccm muß es dort auf Zeile 19 2,0 ccm heißen.

hinterblieben 0,7 g Kristalle vom Schmp. 40°, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 43—44° schmolzen. Es handelte sich um 4,5-Dichlor-cyclohexen-(1) (IV).

$C_6H_8Cl_2$ (151)	Ber. C 47,7	H 5,30	Cl 47,0
	Gef. » 47,6	» 4,84	» 46,7

b) in *Propanol*. 50 g I und 150 g Zinkstaub wurden in 200 ccm Propanol vom Sdp. 97° 3 Stunden rückfließend erhitzt und noch heiß abfiltriert. Beim Verdünnen des Filtrats mit viel Wasser schied sich ein gelbes Öl ab, das nach Trocknen mit  $CaCl_2$  destilliert wurde. Zwischen 75 und 90° gingen ~ 50 g Öl über, das sich durch erneutes Waschen mit Wasser von restlichem Propanol befreien ließ. Bei Rektifikation erhielten wir 6 g Cyclohexadien vom Sdp. 80—85°. Der nach einiger Zeit erstarrte Destillationsrückstand schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 43—44°: 2,5 g IV. Mischschmp. mit dem unter a) erhaltenen IV 42—43°.

c) in *Isoamylalkohol*. Aus dem durch 3-stündiges Erhitzen von 5 g I, 15 g Zinkstaub und 50 ccm Isoamylalkohol vom Sdp. 128—132° erhaltenen Reaktionsprodukt konnten nach Filtrieren und Abdestillieren des Alkohols i. V. usw. keine definierten Verbindungen isoliert werden.

Nähere Angaben über die Methode der Behandlung von Halogenverbindungen mit Zink, Cadmium oder anderen Metallen in Alkoholen und anderen Lösungsmitteln werden an anderer Stelle gemacht werden. Anwendung eines Rührers, Verwendung möglichst wasserfreier Alkohole geeigneten Siedepunktes haben sich in vielen Fällen als vorteilhaft erwiesen. — Auch in Wasser können derartige Umsetzungen durchgeführt werden. Für quantitative Untersuchungen bietet das Arbeiten in Wasser gewisse Vorteile. Vgl. in diesem Zusammenhang die von uns beschriebene quantitative Bestimmung von 1,1,2,3,4,5,6-Heptachlor- neben 1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexanen auf refraktometrischer Grundlage [Mitt. X<sup>1</sup>) und XIV, Anz. Schädlingskunde 25 (1952)].

#### Halogenierung des 4,5-Dichlor-cyclohexens-(1) (IV)

a) *Chlorierung*. 0,3 g IV wurden in 3 ccm  $CCl_4$  gelöst und bei starkem Sonnenlicht mit einigen Tropfen einer gesättigten Lösung von Chlor in  $CCl_4$  versetzt. Nachdem zu der nach wenigen Minuten entfärbten Reaktionslösung nochmals einige Tropfen der Chlorlösung gegeben worden waren, schieden sich Kristalle ab. Der nach Abdunsten von  $CCl_4$  verbleibende Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert: 0,4 g I vom Schmp. 174°. Mischschmp. mit dem aus Cyclohexan hergestellten I 174°. Nebenprodukte konnten aus der Mutterlauge nicht isoliert werden.

b) *Bromierung*. Zu 0,1 g IV in 3 ccm Eisessig wurden bei Zimmertemperatur 0,11 g Brom in 2 ccm Eisessig gegeben. Unter sofortiger Entfärbung schieden sich weiße Kristalle aus. Das nach Wasserzusatz abgeaugte und aus Alkohol umkristallisierte 1,2-Dibrom-4,5-dichlor-cyclohexan schmolz bei 172—173° (VII).

$C_6H_8Cl_2Br_2$ (311)	Ber. C 23,1	H 2,57
	Gef. » 23,3	» 2,98

Nebenprodukte konnten nicht festgestellt werden.

#### Halogenierung von Cyclohexadien-(1,4) (III)

a) *Chlorierung*. Zu 3 g III in 30 ccm  $CCl_4$  wurde unter Eiskühlung tropfenweise eine gesättigte Lösung von Chlor in  $CCl_4$  gegeben, bis Chlor im Überschuß vorhanden war. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert: 5 g I vom Schmp. 174°. Mischschmp. mit den früher hergestellten Präparaten 174°. Beim Abdampfen der Mutterlauge blieben 1,5 g eines gelben Öles zurück.

b) *Bromierung*. Zu 3 g III in 30 ccm  $\text{CCl}_4$  wurde unter Eiskühlung tropfenweise eine Lösung von Brom in  $\text{CCl}_4$  gegeben. Es trat sofortige Entfärbung und Kristallabscheidung ein. Durch Abfiltrieren und Umkristallisieren aus  $\text{CCl}_4$  erhielten wir 10 g 1,2,4,5-Tetrabromcyclohexan vom Schmp.  $185^\circ$  (VI).

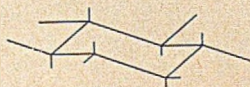
$\text{C}_6\text{H}_8\text{Br}_4$ (400)	Ber. C 18,0	H 2,00	Br 80,0
	Gef. » 18,3	» 2,53	» 80,0

Nebenprodukte konnten nicht gewonnen werden.

#### Bromierung von Cyclohexadien-(1,3) (XVI)

4 g XVI in 30 ccm  $\text{CCl}_4$  wurden unter Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 16 g Brom in 50 ccm  $\text{CCl}_4$  versetzt. Anfangs trat sofortige Entfärbung auf; nachdem jedoch etwa die Hälfte der Bromlösung hinzugefügt war, blieb die Bromfärbung bestehen. Erst beim Stehen über Nacht hatten sich aus der Lösung Kristalle abgeschieden, die nach Umkristallisieren aus Alkohol bei  $141^\circ$  schmolzen: 1,2,3,4-Tetrabrom-cyclohexan (XVII). Beim Abdestillieren des Tetrachlorkohlenstoffs hinterblieb ein dunkelrotes Öl, aus dem Isomere isoliert werden konnten.

**Konfigurationsbeweis für XVII:** Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Konfigurationsbestimmung von Tetrahalocyclohexanen haben wir XVII weiterbromiert. Aus einem unter geeigneten Bedingungen hergestellten XVII-Bromierungsprodukt konnten wir u. a.  $\beta$ -1,2,3,4,5,6-Hexabrom-cyclohexan vom Schmp.  $254^\circ$  (XIX) isolieren. Da XVII in 1,2,3,4-Stellung bromsubstituiert ist und das aus XVII hergestellte XIX die Konfiguration 1e2e3e4e5e6e besitzt, kann XVII nur die 1e2e3e4e-Konfiguration zukommen. Durch umfangreiche physikalisch-chemische Untersuchungen über die Kristallstruktur von XVII ist E. W. Lund<sup>13)</sup> zum gleichen Ergebnis gelangt.



XVII



XIX

#### Einwirkung von Alkali auf 4,5-Dichlor-cyclohexen-(1) (IV)

0,2 g IV (= XV) in 3 ccm n/1-methylalkohol. Natronlauge wurden eine Stunde rückfließend erhitzt. Im Reaktionsprodukt konnte mit dem Marquisschen Reagenz in üblicher Weise Benzol nachgewiesen werden.

Herrn cand. chem. H. Drescher sei für die Durchführung der Versuche, der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft für die Förderung der vorliegenden Arbeit bestens gedankt.

<sup>13)</sup> Acta chem. Scand. 4, 1109 (1950).

## Über Peptid-Synthesen. 6. Mitteilung\*)

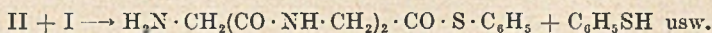
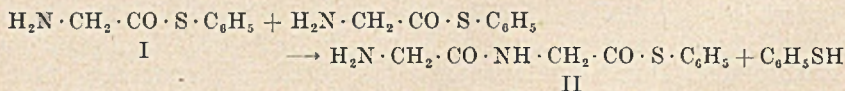
## Die Darstellung einiger Aminoacyl-thiophenole und ihre Umsetzung mit Aminen und Aminosäuren

Von Theodor Wieland und Werner Schäfer\*\*)

(Aus dem organisch-chemischen Institut der Universität Mainz)

(Eingegangen am 20. Februar 1952)

S-acylierte Thiophenole haben die Fähigkeit, ihren Acylrest in alkalischem Medium auf Aminogruppen zu übertragen<sup>1)</sup>. Setzt man z. B. aus dem S-Glycylthiophenol-hydrochlorid (I) in wäßriger Lösung durch Zugabe von Alkali die Base in Freiheit, so reagiert die energiereich gebundene Aminosäure bei Zimmertemperatur mit der Aminogruppe einer zweiten Molekel zu Glycyl-glycyl-thiophenol (II), das mit einer weiteren Molekel des Monomeren Triglycyl-thiophenol bildet. In analoger Weise führt die Reaktion zum Tetra- und Pentaglycinderivat usw. Da neben dieser Polypeptidsynthese die alkalische Hydrolyse der Thioester abläuft, findet man im Papierchromatogramm die freien Peptide und die Synthese kommt bei einer Kettenlänge von etwa 6–7 Glycinresten zum Stillstand.



In Gegenwart eines Überschusses an einer zweiten Aminosäure, z. B. *Valin*, haben wir beim Ansetzen in wäßrig-alkalischer Lösung s. Zt. die Bildung von *Glycylvalin* und *Diglycylvalin* papierchromatographisch feststellen können<sup>2)</sup>.

Das zu diesen Kondensationen verwendete S-Glycylthiophenol-hydrochlorid (I) war in der Literatur noch nicht beschrieben. Es ist von uns durch Umsetzung von Glycinchlorid-chlorhydrat mit Thiophenol, die beim Erwärmen der vereinigten Komponenten unter kräftiger HCl-Entwicklung vor sich geht, gewonnen worden. Die anfänglichen Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung der Ansätze, die später leicht gemeistert werden konnten, veranlaßten uns, zwischen- durch andere Darstellungsweisen für I zu versuchen. So wurde

\*) 5. Mitt. s. Fußnote 1.

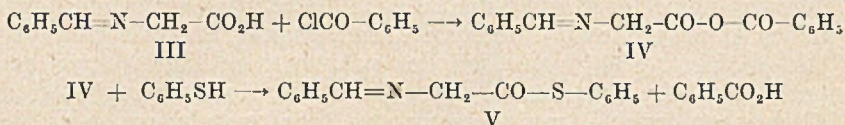
\*\*) Teil der Dissertation von W. Schäfer, Mainz 1952.

1) A. 573, 99 (1951).

2) Angew. Chem. 63, 146 (1951).



N-Benzalglycin-Kalium (III) mit Benzoylchlorid zum unsymmetrischen Anhydrid (IV) umgesetzt, das dann mit Thiophenol erwartungsgemäß zum Thiophenylester (V) reagierte:



Die vorauszusehende leichte Verseifbarkeit dieses Produkts mit wäßriger Säure bestätigte sich zwar durch baldiges Auftreten eines starken Benzaldehydgeruchs, doch lieferte der Ansatz nicht die kristallisierte Verbindung I. Auch die Umsetzung von I mit Phenylmercapto-carbonylchlorid,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{SCOCl}$ , die zu einem Produkt hätte führen können, das durch  $\text{CO}_2$ -Verlust und Hydrolyse in I übergehen sollte, zeitigte nicht das erwünschte Ergebnis. Deshalb wandten wir uns schließlich wieder der ursprünglich studierten, einfachsten Darstellungsweise zu und kamen dann überraschend schnell zum Erfolg. Es zeigte sich nämlich, daß man darauf achten muß, daß ganz frisch bereitetes Glycinchlorid-chlorhydrat zur Verwendung kommt. Dann verläuft die Reaktion glatt bei  $70^\circ$  in kurzer Zeit ohne Bildung von Nebenprodukten. Das danach mit Äther ausgefallte Salz wird in wenig Wasser aufgelöst und mit wenig konz. Salzsäure versetzt im Eisschrank aufbewahrt. Nach einigen Stunden kristallisiert das Glycylthiophenol-hydrochlorid in großen glitzernden Schuppen, die nach dem Trocknen unverändert haltbar sind. Nach demselben Rezept haben wir auch S-Valyl-, S-Leucyl und S-Methionyl-thiophenol-HCl dargestellt und in kristallisierter Form mit guter Ausbeute isoliert.

Wie das Glycinderivat, so geben auch diese Aminoacyl-thiophenole in wäßrig-alkalischer Lösung bei Zimmertemperatur in kurzer Zeit Peptide. Für die papierchromatographische Trennung der aus Valin und Leucin bestehenden haben wir bisher noch kein ganz befriedigendes Lösungsmittel gefunden. Auch das von Brenner und Mitarb.<sup>3)</sup> empfohlene Collidin, das sich bei den von uns erhaltenen Methioninpeptiden ebenfalls gut bewährt hat, trennt die Peptide des Valins und Leucins nur unvollständig. Deshalb ist uns die Abzählung dieser Produkte bisher nicht mit Sicherheit gelungen. Brachte man die Thiophenylester von Valin, Leucin oder Methionin in wäßrig-alkalischer Lösung mit anderen Aminosäuren zusammen, so konnte mit Sicherheit die Bildung mehrerer gemischter Peptide nachgewiesen werden. So traten im Papierchromatogramm des Ansatzes von S-Leucylthiophenol und Glycin mit großer Deutlichkeit die ninhydrin-positiven Flecken von mindestens drei

<sup>3)</sup> Helv. 33, 568 (1950).

Leucylglycin-peptiden, wahrscheinlich Mono-, Di- und Trileucylglycin neben den weitergewanderten Oligoleucinen hervor.

Die Konkurrenz von Peptid-kondensation und Verseifung der aktiven Thioestergruppierung, die zu einer papierchromatographisch kaum mehr zu differenzierenden Mannigfaltigkeit von Produkten führt, steht natürlich der präparativen Anwendung des neuen Reaktionstyps im Wege. Wenn die Auftrennung solcher Mischungen durch Chromatographie an Zellulosepulver auch Erfolg verspricht, so schien es doch wünschenswert, bestimmte niedere Peptide als Hauptprodukte zu erzeugen. Ein Weg dazu zeigte sich in der Veränderung der Reaktionsbedingungen. Läßt man nämlich die wäßrige Lösung des Aminoacyl-thiophenol-hydrochlorids zu einer 80° warmen, mit einem Äquivalent einer tertiären organischen Base wie N-Äthylpiperidin versetzten wäßrigen Aminosäurelösung zutropfen, so wird die aktivierte Aminosäure zum großen Teil von der vorgelegten Aminosäure abgefangen und es resultiert zu etwa 50% das entsprechende Dipeptid. Daneben entstehen in kleinerer Menge die niederen homologen Peptide aus dem verwendeten Thiophenylester und sein Verseifungsprodukt, die zugrunde liegende Aminosäure. Da durch diese Nebenreaktionen ein Teil der aktivierten Aminosäure der erwünschten Reaktion entzogen wird, bleibt natürlich ein Rest der zweiten Aminosäure unumgesetzt. Wir haben papierchromatographisch die Bildung von *Glycylserin* und *Glycylmethionin*, *Methionylglycin*, *Methionylserin*, *Methionylhistidin* und *Methionylasparaginsäure* nach dieser Methode festgestellt. Auch Dipeptide lassen sich mit Aminoacyl-thiophenolen zu Tripeptiden umsetzen (*Methionylalanylglycin*). Dieses Tripeptid haben wir mikropräparativ aus einem Papierchromatogramm isoliert und durch Hydrolyse mit Salzsäure in die drei erwarteten Aminosäuren zerlegt. Die  $R_f$ -Werte der genannten Peptide in einigen Lösungsmitteln sind im Versuchsteil angegeben. Durch Umsetzung des Alkalisalzes einer Aminosäure mit einem Aminoacyl-thiophenol-hydrochlorid in warmer, absolut *methanolischer* Lösung in Gegenwart von 1 Mol einer tert. organischen Base, bildet sich das Dipeptid ebenfalls mit guter Ausbeute. Größere Ansätze dieser Art werden z. Zt. von uns chromatographisch aufgearbeitet, worüber später berichtet werden soll.

Selbstverständlich wurde auch untersucht, zu welchen Produkten die simultane Reaktion von zwei oder drei verschiedenen Aminoacyl-thiophenolen unter den schonenden Bedingungen der Kondensation in wäßriger Lösung führt. Dazu ließen wir Glycyl-, Leucyl- und Methionyl-thiophenol-hydrochlorid, zusammen gelöst in wenig Wasser und mit Äthylpiperidin alkalisch gemacht, bei Zimmertemperatur stehen. Nach mehreren Stunden hatte sich neben dem öligen Thiophenol, das durch Lösen in Aceton leicht entfernt werden

kann, ein käsiger Niederschlag abgeschieden, der abgesaugt und mit Aceton und Wasser gewaschen wurde. Die Vermutung, daß es sich dabei um ein höhermolekulares gemischtes Polypeptid handelt, wurde durch die Papierchromatographie eines Salzsäure-hydrolysat's bestätigt, in dem die Flecken des Glycins, Methionins und Valins mit etwa gleicher Intensität auftraten. Die Bestimmung des Molekulargewichts und der Baustein-Reihenfolge solcher Produkte bildet den Inhalt weiterer Untersuchungen. Im wasserlöslichen Anteil solcher Ansätze waren papierchromatographisch nur wenige niedermolekulare Peptide nachzuweisen.

Versetzte man die Lösung von I in abs. Methanol mit Äthylpiperidin, so schied sich nach einiger Zeit ein kristalliner Niederschlag von Diketopiperazin aus. Die Identifizierung erfolgte durch partielle Hydrolyse mit Salzsäure zum Diglycin-hydrochlorid, das papierchromatographisch und durch N-Analyse charakterisiert wurde. Die vom Diketopiperazin abfiltrierte Mutterlauge enthielt mehrere ninhydrinpositive Substanzen von größeren  $R_F$  als Glycin, vermutlich die Thiophenylester von Di-, Tri- und Tetraglycin. Ließ man nämlich die Inhaltsstoffe der Mutterlauge in wäßrig-alkalischer Lösung einige Zeit bei Zimmertemperatur stehen, so trat beim Ansäuern einer Probe starker Thiophenolgeruch auf, und im Papierchromatogramm erschienen nun die freien Glycinpeptide, wie sie bei der Kondensationsreaktion in wäßriger Lösung direkt erhalten werden.

Um die neuen Aminoacyl-thiophenole eingehender zu charakterisieren, haben wir ihre  $R_F$ -Werte festgestellt, die im Versuchsteil angegeben sind. Weiterhin haben wir sie durch Reaktion mit gepufferter Hydroxylamin-chlorhydratlösung in die entsprechenden Aminohydroxamsäuren übergeführt, die im Vergleich mit authentischen Präparaten, welche Herr H. Fritz in hiesigen Institut dargestellt hat\*), der papierchromatographischen Analyse unterzogen wurden. Dabei zeigte sich ihre Natur als aktivierte Aminosäuren in besonders deutlicher Weise. Versetzte man sie mit einem Überschuß von Piperidin, Anilin oder wäßrigem Ammoniak, so entstanden nach kurzer Zeit die entsprechenden Amide, deren  $R_F$ -Werte wir ebenfalls bestimmt haben und im Versuchsteil angeben.

## Beschreibung der Versuche

### *S-Glycylthiophenol-hydrochlorid (I)*

15,6 g frisch bereitetes Glycinchlorid-chlorhydrat werden mit 30 ccm Thiophenol unter Ausschluß von Feuchtigkeit auf 70° erwärmt. Nach 15 Min. hatte sich das Chlorid unter starker HCl-Entwicklung aufgelöst. Nach dem Abkühlen

\*) Eine Mitteilung darüber erfolgt in Kürze in dieser Zeitschrift.

wird mit dem dreifachen Volumen an absol. Äther versetzt, der klebrige Niederschlag abgetrennt und zweimal zur Entfernung des Thiophenols mit Äther gewaschen. Dann wird in etwa 20 ccm Wasser gelöst und die vom Thiophenol herrührende Trübung durch Ausäthern entfernt. Die wäßrige Lösung wird mit einigen Tropfen konz. HCl versetzt und kalt gestellt. Nach kurzer Zeit setzt die Kristallisation von I in großen Blättchen vom Schmp. 180° (Zers.) ein, von denen nach einigen Stunden abgesaugt wird. Ausbeute 7 g = 30%. Aus der Mutterlauge läßt sich durch Versetzen mit viel Aceton eine weitere Menge eines unreineren Produkts gewinnen.

$C_8H_{10}NOSCl$ (203,7)	Ber. C 47,25	H 4,92	N 6,87	S 15,72	Cl 17,41
	Gef. » 46,62	» 4,92	» 7,02	» 15,39	» 17,00

Das Salz ist in Wasser, Methanol, Äthanol, Dimethylformamid, Eisessig und Pyridin gut löslich, sehr schwer in Aceton und Tetrahydrofuran, unlöslich in Benzol, Äther, Chloroform und Petroläther.

*S-Valylthiophenol-hydrochlorid.* Das frisch bereitete Aminosäurechlorid setzt sich mit Thiophenol bereits bei Zimmertemperatur, allerdings erst in einigen Tagen, vollständig um. Die analoge Aufarbeitung wie bei I liefert das kristallisierte Salz vom Schmp. 190° (Zers.) in einer Ausbeute von 85%. Versuche durch Temperaturerhöhung den Umsatz zu beschleunigen, führten zu nichtkristallisierten höhermolekularen Produkten.

$C_{11}H_{16}NOSCl$ (245,7)	Ber. C 53,80	H 6,57	N 5,71	S 13,34
	Gef. » 53,72	» 6,62	» 5,84	» 13,21

Löslichkeit ähnlich wie beim Glycinderivat, doch zeigen die kohlenstoff-reicherer Salze in Tetrahydrofuran bessere Löslichkeit.

*S-Leucylthiophenol-hydrochlorid.* Die Darstellung erfolgt wie beim Valinderivat und liefert eine Ausbeute von etwa 50% am kristallisierten Produkt vom Schmp. 171—172°.

$C_{12}H_{18}NOSCl$ (259,8)	Ber. C 55,4	H 6,99	N 5,39	S 12,34
	Gef. » 54,9	» 7,26	» 5,39	» 11,96

*S-Methionylthiophenol-hydrochlorid.* Da die Darstellung von Methioninchlorid-chlorhydrat unseres Wissens bisher nicht beschrieben ist, sei sie hier kurz geschildert: 14,9 g trockenes, fein gepulvertes Methionin werden in 300 ccm Acetylchlorid bei 0° mit 24 g  $PCl_5$  4 Stunden heftig unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt, wobei sich das Aminosäurechlorid-chlorhydrat als feines, leicht gelb gefärbtes Pulver absetzt. Der Umsatz mißlingt bei Zimmertemperatur, wo sich unter Dunkelfärbung kleine Öltröpfchen ausscheiden. Das rasch abgesaugte Chlorid wurde mit Petroläther gewaschen und sofort in der beschriebenen Weise bei 40—50° mit Thiophenol umgesetzt. Beim Versetzen der klaren Lösung mit Äther schied sich das Produkt als farbloses Öl aus, das nach kurzer Zeit vollständig durchkristallisierte. Ausbeute 23,1 g = 82% auf Methionin berechnet. Eine Probe wurde, wie beim Glycin beschrieben, aus Wasser und HCl umkristallisiert. Schmp. 143°.

$C_{11}H_{16}NOS_2Cl$ (277,8)	Ber. C 47,60	H 5,82	N 5,04	S 23,09
	Gef. » 47,66	» 5,81	» 5,10	» 22,70

*Benzalglycylthiophenol* (V). 1 g Benzalglycinkalium\*) wurde in 30 ccm wasserfreiem Chloroform bei 0° 5 Stunden mit 0,7 g Benzoylchlorid kräftig gerührt. Dann wurde vom gebildeten KCl abfiltriert und das gemischte Anhydrid in

\*) Die Kaliumsalze einiger Benzalaminosäuren sind in unserem Institut von Herrn G. Hörlein aus den K-Salzen der Aminosäuren mit Benzaldehyd in Dimethylformamid in guter Ausbeute analysenrein erhalten worden.

Chloroform mit 0,55 g Thiophenol 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels i. V. wurde der Rückstand in einigen cem Benzol aufgenommen und vorsichtig mit niedrigsiedendem Petroläther versetzt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden nach dem Absaugen in wenig Methanol gelöst und durch Zusatz von Wasser analysenrein erhalten. Schmp. 128°.

$C_{15}H_{13}NOS$  (255,3) Ber. C 70,50 H 5,13 N 5,48  
 Gef. » 71,02 » 5,36 » 5,30

Tab. I  
 Papierchromatographischer Nachweis der synthetisierten Peptide

Substanz	R <sub>F</sub> in A	R <sub>F</sub> in B
Glycylmethionin . . . . .		0,13
Methionylglycin . . . . .	0,15	0,14
Glycylserin . . . . .		0,03
Methionylserin . . . . .	0,15	0,14
Methionylhistidin . . . . .	0,11	
Methionylasparaginsäure . . . . .	0,11	
Methionylalanylglycin . . . . .	0,16	

A = Mischung aus Methyläthylketon (70), Pyridin (15), Wasser (15),  
 B = Mischung aus sek. Butanol (75), Ameisensäure (15), Wasser (10).

Tab. 2  
 R<sub>F</sub>-Werte der beschriebenen Aminosäure-derivate in B

Substanz	Thio-phenylester	Hydroxam-verb.	Amid	Anilid	Piperidid
Glycin . . . . .	0,43	0,06	0,025	0,34	0,31
Valin . . . . .	0,69	0,33	0,27	0,74	0,57
Leucin . . . . .	0,78	0,47	0,32	0,80	0,65
Methionin . . . . .	0,73	0,22	0,24	0,73	0,57

Herrn W. Lüttgens und Frl. G. Blatz danken wir für die Ausführung der Analysen, dem „Fonds der Chemie“ für die Bereitstellung von Mitteln zur Beschaffung der Aminosäuren und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für eine Sachbeihilfe zur Bezahlung einer wiss. Hilfskraft (W. Sch.).

## Über bi- und polycyclische Azulene. XI

## Die Dehydrierung von Hydroazulenen zu Azulenen mit Halogen\*)

Von *Wilhelm Treibs*

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 27. Februar 1952)

Freie Azulene kommen nur äußerst selten in Pflanzen vor. Dagegen finden sich Proazulene in den meisten Sesquiterpenfraktionen von ätherischen Pflanzenölen. In ihnen ist entweder das bicyclische Kohlenstoffgerüst des Azulens bereits vorhanden wie im Guajol, im Kessylalkohol und im Vetivon, oder es entsteht in monocyclischen Sesquiterpenen unter den Bedingungen der Dehydrierung durch Ringschluß wie beim Elemol, oder in tricyclischen Azulen-Bildnern wird ein Ring thermisch aufgespalten wie im Aromadendren und Patchoulialkohol. Die gebräuchlichen Synthesen nach Buchner oder Demjanow führen stets zunächst zu Hydroazulenen, die zu Azulenen dehydriert werden müssen. Die einzige direkte Azulen-Synthese wurde bisher von Reppé<sup>1)</sup> beschrieben, der — vorläufig nur als Nebenreaktion — Acetylen unter der Einwirkung geeigneter Katalysatoren zum Grundazulen polymerisierte.

Die Dehydrierungen natürlicher und künstlicher Hydroazulene sind verlustreiche und nicht immer eindeutige Operationen. Bei Verwendung von Schwefel und Selen werden die maximalen Azulenausbeuten eines Dehydrierungsversuches bereits nach recht kurzen Zeiten erzielt. Systematische, kolorimetrisch verfolgte Versuche an Kohlenwasserstoffen, die aus tertiären Sesquiterpen-Alkoholen des blauen Campheröles, sowie des Öles von *Eukalyptus dives* durch Wasserabspaltung erhalten wurden, und die beide sehr ergiebige Guajazulen-Bildner sind, bewiesen, daß maximale Azulenausbeuten bei 250–270° mittels Schwefels nach 10–15 Minuten, mittels Selens nach 40–45 Minuten entstanden waren. Verlängerung der Dehydrierungsdauer auf 2 Stunden hatte bereits Ausbeuteverminderungen von 25–50% zur Folge. Diese schnellen Abnahmen werden hauptsächlich durch Umsetzungen bereits gebildeter Azulene mit den Dehydrierungsmitteln verursacht, wie in Parallelversuchen durch Erhitzen fertiger Azulene mit Schwefel und Selen kolorimetrisch bewiesen werden konnte. Weitere Ursachen schlechter Azulenausbeuten sind die spontane Polymerisation intermediär gebildeter reaktionsfähiger Dien-systeme und die Fähigkeit mancher Azulenbildner gleichzeitig zu

\*) X. Mitt., A. 574, 60 (1951).

<sup>1)</sup> Reppé, Schlichting und Meister, A. 560, 93 (1948).

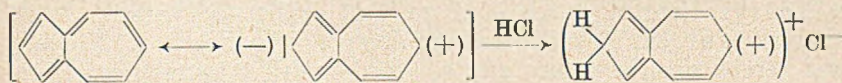
Aromaten und Azulenen dehydriert zu werden, die auf ihrem besonderen chemischen Bau beruht. Auch können bereits entstandene Azulene durch zu hohe Temperaturen und zu lange Dehydrierungsdauer teilweise in die stabileren Aromaten umgelagert werden<sup>2)</sup>. Schließlich können Seitenketten bei hohen Temperaturen unter Bildung isomerer Azulene mit verändertem Kohlenstoffskelett wandern wie z. B. beim Aromadendren, Guajol und Elemol. Zwei charakteristische Beispiele mögen zeigen, daß die bisher gebräuchlichen Dehydrierungsmethoden nicht immer für die analytische Feststellung von Azulen-Bildnern geeignet sind:

1. Aus dem tricyclischen Patchoulen konnten in wiederholten Versuchen weder Azulene noch Aromaten gewonnen werden.

2. Germacrol, ein bicyclisches Sesquiterpenoxyd aus dem Öl von Zdravets (*Geranium macrorhizum* L.) wurde von Y. R. Naves<sup>3)</sup> vor kurzem mittels Palladium-Tierkohle zum Cadalin dehydriert. In beiden Fällen konnten wir den Beweis für das Vorliegen von Hydroazulen-Strukturen erbringen.

Eines der längst bekannten Dehydrierungsverfahren, die Wasserstoffabspaltung aus Hydroaromaten zu Aromaten durch Brom und Jod<sup>4)</sup>, fand bisher für die Darstellung von Azulenen keine Verwendung. Zwar wurde die blaue bis blauviolette Färbung, die Bromdampf mit Azulen-Bildnern hervorruft, schon seit langem als außerordentlich empfindliche Nachweisreaktion für deren Vorhandensein verwandt. Doch trat dabei stets so starke Verharzung ein, wohl durch Polymerisation intermediär gebildeter Polyene, daß Versuche der präparativen Dehydrierung von Hydroazulenen zu Azulenen mittels Broms hoffnungslos erschienen.

Wir konnten zunächst zeigen, daß Halogenwasserstoff bei Zimmertemperatur mit vielen bicyclischen Azulenen wie mit Guajazulen, iso-Guajazulen, Vativ-azulen, nicht aber mit tricyclischen, wie 1,8-Trimethylen-azulen, 1,2-Benz-azulen<sup>5)</sup> in wasserfreiem Medium Addukte im molaren Verhältnis 1:1 bildet, die zu ihrer präparativen Abscheidung aus Gemischen geeignet sind, wobei sich das Azulen in einer polaren Grenzform an den Halogenwasserstoff salzartig unter Entstehung eines Carbenium-kations nach folgendem Schema anlagern dürfte:



<sup>2)</sup> E. Heilbronner und K. Wieland, *Helv.* **30**, 947 (1947).

<sup>3)</sup> Y. R. Naves, *Perfumery Record* **40**, 161 (1949).

<sup>4)</sup> Z. B. Kékulé, *B.* **6**, 437, 935 (1873); Baeyer und Villiger, *B.* **31**, 1401 (1898); *B.* **32**, 2429 (1899); Kötze, *A.* **358**, 183 (1907); E. Schmidt, *Ar.* **237**, 563 (1899).

<sup>5)</sup> W. Treibs, *B.* **81**, 38 (1948); W. Treibs und H. Froitzheim, *A.* **564**, 43 (1949).

Diese salzartigen Addukte ließen sich durch Wasser, oder durch Erhitzen wieder in Halogenwasserstoff und Azulene spalten. Viele Azulene erwiesen sich sogar noch bei Temperaturen von 250 bis 300° gegenüber Brom- bzw. Jodwasserstoff als recht widerstandsfähig.

Durch diese Feststellungen angeregte eingehende Untersuchungen zeigten, daß Jod und Brom bei höheren Temperaturen Hydroazulene zu Azulen dehydrieren und empfindliche analytische Nachweismittel für Azulen-Bildner auch in solchen Fällen darstellen, in denen die gebräuchlichen Dehydrierungsmittel versagen, wie z. B. beim tricyclischen Patchoulen, beim Germacrol, bei gewissen Hydro-azaazulenen und in einigen weiteren interessanten Fällen, über die in den folgenden Mitteilungen berichtet werden wird. Die Azulen-Bildung erfolgt sehr schnell und ist auch zur präparativen Darstellung kleiner Azulenmengen geeignet.

Da wir zunächst annehmen mußten, daß Jod als starkes isomerisierendes Mittel wirken, und daß der entwickelte Jodwasserstoff durch intermediäre Retropinakolin-Umlagerungen bei den hohen Dehydrierungstemperaturen das ursprüngliche Kohlenstoffskelett verändern und zur Wanderung von Seitenketten Veranlassung geben würde, unterzogen wir eine Reihe bekannter natürlicher azulenbildender Kohlenwasserstoffe der Jod-dehydrierung und auch solche Sesquiterpen-Abkömmlinge, bei denen die gebräuchlichen Dehydrierungsmittel bisher keine Azulene ergaben, analytische Untersuchungen und Abbaumethoden jedoch auf bereits vorhandene oder vorgebildete Azulenskelette hindeuteten, und schließlich einige Pro-azulene, deren Selen-dehydrierung zu Gemischen von Guajazulen und iso-Guajazulen geführt hatten. Unter den von uns geprüften Pflanzeninhaltsstoffen befinden sich natürliche Azulenbildner, die bisher noch nicht in der Literatur beschrieben wurden, und über deren Konstitutionsermittlung später berichtet werden soll. Zum Vergleich wurden wiederholt Dehydrierungen in Parallelversuchen mit Schwefel, Selen und Palladium-Tierkohle ausgeführt.

Aus der Klasse der bicyclischen Sesquiterpene wurde Guajol und Guajen, deren Selen-dehydrierung leicht zu Gemischen von Guajazulen und iso-Guajazulen führt und ebenso  $\alpha$ -Kessylalkohol durch Jod zu Guajazulen dehydriert. Auch Germacrol, ein bicyclisches Sesquiterpenoxyd, das Y. R. Naves, wie bereits oben erwähnt, zu Cadalin dehydriert hatte<sup>3</sup>), ergab bei der thermischen Jodbehandlung reichliche Mengen von Guajazulen, eine Feststellung, die für die Ermittlung seines chemischen Baus von grundlegender Bedeutung ist, und worüber in der nächsten Mitteilung (XII) berichtet wird. Von den tricyclischen Hydroazulenen kommt das Aromadendren am häufigsten in Pflanzenölen, vor allem in Eucalyptusölen, aber auch, wie wir in den letzten

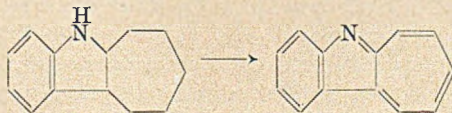


Jahren nachweisen konnten, in Pfefferminz- und Borneocampherölen vor<sup>6)</sup>). Während es bei der Selen-dehydrierung leicht Gemische von Guaj- und iso-Guaj-azulen ergibt, wurde bei der thermischen Jodbehandlung nur Guajazulen erhalten. Das gleiche war beim tricyclischen Patchoulialkohol und Patchoulen<sup>7)</sup> der Fall. Auch die bereits erwähnten Kohlenwasserstoffe aus tertiären Sesquiterpen-alkoholen des Campheröls und der Eucalyptus-dives-Nachläufe<sup>6)</sup> ließen sich durch Jod zum Guajazulen dehydrieren.

Ein monocyclischer Azulenbildner, der Sesquiterpenalkohol Elemol aus den Nachläufen von Java-Citronellöl, und das daraus durch Wasserabspaltung gewonnene künstliche Sesquiterpen Elementen gaben bei der Selen-dehydrierung unter Ringschluß ein violettes Azulen, während Jod-dehydrierung zum Guajazulen führte.

Daß auch die Brom-dehydrierung zum analytischen Nachweis von Azulenbildnern und zur präparativen Dehydrierung von Hydroazulen geeignet ist, konnten wir an tricyclischen  $\alpha$ -Gurjunen aus Gurjunbalsamöl und am tricyclischen Aromadendren aus dem Öl von Eucalyptus globulus zeigen. Leitet man durch die zum Sieden erhitzten Kohlenwasserstoffe Stickstoff oder Kohlensäure, die schwach mit Bromdampf beladen sind, so findet unter Bromwasserstoff-entwicklung die Bildung von Guajazulen statt, das mittels der gebräuchlichen Methoden gereinigt und charakterisiert wurde.

In Mitteilung IX<sup>8)</sup> hatten wir die Darstellung des ersten heterocyclischen Azulens, eines Aza-1,2-benzazulens beschrieben. Dagegen war es uns mit den gebräuchlichen Dehydrierungsverfahren nicht gelungen, aus dem leicht zugänglichen Heptindol das 3-Aza-1,2-benzazulen darzustellen. Diese Überführung ließ sich äußerst leicht durch Dehydrierung mittels Broms oder Jods bei verhältnismäßig niedrigen Temperaturen erzielen, wobei z. B. das Heptindol, in siedendem Nitrobenzol gelöst, mit dem Halogen behandelt wurde. Das in Lösung tiefblaue Azaazulen zeigt erwartungsgemäß basischen Charakter, bildet mit Säuren wasserlösliche grüne Salze, die sich leicht aussalzen lassen, ist aber gegen stärkeres Licht, besonders in Ätherlösung, unbeständig, so daß einwandfreie Aufnahmen der Absorptionsspektren noch nicht möglich waren. Über Azaazulene werden wir in Kürze eingehend berichten.



<sup>6)</sup> Unveröffentlicht.

<sup>7)</sup> W. Treibs, A. 564, 141 (1949).

<sup>8)</sup> W. Treibs und Mitarbeiter, A. 574, 54 (1951).

Die Absorptionsspektren im sichtbaren Gebiet wurden genau so, wie in den letzten Mitteilungen angegeben, in Cyclohexanlösung mittels des Spektral-densographen von Zeiss-Ikon aufgenommen. Die Absorptionskurve des Guajazulens (Figur, Kurve I) aus den verschiedenen oben beschriebenen Azulenbildnern ist sehr charakteristisch, stimmt aber fast völlig mit der Kurve des Chamazulens aus Kamillen- und aus Wermutöl (Kurve II) überein.

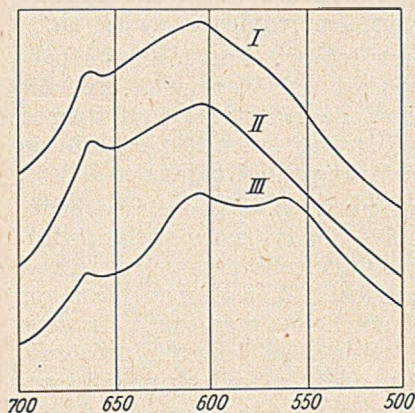


Fig. 1. Absorptionsspektra  
I Guajazulene, II Chamazulene,  
III iso-Guajazulene

Obige Untersuchungen beweisen, daß die Jod-dehydrierung für den analytischen Nachweis von Azulenbildnern gut geeignet ist, da störende Umlagerungen des Kohlenstoffskeletts nicht auftreten, und auch in solchen Fällen Azulene erhalten werden, wo die bisher gebräuchlichen Methoden versagen. In den beiden folgenden Mitteilungen XII und XIII werden wir zunächst über 2 Fälle berichten, in denen sich diese neue Dehydrierungsart den bisherigen Methoden der analytischen Feststellung von Azulenbildnern als überlegen erwies.

Für die Überlassung von Ausgangsmaterialien sind wir der VVB Schimmel Miltitz, sowie den Firmen Givaudan in Genf und Plaimar in Perthes (Westaustralien), für die Anfertigung der Spektren der Agfa-Filmfabrik in Wolfen, insbesondere Herrn Dr. E. Rolle, zu Dank verpflichtet. Die Mikroanalysen wurden von R. Martin in der mikrochemischen Abteilung des Instituts für organische Chemie der Universität Leipzig angefertigt.

## Beschreibung der Versuche

### Präparative Isolierung von Guajazulene über das Salzsäureaddukt

Eine Nachlauf-fraction des Öles von Eucalyptus dives vom Sdp. 152 bis 155°/8 ( $d_4^{20}$  0,9801;  $\alpha_D^{20} + 11^\circ 12'$ ;  $n_D^{20}$  1,5077), die aus tertiären Sesquiterpenalkoholen der Formel  $C_{15}H_{26}O$  bestand, wurde durch Erhitzen mit Stearinsäure oder Borsäure zum Sesquiterpen  $C_{15}H_{24}$  vom Sdp. 126—128°/12 ( $d_4^{20}$  0,9227;  $\alpha_D^{20} + 11^\circ$ ;  $n_D^{20}$  1,5045) dehydratisiert. Der Kohlenwasserstoff wurde wie üblich durch 1-stündiges schwaches Sieden bei 260° mittels Selens in das Azulen übergeführt und letzteres durch fraktionierte Vakuumdestillation stark angereichert. Beim Einleiten von trockener Salzsäure in die mit leichtsiedendem Petroläther, oder wasserfreiem Äther verd. Azulenfraction fiel das rötliche Salzsäureaddukt ölig aus. Es wurde mit trockenem Petroläther oder Äther gewaschen, und sein Salz-

säuregehalt sowohl durch Titration mit n/1-Lauge, wie durch Fällung mit Silbernitrat ermittelt.

$C_{15}H_{18} \cdot HCl$  HCl Ber. 15,22 Gef. 15,2, 15,3

Das Anlagerungsprodukt wurde (durch Eis zersetzt. Nach nochmaliger gleichartiger Reinigung zeigte das Guajazulen das gleiche charakteristische Absorptionsspektrum wie ein wiederholt über das Trinitrobenzolat gereinigtes Guajazulen aus Guajol (Figur, Kurve I).

### Jod-dehydrierung

In das schwach siedende Sesquiterpen (Aromadendren,  $\alpha$ -Gurjunen, Guajen usw.) oder Sesquiterpen-derivat (Germaerol) wurde ein Körnchen Jod eingebracht. Nach kurzem Sieden entwichen Dämpfe von Jodwasserstoff und färbten sich die Kohlenwasserstoffe tiefblau. Die Azulene wurden aus der Petrolätherlösung mittels Phosphorsäure, oder Schwefelsäure ausgezogen, nach Zersetzung der Anlagerungsverbindungen mittels Eis in leicht-siedendem Petroläther genommen und über Aluminiumoxyd nach Brockmann chromatographiert. Durch die Schmp. ihrer Trinitrobenzolate von 151°, die Mischschmp. miteinander und mit Guajazulen-trinitrobenzolat aus Guajol, die keine Depression zeigten, sowie durch ihre Absorptionsspektren in Cyclohexanlösung (Figur, Kurve I) wurden sämtliche Azulene als Guajazulen charakterisiert.

### Brom-dehydrierung des $\alpha$ -Gurjunens und des Aromadendrens

5 g einer Gurjunen-fraktion der Firma Heine & Co., die fast ausschließlich aus tricyclischem  $\alpha$ -Gurjunen bestand und eine bisher noch niemals in der Literatur angegebene hohe Drehung zeigte ( $\alpha_D^{20} - 167^\circ$ ), bzw. 5 g Aromadendren wurden in einem Reagenzglas auf dem Sandbad zu schwachem Sieden erhitzt. Beim Einleiten von Kohlensäure, die durch eine mit Bromdampf gefüllte Waschflasche strich, wurde schnell Bromwasserstoff entwickelt und trat eine sehr intensive blaugrüne Färbung auf. Nach 5-minütiger Behandlung wurde das Azulen mittels Phosphorsäure ausgeschüttelt und, wie oben beschrieben, durch Absorptionsspektrum und Trinitrobenzolat als Guajazulen charakterisiert.

### 3-Aza-1,2-benzazulen

In die siedende Lösung von 1 g Heptindol in 10 ccm Nitrobenzol wurde ein Körnchen Jod eingebracht. Nach 5-minütigem Sieden war die Lösung blauschwarz gefärbt. Die beim Verdünnen mit Petroläther entstehende schwarze, pulvrige Ausscheidung wurde abfiltriert und mit Petroläther gewaschen. Sie löste sich größtenteils in Äther, der etwas Alkohol enthielt. Beim Chromatographieren dieser Lösung über Aluminiumoxyd bildete sich ein langsam wandernder, blauer Ring. Zweckmäßiger und schneller geschah die Reinigung aber durch wiederholtes Ausziehen der Lösung mit sehr schwacher, wäßriger Salzsäure, wobei das Azulen in die Säure ging und unverändertes Heptindol und rötlichbraune Verunreinigungen im Äther verblieben. Aus der Säurelösung wurde das Azulen mittels Soda ausgefällt und mit Äther, der etwas Alkohol enthielt, ausgeschüttelt. Durch Wiederholung dieser Operation erhielten wir eine tiefblaue Ätherlösung, aus der das freie Azulen mit blaugrüner Farbe in Salzsäure ging. Das Hydrochlorid konnte mittels Kochsalzlösung ausgesalzen werden. Aus der Ätherlösung wurde das freie Azulen durch Petroläther als tiefgefärbtes Pulver ausgefällt, das sich bei stärkerem Erhitzen zersetzte. Das 3-Aza-1,2-benzazulen ist, besonders als Hydrochlorid im Dunkeln längere Zeit beständig, entfärbt sich aber im hellen Lichte, besonders in Ätherlösung, sehr schnell.

$C_{13}H_9N \cdot HCl$  (214,5) Ber. HCl 16,55 N 6,54  
Gef. „ 16,02 „ 6,23

# Über bi- und polycyclische Azulene. XII

## Das Germacrol, ein azulenbildendes Sesquiterpen-oxyd aus Geraniumöl\*)

Von *Wilhelm Treibs*

(Aus dem wissenschaftlichen Privatlaboratorium von Prof. W. Treibs  
in Miltitz)

H. Wienhaus und H. Scholz<sup>1)</sup> beschrieben 1929 eine kristallisierte, optisch inaktive, stark ungesättigte, sehr leicht durch Luft-sauerstoff oxydable Substanz aus dem bulgarischen Geraniumöl (*Geranium macrorhizum* L.), die sie Germacrol nannten, und der sie die Bruttoformel  $C_{16}H_{24}O$  zuschrieben. Die Verbindung lagerte bei der Hydrierung 3 Moleküle Wasserstoff an, vermutlich zu einem tertiären Alkohol der Formel  $C_{16}H_{30}O$ . Vor kurzem konnte Y. R. Naves<sup>2)</sup> zeigen, daß das Germacrol ein Sesquiterpenoxyd  $C_{15}H_{22}O$  ist, und daß es mit einem Körper identisch sein dürfte, den Ny low aus dem Öl der Umbellifere *Smyrnum perfoliatum* erhielt. Er bestätigte durch Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Zerewitinoff die Alkoholnatur des Hydrierungsproduktes der berichtigten Formel  $C_{15}H_{28}O$ , wodurch gleichzeitig der Beweis für die bicyclische, doppelt-ungesättigte Struktur des Germacrols erbracht war. Durch Dehydrierung des Sesquiterpenoxyds mit Palladium-Tierkohle erhielt er 60% Cadalin. Einwirkung von Schwefel oder Selen unter den üblichen Bedingungen führte nicht zu einem Azulen. Naves wies ausdrücklich darauf hin, daß die Dehydrierung mit Palladium-Tierkohle zu tiefgreifenden Veränderungen Veranlassung geben könne<sup>3)</sup>.

Als wir reines Germacrol (I) mit Ameisensäure oder mit Salzsäure behandelten, trat eine schwache, bei Verwendung einer älteren, bereits autoxydierten Probe dagegen eine stärkere Rotfärbung ein, die sich bei mehrtägigem Stehen des Reaktionsgemisches nach Violett vertiefte. Diese Erscheinung deutet nach unsern Erfahrungen auf einen Azulenbildner hin, jedoch blieb die viel empfindlichere charakteristische violette Farbe mit Brom aus. Ein  $\alpha$ -Oxyd liegt nicht vor, da durch verdünnte Mineralsäuren keine Hydratysierung zu einem  $\alpha$ -Glycol erfolgte.

Heiße Ameisensäure oder schwefelsäure-haltiger Alkohol isomerisierten das Germacrol schnell zu einem flüssigen Keton (II)

\*) XI. Mitt. W. Treibs, A. 576, 110 (1952).

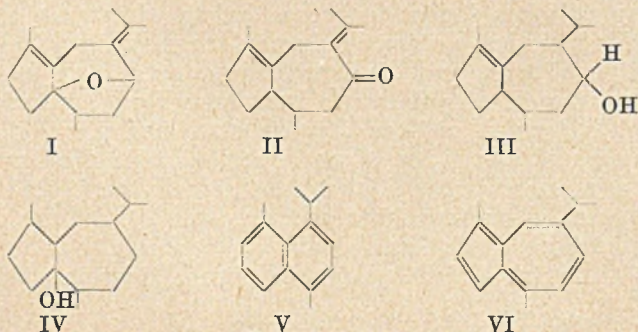
<sup>1)</sup> Schimmels Jubiläumsbericht 1929, 2180.

<sup>2)</sup> Perfumery Record 40, 161 (1949).

<sup>3)</sup> Pl. A. Plattner, Neuere Methoden d. organ. Chemie, S. 156 (Verlag Chemie, Berlin 1943).

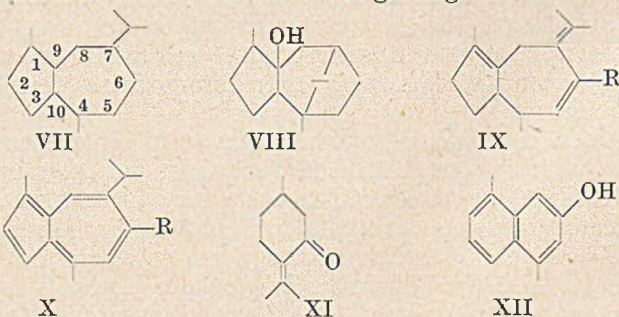
von angenehmem, fruchtartigem Geruch, das durch ein festes Semi-carbazon charakterisiert wurde. Dieses Keton konnte auch durch Sättigen der ätherischen Lösung des Germacrols mit gasförmiger Salzsäure und nachfolgende Laugebehandlung erhalten werden. Es ist im Gegensatz zur Muttersubstanz luftbeständig und ließ sich durch metallisches Natrium und Äthanol zu einem Alkohol  $C_{15}H_{26}O$  (III) reduzieren. Es enthält demnach eine Doppelbindung benachbart zur Ketogruppe. Bei der Hydrierung mit Raney-Nickel im Autoklaven wurde das Germacrol quantitativ in den bereits oben erwähnten, schon von H. Wienhaus und von Naves mittels anderer Hydrierkatalysatoren dargestellten gesättigten Alkohol  $C_{15}H_{28}O$  (IV) übergeführt, der gegen Chromsäure außerordentlich widerstandsfähig ist und in Petrolätherlösung mit fester Chromsäure einen beständigen flüssigen Chromsäureester bildet, also zweifellos tertiäre Natur besitzt. Doch ließ sich seine Hydroxylgruppe im Gegensatz zu zahlreichen Erfahrungen an tertiären Sesquiterpenalkoholen mittels heißer Ameisensäure nicht abspalten. Sie muß an einer durch ihre besondere Lage geschützten Molekülstelle sitzen. Der oxydische Sauerstoff haftet demnach an einem sekundären und an einem tertiären Kohlenstoffatom des Germacrolgerüsts. Bei der Hydrierung war die tertiäre Haftstelle der Sauerstoffbrücke in anormaler Weise beständiger als die sekundäre, während Isomerisierung zum Keton normal unter Lösung dieser tertiären Haftstelle erfolgte.

Das Keton II zeigte, besonders wenn es in schlechtem Vacuum destilliert worden war, bläuliche Farbe. In der Aluminiumoxidsäule bildete sich ein violetter Ring. Als wir es mit Selen dehydrierten, erfolgte nach vorübergehender Grünfärbung Übergang in ein Phenol. Dagegen entstanden bei der Selen-dehydrierung des Alkohols  $C_{15}H_{26}O$  (III) der Natriumreduktion des Ketons II sehr reichliche Mengen von Guajazulen (VI) neben wenig iso-Guajazulen, aus denen sich Guajazulen als Trinitrobenzolat abscheiden und charakterisieren ließ.



Als wir das Germacrol (I), das bei der Behandlung mit den üblichen Dehydrierungsmitteln kein Azulen, sondern Cadalin (V) bildet, vorsichtig mit Jod oder Brom (A. 576, 110 [1952]) erhitzten, erhielten wir Guajazulen (VI). Das Sesquiterpenoxyd ist also ein Guajazulen-bildner. Sein bereitwilliger Übergang in das isomere Cadalin-gerüst muß auf der überraschend beständigen tertiären Haftstelle der Sauerstoffbrücke beruhen. Nach deren Ablösung zum Keton (II) durch heiße Ameisensäure ließ sich der daraus durch Reduktion gewonnene Alkohol (III), wie oben erwähnt, mit Selen zum Azulen dehydrieren. Dagegen wurde aus dem gesättigten tertiären Alkohol (IV), der bei der Hydrierung des Germacrols sich bildete, als Dehydrierungsprodukt nur Cadalin (V) erhalten.

Demnach kann sich die tertiäre Haftstelle der Oxydbrücke nur an den Kohlenstoffatomen 9 oder 10 (VII) befinden. Für  $C_{10}$  spricht die große Beständigkeit der tertiären Hydroxylgruppe des hydrierten Germacrols (IV) gegenüber den gleichen wasserentziehenden Mitteln, die beim gesättigten tricyclischen Patchouli-alkohol (VIII)<sup>4)</sup> die tertiäre Hydroxylgruppe in 9-Stellung äußerst leicht abspalten. Später mitgeteilte Ergebnisse des oxydativen Abbaus des Germacrols stützen diese Schlußfolgerung.



Als sekundäre Haftstelle der Oxydbrücke kommen die Kohlenstoffatome 5 und 6 in Betracht. Wir suchten zunächst die Entscheidung zwischen ihnen zu treffen, indem wir an die Stelle der Carbonylgruppe des Ketons II durch Grignard-reaktion  $CH_3$  und  $C_6H_5$  einführten und die Umsetzungsprodukte zu den homologen Azulen dehydrierten. Aus deren Farbverschiebung gegenüber Guajazulen müßten Rückschlüsse auf die Stellung der Ketogruppe und damit der sekundären Haftstelle der Oxydbrücke möglich sein. Der tertiäre Alkohol aus dem Keton II und Methylmagnesiumjodid spaltete trotz schonendster Zersetzung des Umsetzungs-gemisches mit Ammonsalzen Wasser ab. Das Reaktionsprodukt (IX) färbte sich bei der Vacuumdestillation dunkelgrün.

<sup>4)</sup> W. Treibs, A. 564, 141 (1949).

In seinem Chromatogramm an Aluminiumoxyd trat ein blauer Ring auf. Durch spontane Dehydrierung war also bereits etwas Azulen entstanden. Die gleiche Beobachtung wurde bei der Umsetzung des Ketons II mit Phenyl-magnesiumbromid, wenn auch in schwächerer Form, gemacht.

Als wir nun Methyl-magnesiumjodid auf das Germacrol selbst einwirken ließen, erhielten wir unter spontaner Wasserabspaltung als Hauptprodukt den gleichen Kohlenwasserstoff IX mit sehr ähnlichen Konstanten wie aus Keton und Methylmagnesiumjodid. Bei der Grignard-reaktion des Germacrols war also die tertiäre Haftstelle der Oxydbrücke gelöst worden.

Die schwachen Drehungen von  $\sim +3^\circ$ , die die Kohlenwasserstoffe IX gegenüber dem optisch inaktiven Germacrol zeigen, beweisen das Vorhandensein mehrerer Asymmetriezentren. Vielleicht ist in der Pflanze eine optisch aktive Muttersubstanz vorhanden, aus der das rac. Germacrol unter den Bedingungen der Herausarbeitung erst entsteht.

Die Selen-dehydrierung der Kohlenwasserstoffe dieser Grignard-umsetzungen führte zu rotblauen Azulengemischen, die im gleichen Verhältnis wie Guajazulen und iso-Guajazulen zueinander stehen dürften, bei deren Bildung also ebenfalls Alkylwanderungen von 1 nach 2 (VII) stattgefunden haben. Durch Jod-dehydrierung der Kohlenwasserstoffe entstanden dagegen einheitliche homologe Guajazulene (X, R = CH<sub>3</sub> und C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), deren Absorptionsmaxima gegenüber dem Maximum des Guajazulens nach kürzeren Wellen verschoben waren. Dieser aufhellende Einfluß der Alkylgruppen spricht für eine geradzahlige Stellung der durch sie ersetzten Carbonylgruppe des Ketons II und der sekundären Haftstelle der Oxydbrücke des Germacrols, also für C<sub>6</sub>. Auch diese Schlußfolgerung wird weiter unten durch zusätzliche Beweise gestützt werden. Als Haftstellen der Sauerstoffbrücke dürften hierdurch C<sub>10</sub> und C<sub>6</sub> bewiesen sein.

Die Lage der beiden Doppelbindungen im Germacrol ließen sich durch oxydativen Abbau mit Ozon und mit Kaliumpermanganat feststellen. Bei der Ozonbehandlung wurden an wasserdampfllüchtigen Spaltprodukten etwas Formaldehyd als Kondensationsprodukt mit Dimedon, sowie Aceton als Dinitrophenylhydrazon festgestellt. Das Gemisch des Ozonabbaus schied mit Kaliumhypoiodit-lösung Jodoform aus, enthielt also Acetylgruppen. Da sich keine identifizierbaren Spaltstücke abtrennen ließen, wurde mit Kaliumpermanganat-lösung weiter oxydiert. Das Säuregemisch dieser Behandlung, das viel Oxalsäure enthielt, wurde in die Methylester übergeführt, bei deren fraktionierter Destillation als einziges definiertes Abbauprodukt Lävulinsäureester in

reichlicher Menge abgeschieden und als Semicarbazon und Dinitrophenylhydrazon charakterisiert werden konnte. Der starke Kaliumpermanganat-abbau des Germacrols führte zum gleichen Ergebnis. Damit ist bewiesen, daß eine Doppelbindung im Germacrol einer Methylseitenkette benachbart, und daß die zweite, semicyclische zwischen Siebenring und Isopropyliden-gruppe eingefügt ist. Daß bei der Ozonbehandlung von Verbindungen mit Isopropyliden-Seitenketten neben Aceton zugleich etwas Formaldehyd entsteht, ist eine bekannte Erscheinung.

Das Keton II wurde, wie oben beschrieben, mit Natrium und Alkohol gleichzeitig an der Carbonylgruppe und an einer Doppelbindung reduziert. Es muß also ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton sein. Die Ketogruppe kann sich entweder neben der cyclischen oder neben der semicyclischen Doppelbindung befinden. Im letzteren Falle läge eine ähnliche Atomgruppierung vor wie im  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Pulegon (XI), dessen Isopropyliden-gruppe bekanntlich mit hydrolysierenden Mitteln als Aceton abgesprengt wird. Nachdem das Germacrol einige Stunden mit siedender Ameisensäure behandelt worden war, konnten wir tatsächlich im ersten Anteil des Wasserdampfdestillates Aceton als Dinitrophenylhydrazon nachweisen. Leider ließ sich die Abspaltung dieser Isopropyliden-seitenkette nicht wie beim Pulegon präparativ gestalten, da gleichzeitig und als Hauptreaktion die semicyclische Doppelbindung in den Siebenring wanderte und Verharzung eintrat. Wurde das Germacrol oder das Keton längere Zeit mit größeren Jodmengen dehydriert, so wurde es teilweise in Alkali löslich. Unter Abspaltung der Isopropyliden-seitenkette entstand ein kristallisiertes Phenol,  $C_{12}H_{12}O$ , dem nur die Struktur XII zukommen kann. Damit ist bewiesen, daß sich die Ketogruppe, bzw. die sekundäre Haftstelle der Sauerstoffbrücke neben der Isopropyliden-gruppe am Kohlenstoffatom 6 befindet.

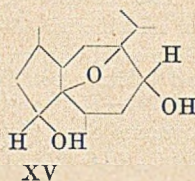
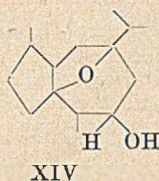
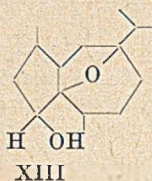
Die zweite Doppelbindung steht entweder in Nachbarschaft der Methylgruppe im Fünfring, oder der Methylseitenkette im Siebenring. Die oxydative Abspaltung von Lävulinsäure aus Germacrol läßt sich unter Berücksichtigung der beschriebenen Versuchsergebnisse nur mit ihrer Lage im Fünfring zwischen  $C_1$  und  $C_9$  in Einklang bringen.

Faßt man alle experimentellen Tatsachen zusammen, so kommt für das Germacrol nur die Konstitutionsformel I in Frage. Die Abwandlungen dieses Sesquiterpenoxyds werden dann durch die Formelreihe Seite 117 und 118 wiedergegeben.

Zur Klasse der Sesquiterpen-derivate mit Sauerstoffbrücke gehört außer dem Germacrol auch der  $\alpha$ -Kessylalkohol, ein Oxydalkohol, über dessen chemischen Bau wir vor einiger Zeit berich-



teten<sup>5)</sup>). Auf Grund seiner Überführung in homologe Azulene und verschiedener Abbaureaktionen hatten wir 2 Formeln XIII und XIV in Erwägung gezogen.



Wir entschieden uns für die Formel XIV, da bei Ersatz des Hydroxyls durch eine Phenylgruppe und nachfolgende Dehydrierung zum Azulen keine Wanderung dieser neu eingeführten Phenylgruppe vom Kohlenstoffatom 3 nach 2 spektrographisch, durch Aufhellung der Farbe gegenüber der des Guajazulens festzustellen war. Plattner hatte bei Ringerweiterung des 1-Phenylhydrindens mit Diazoessigester und folgender Dehydrierung eine solche spontane Wanderung der Phenylgruppe von 1 nach 2 bewiesen. Wir sehen uns veranlaßt, auf Grund einer brieflichen Mitteilung von Prof. Tyunosin Ukita der Universität Tokyo vom 31. Mai 1951, die verspätet in unsere Hände gelangte, obige Schlußfolgerung zu revidieren. T. Ukita hatte die chemische Struktur des Kessoglykols, das neben  $\alpha$ -Kessylalkohol im japanischen Kessowurzelöl vorkommt, im Sinne der Formel XV durch oxydativen Abbau bewiesen und dieses Glykol durch Eliminierung der Hydroxylgruppe an C<sub>6</sub> in  $\alpha$ -Kessylalkohol übergeführt, so daß letzterem nur die Konstitutionsformel XIII zukommen kann. Demnach erfolgt bei der Dehydrierung des 3-Phenylkessanols zum Phenylguajazulen — wohl unter dem Einfluß der Methylseitenkette in 1-Stellung — keine spontane Wanderung der Phenylgruppe von 3 nach 2. Damit dürfte die Formel XIII für den  $\alpha$ -Kessylalkohol, zu der Ukita und wir auf ganz verschiedenen Wegen gelangten, experimentell gesichert sein. Die fraglichen Abhandlungen von Ukita<sup>6)</sup> waren nicht im Druck erschienen und uns daher unbekannt.

Der Firma Givaudan in Genf, insb. Herrn Dr. Naves, danken wir für die Überlassung reichlicher Mengen von Germacrol, der VVB Schimmel in Miltitz für materielle Unterstützung und der Agfa-Filmfabrik in Wolfen für die Anfertigung von Absorptionsspektren im sichtbaren Gebiet mit dem Zeiss-Ikon-Spektraldensographen. Die Analysen wurden von R. Martin in der mikroanalytischen Abteilung des Instituts für organische Chemie der Universität Leipzig ausgeführt.

<sup>5)</sup> W. Treibs, A. 570, 165 (1950).

<sup>6)</sup> J. Pharmac. Soc. Japan 64, 285 (1944); 65, 458 (1945).

## Beschreibung der Versuche

## Isomerisierung des Germacrols zum Keton II

1. *Mit Ameisensäure.* Das aus Methanol in derben Platten kristallisierende Germacrol schmolz bei 55—56°;  $\alpha_D^{20} \pm 0$ .

10 g Germacrol wurden mit 40 ccm 90-proc. Ameisensäure 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das Destillat der anschließenden Wasserdampfdestillation siedete bei 150—156°/11, war bläulich gefärbt und bildete im Aluminiumoxyd-chromatogramm einen violetten Ring:  $d_4^{20}$  0,9874;  $\alpha_D^{20} + 2^{\circ}5'$ ;  $n_D^{20}$  1,52865.

$C_{15}H_{22}O$  (218,3) Ber. C 82,51 H 10,16  
Gef. » 82,43 » 9,83

Äquiv.-Gew. der Carbonyl-titration: Gef. 216,7.

2. *Mit alkoholischer Schwefelsäure.* 5 g Germacrol wurden mit einer Lösung von 2 g konz. Schwefelsäure in 30 ccm abs. Alkohol 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Destillat der anschließenden Wasserdampfdestillation siedete bei 147 bis 154°/10;  $d_4^{20}$  0,9915;  $\alpha_D^{20} + 2^{\circ}0'$ ;  $n_D^{20}$  1,52489.

Äquiv.-Gew. der Carbonyl-titration: Gef. 226,2.

Beide Ketone gaben das gleiche Semicarbazon vom Schmp. 192° (Mischschmp.).

## Joddehydrierung des Ketons II

In 5 g siedendes Keton wurden in kleinen Portionen insgesamt 2 g Jod eingetragen, die unter HJ-entwicklung schnell verbraucht wurden. Das phenolisch riechende Produkt (XII) wurde in Ätherlösung mit verd. Lauge ausgezogen. Beim Ansäuern dieser Lösung entstand eine milchige, sich schnell zusammenballende Ausscheidung, die sich nach Absaugen und Entfärbung aus heißer Methanolösung mittels Tierkohle in lockeren Nadelchen vom Schmp. 133—135° abschied.

$C_{12}H_{12}O$  (172) Ber. C 83,70 H 6,90  
Gef. » 83,34 » 6,81

## Grignard-Umsetzungen des Germacrols und des Ketons II

a) Die Lösung von 10 g Germacrol oder Keton in 50 ccm Äther wurde in die Grignard-lösung aus 10 g Methyljodid, 2 g Magnesium-spänen und 50 ccm Äther eingetropft, wobei lebhafte Reaktion eintrat. Die beiden Hauptfraktionen der durch wäßrige Ammonchlorid-lösung und Eis zerlegten Umsetzungsprodukte siedeten bei 135—149°/10. Nach Ausziehen mit 95-proc. Methanol und Destillation über metall. Natrium besaßen sie die nachstehenden Konstanten.

$C_{16}H_{24}$  (216,2) Ber. C 88,81 H 11,18  
Gef. » 88,41 » 10,87

$C_{16}H_{24}$	Sdp.	$d_4^{20}$	$\alpha_D^{20}$	$n_D^{20}$
a) aus Keton . . .	128—130/11	0,9362	+3°5'	1,52262
b) aus Germacrol .	129—132/11	0,9378	+2°32'	1,52435

b) *Selen-dehydrierung*. Die beiden Kohlenwasserstoffe wurden in Portionen von je 1 g mit Selen zum Sieden erhitzt, wobei schnell Blaufärbung eintrat. Das mit Phosphorsäure ausgezogene Azulen zeigte vor und nach der Reinigung über das Trinitrobenzolat verschiedene Maxima der Absorptionsspektren, war also ein Gemisch. Durch mehrfaches Umkristallisieren des Trinitrobenzolats stieg der Schmp. auf 147° und das regenerierte Azulen zeigte die gleiche optische Absorptionskurve wie das Azulen der Jod-dehydrierung c.

c) *Jod-dehydrierung*. Die beiden Kohlenwasserstoffe wurden mit je einem Körnchen Jod vorsichtig zum Sieden erhitzt, wobei sie sich schnell blau färbten. Die Rohazulene waren bläulichiger als die Gemische der Selen-dehydrierung b und zeigten nach Isolierung über das Phosphorsäure-addukt und 2-maliger Adsorption über  $Al_2O_3$  die gleiche Absorptionskurve wie das über das Trinitrobenzolat gereinigte Azulen der Selen-dehydrierung b.

### Jod-dehydrierung des Germacrols zum Guajazulen (VI)

5 Portionen von je 2 g Germacrol wurden auf dem Sandbad zum Sieden erhitzt und mit je einem Körnchen Jod versetzt, wobei lebhaftes Aufsieden erfolgte. Nach 5-minütigem Sieden war Grünfärbung eingetreten. Der Gesamtmenge wurde das gebildete Azulen wie üblich in Petrolätherlösung durch Phosphorsäure entzogen. Das Trinitrobenzolat des Azulens schmolz nach 2-maligem Umlösen aus abs. Alkohol bei 151° und gab mit dem gleichen Addukt eines reinen Guajazulens aus Aromadendren vom Schmp. 150° keine Depression. Beide Azulene stimmten in ihren optischen Absorptionskurven völlig überein (A. 576, 114, Figur, Kurve I).

### Reduktion des Ketons (II) zum Alkohol $C_{15}H_{26}O$ (III)

In die siedende Lösung von 10 g Keton in 200 ccm abs. Alkohol wurden portionsweise 15 g metall. Natrium eingetragen. Die sehr zähe Hauptfraktion des entstandenen Alkohols von 7 g siedete bei 150—155°/10.  $d_4^{20}$  0,9721;  $\alpha_D^{20} \pm 0$ ;  $n_D^{20}$  1,51275.

$C_{15}H_{26}O$ (222,4)	Ber. C 81,02	H 11,75
	Gef. » 81,47	» 11,38

Der Alkohol gab bei der Dehydrierung mit Selen ein Gemisch von Guajazulen und iso-Guajazulen, mit Jod reines Guajazulen, das durch Trinitrobenzolat und Absorptions-spektrum charakterisiert wurde.

Durch thermische Zersetzung des Borsäureesters des Alkohols III wurde ein Kohlenwasserstoff  $C_{11}H_{21}$  erhalten, der über Natrium destilliert wurde.  $d_4^{20}$  0,9191;  $\alpha_D^{20} + 3^{\circ}51'$ ;  $n_D^{20}$  1,50974.

### Aceton-abspaltung aus Germacrol

10 g Germacrol wurden mit 40 ccm reiner Ameisensäure 8 Stunden unter Rückfluß gekocht und mit Wasserdampf destilliert. Das erste Wasserdampfdestillat von 20 ccm gab mit der verd. salzsauren Lösung von Dinitrophenylhydrazin augenblicklich eine flockige Ausscheidung, die abgesaugt und 2-mal aus heißem Methanol umgelöst in gelben Blättchenbüscheln kristallisierte, bei 126—128° schmolz und mit Aceton-dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 128° keine Depression gab.

$C_9H_{16}N_4O_4$ (238)	Ber. C 45,4	H 4,2	N 23,5
	Gef. » 44,92	» 3,85	» 23,13

Das nichtflüchtige Reaktionsprodukt war fast völlig verharzt.

## Die Umsetzung des Germacrols mit Ozon

15 g Germacrol wurden in 60 ccm Eisessig unter Kühlung mit Ozon behandelt, bis mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung mehr eintrat (15 Stunden); dann wurde mit Wasserdampf destilliert, wobei 20 ccm Wasser vorgelegt wurden. Der erste Anteil des Destillats roch etwas nach Formaldehyd und gab mit Dimedon in geringer Menge ein Kondensationsprodukt, das nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol bei 188° schmolz (Mischschmp. mit dem Dimedonat des Formaldehyds). Aus dem gleichen Anteil wurde ein Dinitrophenyl-hydrazon erhalten, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 126—127° schmolz (Mischschmp. mit Aceton-dinitrophenyl-hydrazon).

Ein flüssiges Wasserdampfdestillat wurde durch Ausäthern nicht erhalten. Die erschöpfend ausgeätherten nichtflüchtigen Anteile gaben mit Natriumhypodit Jodoform. Da nach dem Verestern keine Zerlegung in definierte Individuen möglich war, wurden sie mit 5-proc. Permanganatlösung bis zum Bestehenbleiben der Färbung behandelt, und vom MnO<sub>2</sub> abfiltriert. Nach Eindampfen der Lösung wurde der trockene Salzurückstand mit Methanol überschichtet, durch Einleiten trockener Salzsäure wurden die gebildeten Säuren verestert. Die erste Fraktion von 2,3 g siedete von 75—96°/s;  $d_4^{20}$  1,0684;  $n_D^{20}$  1,42765.

$C_6H_{16}O_3$ (130)	Ber. C 55,4	H 7,7
	Gef. » 55,23	» 7,39

Aequiv.-Gew. 1. Carbonyltitration	Gef. 134,2
2. Verseifung	Gef. 132,1

*Semicarbazon.* Schmp. 190—192° (Zers.), Mischschmp. mit dem Semicarbazon des Lävulinsäure-methylesters ebenso.

*Dinitro-phenylhydrazon.* Schmp. 130—131°.

$C_{12}H_{14}O_6N_4$ (310,0)	Ber. C 46,4	H 4,5	N 18,1
	Gef. » 46,72	» 4,32	» 18,14

Aus den höher siedenden Anteilen konnte bisher kein definierter Ester gewonnen werden.

## Oxydation des Germacrols mit Permanganat

10 g Germacrol wurden in 500 ccm Aceton unter Kühlung und Schütteln mit feingepulvertem Kaliumpermanganat bis zur bleibenden Färbung versetzt. Neutrale Anteile waren keine mehr vorhanden. Die Salze wurden genau so, wie oben beschrieben, in die Methylester übergeführt, aus denen durch Vacuumdestillation der Lävulinsäure-methylester (1,8 g) abgeschieden wurde. Weitere definierte Ester waren nicht faßbar. Im Oxydationsprodukt war sehr viel Oxalsäure nachweisbar.

## Über bi- und polycyclische Azulene. XIII\*)

## Das bicyclische Caryophyllen als Azulenbildner

Von Wilhelm Treibs

Für das bicyclische Caryophyllen waren von J. L. Simonsen<sup>1)</sup> und von L. Ruzicka<sup>2)</sup> Strukturformeln aufgestellt worden. Als Folge unserer Untersuchungen über seine Autoxydation und katalysierte Wasserstoffperoxyd-oxydation zum Caryophyllen-oxyd  $C_{15}H_{24}O^3$ , dessen chemische Abwandlungen obigen Formulierungen widersprachen, wurde das Konstitutionsproblem dieses in ätherischen Pflanzenölen häufig festgestellten Sesquiterpens in zahlreichen Laboratorien erneut intensiv bearbeitet. Durch eine Reihe von Veröffentlichungen der letzten Zeit sehen wir uns veranlaßt, über einige teilweise bereits vor Jahren erzielte eigene Ergebnisse zu berichten, die geeignet sein dürften, zur Klärung dieses aktuellen Problems der Sesquiterpen-chemie beizutragen. Zum Verständnis sei eine kurze Zusammenfassung der erwähnten fremden Untersuchungen vorangesetzt.

F. Sorm und Mitarbeiter<sup>4)</sup> sprachen auf Grund unserer Ergebnisse bei der Behandlung des Caryophyllen-oxyds mit Kaliumpermanganat und der Oxydation des Dihydro-caryophyllen-oxyds die Vermutung aus, daß dem Caryophyllen das neuartige Gerüst eines 0,2,7-Cyclo-undecans (Formel Ia oder Ib) zu Grunde liege. F. L. Dawson und G. R. Ramage<sup>5)</sup> schlossen eine der möglichen Formulierungen IIa der Caryophyllensäure, eines Abbauproduktes des Caryophyllens, durch Synthese und Vergleich aus. D. H. R. Barton<sup>6)</sup> erteilte der (+)-*trans*-Caryophyllensäure, bzw. der (+)-*trans*-Homocaryophyllensäure mit großer Wahrscheinlichkeit die Formel IIb ( $n = 1$ , bzw.  $n = 2$ ) zu. D. H. R. Barton und A. S. Lindsey<sup>7)</sup> cyclisierten das von uns durch Oxydation des Caryophyllen-oxyds dargestellte Oxydoketon  $C_{14}H_{22}O_2$  zu einem tricyclischen Oxyketon III, das sie über ein Diketon und Endion zu einer gesättigten, bicyclischen Dicarbonsäure  $C_{12}H_{18}O_4$  (IVa) abbauten. Durch diese Reaktionsfolge glaubten die englischen Autoren,

\*) XII. Mitt., A. 576, 116 (1952).

<sup>1)</sup> W. L. Evans, R. G. Ramage, J. L. Simonsen, Chem. Soc. 1934, 1806.

<sup>2)</sup> L. Ruzicka und W. Zimmermann, Helv. 18, 219 (1935).

<sup>3)</sup> W. Treibs, B. 80, 56 (1947).

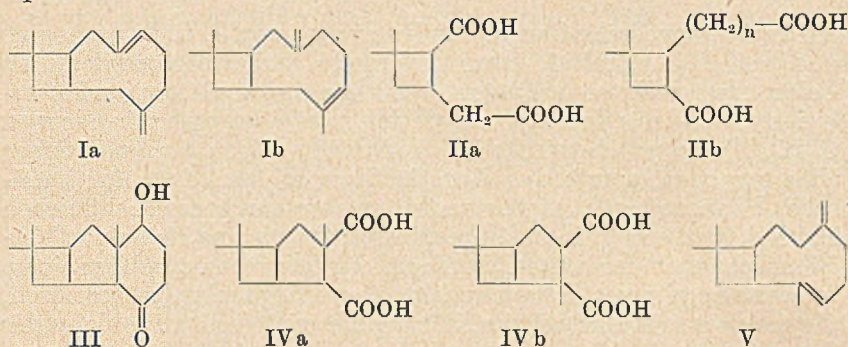
<sup>4)</sup> F. Sorm, L. Doleys und J. Pliva, Collection XV of Czechoslovak Chemical Communications Nr. 3—4, 187 (1950).

<sup>5)</sup> J. org. Chem. 1950, 3523.

<sup>6)</sup> J. org. Chem. 1950, 457.

<sup>7)</sup> Chemistry and Industry 1951, 464.

die Formel Ib von Sorm bestätigt zu haben. Dagegen schlugen F. L. Dawson, G. R. Ramage und B. Wilson<sup>8)</sup> auf Grund ihrer Ergebnisse bei der oxydativen Aufspaltung des blauen Caryophyllen-nitrosits für Caryophyllen die abgeänderte Struktur V, und für die bicyclische Dicarbonsäure von Barton und Lindsay entsprechend die Formel IVb vor.



Zur Klärung des umstrittenen Caryophyllenproblems sind außer unserer Überführung in das Caryophyllen-oxyd, die die Voraussetzung dieser neueren Veröffentlichungen bildete, von grundlegender Bedeutung: 1. die Ergebnisse der Chromsäureoxydation und 2. die unerwartete Überführung des Caryophyllen-oxys in Guajazulen durch Jod-dehydrierung. Über weitere Abwandlungen sowie chemische und biologische Zusammenhänge wird in Kürze berichtet werden.

Nach W. Treibs und H. Schmidt<sup>9)</sup> greift Chromsäure ähnlich wie Luftsauerstoff bei Terpenen meist reaktionsfähige Methylengruppen neben cyclischen Doppelbindungen an, wobei  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Alkohole und Ketone entstehen. Als wir Caryophyllen  $C_{15}H_{24}$  vorsichtig in Eisessig mit der 3 Sauerstoffatomen entsprechenden Chromsäuremenge behandelten, erhielten wir in 40% Ausbeute einen Körper der Formel  $C_{15}H_{20}O_2$ , der durch Bestimmung des aktiven Wasserstoffs und Carbonyl-titration nach Stillmann und Ried als Oxyketon charakterisiert wurde. Die Oxygruppe ist zweifellos tertiärer Natur, da sie sich nicht zur Ketogruppe weiteroxydieren läßt. Sie wird durch Ameisensäure und siedenden, schwefelsäure-haltigen Alkohol überhaupt nicht, durch Borsäure oder Stearinsäure nur unter tiefgreifender Veränderung abgespalten. Beim Erhitzen mit Essigsäure-anhydrid und wasserfreiem Natriumacetat wird sie acetyliert. Das Oxyketon konnte

<sup>8)</sup> J. org. Chem. 1951, 313.

<sup>9)</sup> B. 61, 459 (1928).

durch Natrium und Amylalkohol zu einem Glykol  $C_{15}H_{24}O_2$  reduziert werden. Eine Doppelbindung muß also neben der Ketogruppe stehen. Bei stärkerer Reduktion wurde die tertiäre Oxygruppe abgespalten und ein Alkohol  $C_{15}H_{24}O$  erhalten. Die semicyclische Doppelbindung der Methylen-Seitenkette wird bei der Reduktion nicht angegriffen, da bei der Ozonisierung der Reduktionsprodukte reichlich Formaldehyd entstand. Der einen Doppelbindung des Caryophyllens läge demnach ein tertiäres Kohlenstoffatom benachbart im Widerspruch zu den Strukturformeln Ia und Ib von Sorm<sup>4)</sup> und von Barton und Lindsay<sup>7)</sup> und in Übereinstimmung mit dem Vorschlag V von Dawson, Ramage und Wilson<sup>8)</sup>.

Unser nächstes Ziel war nunmehr die Isolierung der ersten Stufe der Chromsäureoxydation, also des bicyclischen Ketons  $C_{15}H_{22}O$  durch vorsichtige Umsetzung des Caryophyllens mit wenig Chromsäure. Leider erfolgte der Übergang in die zweite Stufe des Oxyketons so schnell, daß eine stärkere Anreicherung des Ketons bisher nicht möglich war. Doch gelang uns seine Herausarbeitung aus den niedrigsiedenden Oxydationsanteilen über ein amorphes Semicarbazon oder über das Kondensationsprodukt mit Phenylhydrazin-p-sulfonsäure nach W. Treibs und H. Röhnert<sup>10)</sup>. Das Caryophyllenon besitzt angenehmen und anhaftenden Geruch, der gleichzeitig an Campher und Jonon erinnert. Durch Chromsäure wurde es schnell zum Oxyketon weiteroxydiert. Unseres Wissens läge hier das erste Beispiel für einen derart bereitwilligen Angriff eines tertiär-gebundenen Wasserstoffatoms durch Chromsäure vor. Wir halten daher für wahrscheinlicher, daß das Oxyketon aus einem primär entstandenen Diketon durch spontane cyclisierende Aldolkondensation entstanden ist, in Analogie zu den bekannten Übergängen der Diketone aus Oktalin bzw. Guajol in Oxyketone bei Ozonbehandlung bzw. Permanganat-oxydation.

Durch Carbonyl-titration nach Stillmann und Ried stellten wir in den alkohollöslichen Anteilen der Nelkenöl-Nachläufe nach Entfernung der Sesquiterpen-alkohole über die Borsäureester geringe Ketonmengen fest. Über die Kondensationsprodukte mit dem Reagens P nach Girard, bzw. mit Phenylhydrazin-p-sulfonsäure nach Treibs und Röhnert<sup>10)</sup> gelang die Herausarbeitung eines natürlichen Caryophyllenons  $C_{15}H_{22}O$ , das nach Geruch und Konstanten vielleicht mit dem Keton der Chromsäureoxydation identisch ist. Leider mißlang uns in der Caryophyllen-Reihe bisher die Charakterisierung der Alkohole der verschiedensten Oxydationsversuche und der natürlichen Betulenole<sup>11)</sup>, sowie verschiedener Ketone durch kristallisierte Derivate, so daß Übereinstimmungen

<sup>10)</sup> B. 84, 433 (1951).

<sup>11)</sup> W. Treibs, B. 69, 41 (1936); 71, 613, 1794 (1938).

zwar vermutet, aber noch nicht bewiesen werden konnten. Im Gegensatz zum Verhalten anderer Terpene und Sesquiterpene wurden bei der durch Pervanadinsäure katalysierten Wasserstoffperoxyd-oxydation des Caryophyllens keine nennenswerten Ketonmengen erhalten.

Beim Erhitzen mit Selen oder Jod färbte sich das natürliche Caryophyllen-Gemisch blau. Über das Phosphorsäureaddukt und das Trinitrobenzolat konnte Guajazulen herausgearbeitet werden. Bei längerem Erhitzen mit Jod erfolgte Drehungsanstieg von  $-8^{\circ}56'$  auf  $-32^{\circ}64'$ . Das Isomerisierungsprodukt enthielt noch 2 Doppelbindungen und scheint nicht mit Cloven identisch zu sein. Im Sesquiterpen-Anteil aus Nelkenöl sind also Guajazulen-bildner enthalten, wobei noch ungeklärt ist, ob das bicyclische Caryophyllen als solcher in Frage kommt. Proazulene ließen sich — öfters in sehr geringer Menge — in den meisten Pflanzenölen nachweisen. Die Entscheidung konnte nur durch Prüfung an einem reinen Caryophyllen-Kohlenwasserstoff- oder -Derivat getroffen werden.

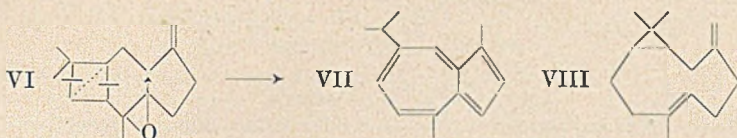
Löste man frisch umkristallisiertes Caryophyllen-oxyd (VI) in salzsäurehaltigem Eisessig oder in konz. Ameisensäure, so trat nach längerem Stehen eine schwache, bei Verwendung älterer Präparate eine stärkere Rotfärbung auf, die sich beim Erhitzen vertiefte. Eine ähnliche Erscheinung wurde früher am tricyclischen Patchoulialkohol mit Azulenskelett beobachtet. Beim Erhitzen des Oxyds mit Selen wurde zwar Selenwasserstoff-entwicklung, aber keine Blaufärbung festgestellt. Als wir aber reines Caryophyllen-oxyd mit einem Körnchen Jod vorsichtig zum Sieden erhitzten, erfolgte schnell Wasserabspaltung und Blaufärbung, und aus dem Dehydrierungsprodukt konnte wie üblich durch Ausziehen mit Phosphorsäure und über das Trinitrobenzolat reines Guajazulen (VII) herausgearbeitet und optisch identifiziert werden. Bei der gleichen Behandlung wurde Azulenbildung auch an dem Oxyketon der Chromsäure-oxydation beobachtet.

Daß das Caryophyllen ein Proazulen ist, und daß das Azulengerüst nicht erst infolge tiefgreifender Veränderungen unter dem Einfluß des Jods entstand, bewies die spontane Entstehung von Guajazulen bei relativ milden Einwirkungen: Caryophyllen-oxyd ließ sich, wie wir in einer früheren Veröffentlichung<sup>3)</sup> beschrieben, beim Erhitzen mit wasserhaltigem Dioxan auf  $200^{\circ}$  zu einem einfach-ungesättigten Keton und einem sekundären, doppelt-ungesättigten Alkohol isomerisieren. Wurde dieser Alkohol mit Chromsäure zum entsprechenden Keton oxydiert, so trat bei der Destillation des Reaktionsproduktes spontane Bildung von etwas Guajazulen auf. Auch beim Erhitzen der reinen Betulenole<sup>11)</sup>, die zweifellos bicyclische Caryophyllen-Derivate sind, mit Jod zeigte



sich geringe Blaufärbung, die beim  $\beta$ -Betulenol stärker war als beim  $\alpha$ -Isomeren.

Die Formulierung V des bicyclischen Caryophyllens von Dawson, Ramage und Wilson<sup>8</sup>), die von den vorgeschlagenen 0,2,7-Cyclo-undecan-Strukturen allein in Erwägung zu ziehen ist, setzt für den Übergang des Caryophyllen-oxyds (VI) in das Guajazylen (VII) außer der Cyclisierung (durch den Pfeil bezeichnet) noch die tiefgreifende und unwahrscheinliche Lösung von 2 C—C-Bindungen (in der Formel durch Striche angedeutet), sowie eine Neuknüpfung (durch Strichelung wiedergegeben) voraus.



Auch die bisherigen Ergebnisse des oxydativen Abbaus der Betulenole<sup>11)</sup> lassen sich nicht mit dieser Formulierung in Einklang bringen. Wir glauben, daß nur eine Struktur mit vorgebildetem Azulenskelett nach Art der Formel VIII, die wir lediglich als Beispiel anführen, den Übergang des Caryophyllens in das Azulensystem erklären kann, der wiederum die verhältnismäßig große Stabilität und Bildungsfreudigkeit dieses Systems beweist.

Für die Überlassung des Caryophyllens danken wir den Firmen VVB Schimmel-Miltitz und Plaimar in Perthes (Westaustralien). Die Analysen wurden von R. Martin in der mikroanalytischen Abteilung des Instituts für organische Chemie der Universität Leipzig ausgeführt.

### Beschreibung der Versuche

#### Chromsäure-oxydation des Caryophyllens zum Ketol

In 100 g Sesquiterpen-Gemisch aus Nelkenöl-Nachlauf vom Sdp. 118—123°/12 ( $d_4^{20}$  0,9034;  $\alpha_D^{20}$  —8°56';  $n_D^{20}$  1,4983), mit 200 ccm Eisessig versetzt, wurde unter kräftigem Rühren und Eiskühlung die Lösung von 120 g  $\text{CrO}_3$  in wenig Wasser, mit 200 ccm Eisessig verdünnt, einfließen lassen. Die Reaktion erfolgte sehr schnell. Der Eisessig wurde i. V. abdestilliert, der Rückstand mit 20-proc. Schwefelsäure und Eis zersetzt und erschöpfend ausgeäthert. Der Ätherlösung wurden die sauren Anteile durch Soda und Lauge entzogen. Der neutrale Ätherrückstand von 70 g wurde 2-mal fraktioniert, wobei die zähe Hauptfraktion (40 g) von 185—195°/10 destillierte.  $d_4^{20}$  1,0313,  $\alpha_D^{20}$  —33°55';  $n_D^{20}$  1,50461.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (232,3)	Ber. C 77,55	H 8,68
	Gef. » 77,25	» 9,25

Äquiv.-Gew. der Zerewitinoff-Bestimmung	240
„ der Carbonyl-Titration	232

## Reduktion des Ketols zum Glykol

33 g Keton in 500 ccm siedendem Amylalkohol wurden portionsweise mit 13 g Natrium versetzt und bis zur Lösung des Natriums erhitzt. Nach Abtreiben des Amylalkohols mit Wasserdampf wurde das Reaktionsprodukt ausgeäthert. Die Hauptfraktion des Ätherrückstandes (22 g) siedete von 190—200°/10 und bildete ein gelbes, sprödes, nicht kristallisierendes Harz, das kein Carbonyl mehr enthielt.

$C_{15}H_{24}O_2$  (236,4) Ber. C 76,22 H 10,20  
Gef. » 76,02 » 10,61

Äquiv.-Gew. der Zerewitinoff-Bestimmung 122.

Wurden 10 g Keton in gleicher Weise mit 20 g metall. Natrium reduziert, so siedete die etwas zähe Hauptmenge des Reaktionsproduktes bei 165—170°/10.  $d_4^{20}$  0,9719;  $\alpha_D^{20}$  —7°50';  $n_D^{20}$  1,50029.

$C_{15}H_{24}O$  (220,4) Ber. C 81,76 H 10,96  
Gef. » 81,26 » 10,98

Ketone  $C_{15}H_{22}O$ 

A. *Keton der Chromsäure-oxydation*. 100 g Sesquiterpen aus Nelkenöl wurden wie oben in Eisessig mit 30 g  $CrO_3$  oxydiert. Die flüchtigen Anteile wurden mit Wasserdampf abgetrieben, abgetrennt und mit 95-proc. Methanol ausgezogen. Ein Drittel der Methanollösung wurde mit der Lösung von je 10 g Semicarbazid-chlorhydrat und 10 g Natriumacetat in wenig Wasser versetzt, 2 Tage stehen lassen und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die flüchtigen Anteile wurden mit Wasserdampf erschöpfend abgetrieben. Im Kolben blieb ein zähfestes, nicht kristallisierendes Semicarbazon zurück, das mit konz. wäßriger Oxalsäurelösung 1 Stunde im Ölbad gekocht und mit Wasserdampf destilliert wurde. Konstanten des Destillates, von angenehmem Geruch nach Jonon und Campher, siehe Tabelle.

Das 2. Drittel der alkohol. Lösung wurde, mit der gleichen Wassermenge verdünnt, mit 15 g Phenylhydrazin-p-sulfonsäure entsprechend der Vorschrift von Treibs und Röhnert<sup>10)</sup> behandelt. Konstanten des regenerierten Ketons siehe Tabelle.

Das letzte Drittel wurde mit 10 g Reagenz P nach Girard behandelt. Die Konstanten des regenerierten Ketons unterschieden sich nicht wesentlich von dem nach II herausgearbeiteten Keton.

$C_{15}H_{22}O$  (218,3) Ber. C 82,51 H 10,16  
Gef. » 82,15 » 10,39

Äquiv.-Gew. der Carbonyltitration Gef. 226,2.

B. *Natürliches Keton aus Nelkenöl-Nachlauf*. Aus den in 90-proc. Methanol löslichen Anteilen des Nelkenöl-Nachlaufs wurden die Alkohole über die Borsäureester abgeschieden. Das Keton wurde dem Destillat von dieser Trennung wie unter A beschrieben zur Hälfte durch Reagenz P, zur Hälfte durch Phenylhydrazin-p-sulfonsäure entzogen.

Keton $C_{15}H_{22}O$	Sdp.	$d_4^{20}$	$\alpha_D^{20}$	$n_D^{20}$
I der Chromsäureoxydation				
a) über Semicarbazon . . .	125—130/8	0,9650	—12°55'	1,49385
b) mit Phenylhydrazin-p-sulfonsäure isoliert . . .	127—135/10	0,9687	—14°30'	1,4923
II aus Nelkenöl-Nachlauf . . .	124—128/8	0,9672	—10°8'	1,4942

## Jod-dehydrierung des Caryophyllen-oxyds

Insgesamt 10 g reines, wiederholt umkristallisiertes Caryophyllen-oxyd wurden in Portionen von je 2 g in Reagenzgläsern auf dem Sandbad zum Sieden erhitzt und mit je einem Körnchen Jod versetzt. Unter lebhaftem Aufsieden wurde Wasser abgespalten und Jodwasserstoff entwickelt. Nach 10 Minuten war das Reaktionsprodukt grüngelb gefärbt. Bei der Wasserdampfdestillation ging blaues Azulen über, das, wie üblich, mittels Phosphorsäure ausgezogen und durch Chromatographieren über  $Al_2O_3$  und über das Trinitrobenzolat gereinigt wurde. Schmp.  $151^\circ$ ; Mischschmp. mit dem Trinitrobenzolat des reinen Guajazulens aus Guajol. Das aus dem Trinitrobenzolat über  $Al_2O_3$  regenerierte Azulen ergab in Cyclohexanlösung im Spektral-densographen von Zeiss-Ikon die charakteristische Absorptionskurve des reinen Guajazulens, siehe A 576, 114 (1952).

## Jod-isomerisierung der Nelkenöl-sesquiterpene (gemeinsam mit U. Boelke<sup>12</sup>)

A. In 50 g Sesquiterpen-Fraktion aus Nelkenöl, die auf dem Ölbad zum Sieden erhitzt wurden, wurden je Stunde 0,06 g Jod eingetragen. Die Drehung stieg nach 1 Std. auf  $-22,14^\circ$ , nach 2 Std. auf  $-26,30^\circ$ , nach 3 Std. auf  $-29,22^\circ$  und nach 4 Stud. auf  $-32,64^\circ$  an. Ein weiterer Anstieg erfolgte bei längerem Erhitzen nicht mehr. Das isomerisierte Gemisch siedete von  $100-112^\circ/8$ .

Nach 5 und 10 Stunden wurde starke Azulenbildung festgestellt, die bei längerem Erhitzen abnahm. Das Azulen wurde über das Phosphorsäure-addukt herausgearbeitet und als Trinitrobenzolat vom Schmp.  $151^\circ$  (ebenso Mischschmp. mit dem Trinitrobenzolat des reinen Guajazulens aus Guajol) und die charakteristische Absorptionskurve des hieraus regenerierten Azulens als Guajazulen charakterisiert. Der 5 Stunden lang isomerisierte Kohlenwasserstoff gab sowohl bei der Jod- wie bei der Selen-dehydrierung weitere erhebliche Guajazulen-mengen.

---

## Einige Untersuchungen an Tropolonen und Vergleiche mit dem Colchicin

Von *Hans Fernholz, Ernst Hartwig\**  
und *Johann-Christoph Salfeld*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen und dem Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg)

(Mit 4 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 1. März 1952)

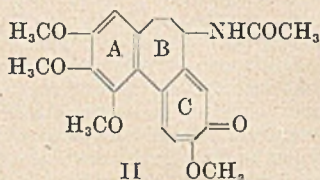
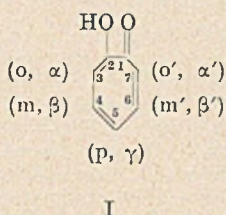
Das siebengliedrige, pseudoaromatische Ringsystem des Tropolons (I) wurde von Dewar auf Grund theoretischer Überlegungen entdeckt und zwar zur Erklärung der chemischen Eigenschaften der Stipitatsäure<sup>1</sup>). Wenig später wurde vom gleichen Autor

<sup>12</sup>) Ursula Boelke, Diplomarbeit Universität Leipzig 1950.

\*) H. Lettré und E. Hartwig, Diplomarbeit Göttingen 1950, Dissertation Göttingen 1952.

<sup>1</sup>) Nature 155, 50 (1945).

vorausgesagt, daß neben der Puberul- und Puberulonsäure auch das Colchicin ein Derivat des Tropolons sei<sup>2</sup>). Im Falle der zuerst genannten Naturstoffe konnte auf chemischem Wege die Richtigkeit dieser Vermutung bestätigt werden<sup>3</sup>). Bezüglich des komplizierteren Colchicinmoleküls hingegen stieß eine alleinige chemische Beweisführung auf Schwierigkeiten. Inzwischen konnten von Cook<sup>4</sup>) und von Doering<sup>5</sup>) zwischen dem Colchicein bzw. Colchicin und dem Tropolon bzw. seinem Methyläther gewisse Analogien festgestellt werden. Die Konstitution des Colchicins erscheint aber erst durch eine Röntgenanalyse von M. V. King und R. Pepinsky<sup>6</sup>) als geklärt. Es ist demnach, wie Dewar voraussagte, der Methyläther eines Tropolons (II).



Auch wir haben seit 1947 Versuche durchgeführt, die sich im wesentlichen damit beschäftigten, die chemischen Eigenschaften von Tropolonen bekannter Konstitution mit denen des Colchicins und Colchiceins zu vergleichen<sup>7</sup>). Unsere Arbeiten begannen mit dem 7-Methyl-4,5-benzotropolon-methyläther<sup>8</sup>).

### 7-Methyl-4,5-benzotropolon-methyläther

Ausgehend von Arbeiten Thieles und Mitarbeitern<sup>9</sup>), die gezeigt hatten, daß die Kondensation des o-Phthaldialdehyds mit Ketonen

<sup>2</sup>) M. J. S. Dewar, *Nature* **155**, 141, 479 (1945).

<sup>3</sup>) Übersichtsarbeiten über Tropolone, deren Synthesen und Reaktionen: J. W. Cook, J. D. Loudon, *Quarterly Reviews, Chem. Soc. (London)* **5**, 99 (1951); G. Huber, *Angew. Chem.* **63**, 501 (1951). Die zahlreichen Arbeiten von T. Nozoe und Mitarbeitern sind darin wenig berücksichtigt. Zusammenfassungen: T. Nozoe, *Science Reports, Tôhoku University, I*, **34**, 199 (1950); *Proceedings Japan Acad.* **26** (9), 29 (1950).

<sup>4</sup>) J. W. Cook, A. R. Gibb, R. A. Raphael, A. R. Somerville, *Soc.* **1951**, 503.

<sup>5</sup>) W. von E. Doering, L. H. Knox, *Am. Soc.* **73**, 828 (1951).

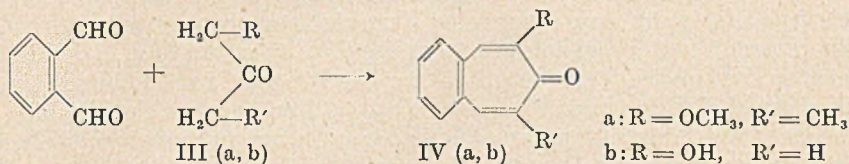
<sup>6</sup>) Vgl. *Abstracts of Papers*, 119. Meeting Am. Chem. Soc. **33c** (1951). Herrn Professor Erdtman, Stockholm, sei für seinen Hinweis auf diese Arbeit vielmals gedankt.

<sup>7</sup>) Vgl. H. Lettré, *Angew. Chem.* **63**, 421 (1951).

<sup>8</sup>) H. Lettré, J. Ch. Salfeld und E. Hartwig, Diplomarbeit Göttingen 1950.

<sup>9</sup>) J. Thiele und J. Schneider, *A.* **369**, 287 (1909); J. Thiele und E. Weitz, *A.* **377**, 1 (1910).

wie Methyläthylketon oder Aceton-dicarbon säure-ester zu Derivaten des Benz-cyclo-heptatrienons führt, gelang einem von uns (S.) schon 1948 die Synthese eines Tropolon-methyläthers<sup>8)</sup>.



Er erhielt mit Methoxymethyl-äthylketon (IIIa) als Kondensationspartner den 7-Methyl-4,5-benztropolon-methyläther (IVa) in farblosen Nadeln. Wir konnten damals keine Eigenschaften

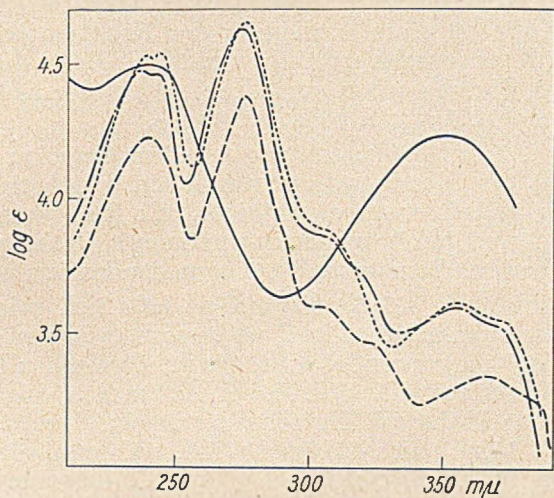


Fig. 1

- Colchicin (II)
- Methyl-benztropolon-methyläther (IV a)
- · - Benztropolon-methyläther
- - - Benztropolon (IV b)
- (Lösungen in Methanol)

dieser Verbindung auffinden, die mit denen des Colchicins vergleichbar gewesen wären. Die Verseifung des Äthers mußte mit Pyridinium-chlorid durchgeführt werden, während die des Colchicins nach ein- bis zweistündigem Kochen in 1-proc. Salzsäure vollständig ist<sup>10)</sup>. Die Umlagerung zu einer aromatischen Carbonsäure erfolgte mit sehr geringer Ausbeute in der Ätzkalischmelze bei 200 °,

<sup>10)</sup> S. Zeisel, M. 4, 162 (1883).

die des Colchicins zum Allocolchicin (VII) dagegen in praktisch quantitativer Ausbeute schon in einer 0,1- bis 1-proc. Natrium-methylatlösung<sup>11)</sup>. Eine Modellreaktion für die Aminierung des Colchicins zum Colchicamid<sup>12)</sup> blieb beim Methyl-benz-tropolon-methyläther ganz aus. Auch das Ultraviolettabsorptionsspektrum ließ kaum einen Vergleich mit dem des Colchicins zu (Fig. 1). Wir hielten darum eine Tropolon-Struktur des Ringes C im Colchicin für unwahrscheinlich, obwohl beide Methyläther Hydrochloride bildeten. Diese Salzbildung erschien aber als wenig charakteristisch, da auch ungesättigte Ringketone dazu befähigt sind<sup>5, 8)</sup>.

#### 4,5-Benztropolon

Unsere weiteren Bemühungen, den 4,5-Benz-tropolon-methyläther durch Kondensation von Phthalaldehyd mit Methoxyaceton darzustellen, blieben trotz Variierung der Reaktionsbedingungen erfolglos. Als Kondensationsprodukt wurde nur Benzofluorenon erhalten, dessen Bildung schon von Thiele<sup>9)</sup> bei der Kondensation mit Aceton beobachtet und gedeutet wurde.

Es gelang Tarbell<sup>13)</sup> zuerst, das 4,5-Benz-tropolon (IVb) mit Acetol (IIIb) als Kondensationspartner zu synthetisieren. Als Nebenprodukt erhielt er dabei Phthiocol. Er fand weiterhin, daß sich Phenoxy- und p-Nitrophenoxy-aceton mit Phthalaldehyd zu den entsprechenden Benz-tropolon-äthern kondensieren lassen.

Die Darstellung des 4,5-Benz-tropolons läßt sich, wie wir feststellen konnten, vereinfachen und verbessern, wenn an Stelle des Acetols Bromaceton verwendet wird, das im alkalischen Reaktionsmedium zu Acetol verseift wird. Dabei bildete sich keine nennenswerte Menge von Phthiocol. Trotzdem wurde eine durchschnittliche Ausbeute von 12,2% nicht überschritten, während wir nach der Methode von Tarbell nur eine 4,1-proc. Ausbeute erreichen konnten.

Es ist bemerkenswert, daß diese Art der Tropolon-Synthese bisher die einzige geblieben ist, die durch eine Kondensationsreaktion direkt zum Tropolon-Ringsystem führt. Bei allen anderen Synthesen<sup>3)</sup> wird ein schon vorgebildeter Siebenring benötigt. Wir haben verschiedene Versuche durchgeführt, um Tropolone durch eine ähnliche Kondensation zu erhalten, u. a. aus Maleinsäuredialdehyd mit Ketonen oder aus 1,3-Diketonen bzw.  $\beta$ -Oxymethylenketonen (wie Nitro-malondialdehyd, Oxymethylenaceton, Acetylaceton, Oxymethylen-cyclohexanon) mit geeigneten 1,2-Diketonen

<sup>11)</sup> H. Lettré, *Angew. Chem. (A)* **59**, 218 (1947); F. Šantavý, *Helv.* **31**, 821 (1948); H. Fernholz, *A.* **568**, 63 (1950).

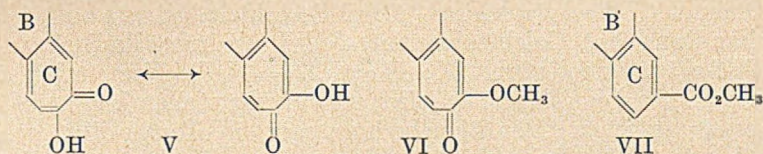
<sup>12)</sup> S. Zeisel, *M.* **9**, 1 (1888).

<sup>13)</sup> D. S. Tarbell, G. P. Scott, A. Kemp, *Am. Soc.* **72**, 379 (1950).

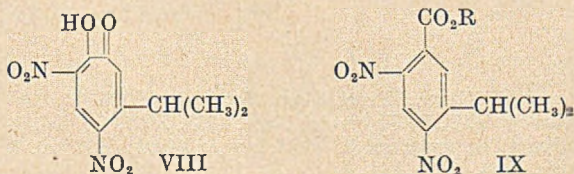
(wie Ketipinsäure-diäthylester). Tropolon-Derivate wurden dabei bisher noch nicht erhalten. Vergeblich war auch ein Versuch von Dewar<sup>1)</sup>, Mesityloxyd und Oxalsäure-diäthylester in Gegenwart von Kaliumäthylat zu kondensieren.

Die Struktur des 4,5-Benz-tropolons wurde von Tarbell eindeutig bewiesen<sup>13)</sup>. Ein Vergleich der UV-Spektren dieses Produktes, seines Methyläthers und dem des Methyl-benz-tropolon-methyläthers zeigt volle Übereinstimmung (Fig. 1).

4,5-Benz-tropolon-methyläther erwies sich den oben erwähnten Umlagerungs-, Aminierungs- und Verseifungsversuchen gegenüber als ebenso widerstandsfähig wie der Methyl-benz-tropolon-methyläther. Tropolon-methyläther (I) zeigt dagegen ein dem Colchicin analoges Verhalten<sup>5)</sup>, wenn man von graduellen Unterschieden in den Reaktionsbedingungen absieht. Die Reaktionen der Tropolone werden, wie insbesondere die Arbeiten von Nozoe erkennen lassen<sup>3)</sup>, auffallend stark von der Stellung und der Art der Substituenten beeinflusst. Daran maßgebend beteiligt sind Veränderungen im Resonanzsystem des Tropolon-ringes. Es ist anzunehmen, daß die Resonanz des Tropolon-ringes im Benz-tropolon im Vergleich zu dem des Colchiceins durch den ankondensierten Benzolring stark behindert ist; denn Benz-tropolon bildet mit Diazomethan nur einen Methyläther, Colchicein (V) deren zwei<sup>14)</sup>, nämlich (II) und Isocolchicin (VI):

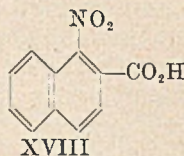
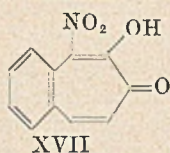


Eine Umlagerung wie die des Colchicins zum Alcolchicin (VII) war beim Benz-tropolon-methyläther nicht durchzuführen. Diese Reaktion, die einer Benzilsäure-Umlagerung gleichkommt, wurde damals als eine Stütze für die Hypothese Dewars angesehen<sup>11)</sup>. Sie ist inzwischen verschiedentlich als für Tropolone charakteristisch erkannt und zu ihrer Konstitutionsermittlung herangezogen worden.



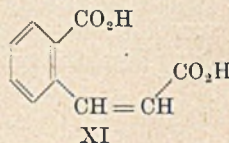
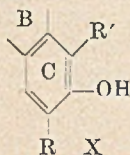
<sup>14)</sup> M. Sorkin, Helv. 29, 246 (1946).

Eine extrem leichte Umlagerung dieser Art wurde von Nozoe aufgefunden<sup>15)</sup>. Schon beim Umkristallisieren aus Alkohol oder Wasser lagert sich das Dinitro-hinokitiol (=  $\beta$ -thujaplicin, VIII) in das entsprechende Dinitroderivat der *m*-Cuminsäure (IX) um. Diesen beschleunigenden Effekt der Nitrogruppe auf die Umlagerung fanden wir auch beim Mononitro-4,5-benz-tropolon (dargestellt aus Benz-tropolon mit konz. Salpetersäure in Eisessig). In wäßrig-alkalischer Lösung erleidet es eine Ringverengung zur 1-Nitro-naphthoesäure-(2) (XVIII). Somit war es das 3-Nitro-4,5-benz-tropolon (XVII).



Eine Nitrierung des Colchiceins (V) führte zu keinem kristallinen Produkt. Es zeigte nicht die für Colchicein (und Tropolone) charakteristische Eisenchlorid-Reaktion. Möglicherweise war schon bei der Nitrierung eine Umlagerung erfolgt, vgl.<sup>16)</sup>

Eine andere Art der Umlagerung in das aromatische Ringsystem ist seit langem in der Chemie des Colchicins bekannt. Dabei geht der Ring C des Colchiceins unter Verlust eines Kohlenstoff-Atoms in ein Phenol (*N*-Acetylcolchinol) über. So erhielt Windaus bei der Behandlung des Colchiceins mit Jod in kalter alkalischer Lösung *N*-Acetyl-jodcolchinol (X; R = J, R' = H)<sup>17)</sup>. Verwendet man an Stelle des Jods Brom, so wird, wie wir feststellen konnten<sup>18)</sup>, unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen *N*-Acetyl-dibromcolchinol (X; R = R' = Br) gebildet. Eine weitere Umlagerung dieser Art erfolgt nach Šantavý bei der Oxydation des Colchiceins mit Wasserstoffsperoxyd in Natronlauge. Es entsteht *N*-Acetylcolchinol<sup>19)</sup> (X; R = R' = H).



<sup>15)</sup> T. Nozoe und Mitarb., Proceedings Japan Akad. 26 (8), 14 (1950).

<sup>16)</sup> R. D. Haworth, P. R. Jefferies, Soc. 1951, 2067.

<sup>17)</sup> A. Windaus, Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wiss., Math.-nat. Kl., Abt. A, 18. Abh. 1914.

<sup>18)</sup> Vgl. A. 576, 147 (1952).

<sup>19)</sup> J. Čech, F. Šantavý, Coll. Czech. Chem. Comm. 14, 532 (1949).

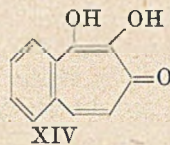
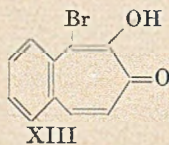
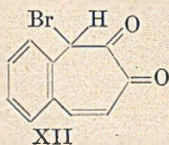


Die gleichen Reaktionen führten wir unter analogen Bedingungen am 4,5-Benz-tropolon durch. Dabei wurden folgende Ergebnisse erhalten: gegen Jod in Natronlauge ist Benz-tropolon vollständig beständig; mit Hypobromitlösung wurde es zur Phthalsäure abgebaut, mit Wasserstoffsuperoxyd und Natronlauge dagegen zur o-Zimtcarbonsäure (XI). Dabei ist es unwahrscheinlich, daß  $\beta$ -Naphthol, wie man in Analogie zu X annehmen könnte, als Zwischenprodukt auftritt; denn  $\beta$ -Naphthol wird mit alkalischem Wasserstoffsuperoxyd zu Phthalsäure oxydiert.

In ähnlicher Weise wie das Benz-tropolon wird auch Tropolon (I) mit Wasserstoffsuperoxyd in Natronlauge zu *cis*, *cis*-Muconsäure oxydiert<sup>4)</sup>, während es sich sonst wie Colchicein verhält, nämlich mit Hypojodit 2,4,6-Trijodphenol, mit Hypobromit 2,4,6-Tribromphenol<sup>5)</sup> ergibt.

Eine weniger durchgreifende Veränderung des Tropolon-Ringes fanden wir bei Bromierungen des 4,5-Benz-tropolons. Versetzt man eine Lösung von Benz-tropolon in Tetrachlorkohlenstoff bei 30° mit einem Überschuß an Brom, so scheidet sich bald ein rotbraunes Produkt aus, das aus bromhaltigem Tetrachlorkohlenstoff zu gelben Nadeln umkristallisiert werden kann. Die Analyse stimmt mit der Bruttoformel  $C_{11}H_7O_2Br$  überein. Diese Verbindung zeigt nicht mehr die für Tropolone charakteristische Eisenchlorid-Reaktion, und wir glauben, daß es sich um ein Bromderivat des Benz-cycloheptadiendions handelt. Dieses dürfte durch die nachfolgenden Beobachtungen bestätigt werden.

Beim Erwärmen des Bromproduktes auf 90° tritt eine Isomerisierung zu einer Verbindung ein, die wie ein Tropolon eine intensive Eisenchlorid-Färbung zeigt. Die gleiche Umlagerung findet in kochendem wäßrigen Methanol statt. Diese Isomerisierung läßt sich zwanglos deuten, wenn man für das primäre Bromprodukt die Struktur XII, für das daraus entstehende Brom-tropolon die Struktur XIII annimmt.



Ein neuartiges Verhalten zeigte XII in alkalischem Medium. Beim Ansäuern einer Lösung dieses Produktes in einer  $n/1$ -Natriumcarbonatlösung wurde ein gelber Niederschlag erhalten, der sich aus Wasser umkristallisieren ließ. Das Produkt zeigt eine Eisenchlorid-Reaktion und besitzt nach der Analyse die Zusammensetzung  $C_{11}H_8O_3$ . Ein Bromatom ist somit durch eine Hydroxylgruppe

ersetzt worden. Da es mit einer Oxynaphthoesäure, deren Bildung möglich gewesen wäre, nicht identisch ist, halten wir dieses Produkt für das 3-Oxy-4,5-benz-tropolon (XIV). Mit den Formulierungen XII, XIII und XIV stimmen auch die UV-Absorptionsspektren der einzelnen Reaktionsprodukte überein (Fig. 2).

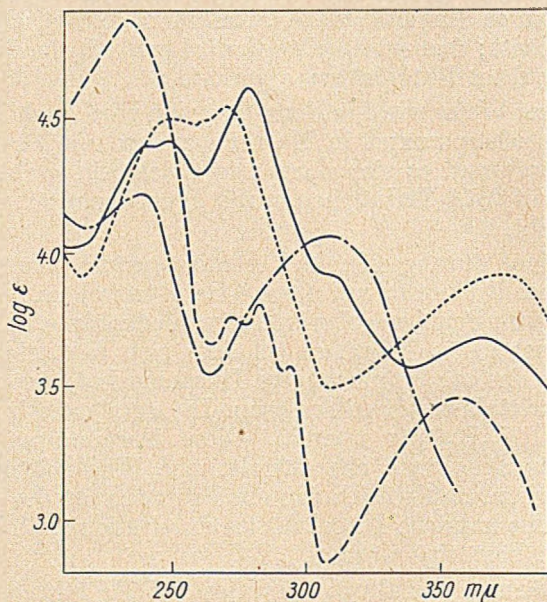
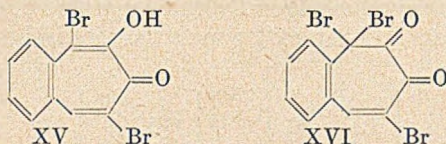


Fig. 2

- Brom-benzotropolon (XIII)
- · · · · Oxy-benzotropolon (XIV)
- · - Brom-benz-cycloheptadien-dion (XII)
- - - 3-Oxy-naphthoesäure-(2)  
(Lösungen in Methanol)

Die Tendenz des Benz-tropolons, bei einer Perbromierung (Überschuß an Brom) in ein Benz-cyclo-heptadiendion überzugehen, konnten wir weiterhin beim Dibrom-benz-tropolon nachweisen. Dieses Produkt wurde bei der Umsetzung von 1 Mol Benz-tropolon mit 2 Mol Brom in essigsaurer Lösung erhalten. Es zeigt die normale Eisenchlorid-Reaktion und wird wie Benz-tropolon mit Hypobromit zur Phthalsäure abgebaut. Dieser Abbau ist gleichzeitig der Nachweis dafür, daß die Bromsubstituenten sich im Tropolonring befinden. In Analogie zu Bromderivaten anderer Tropolone dürfte es sich um das 3,7-Dibrom-4,5-benz-tropolon (XV) handeln. Behandelt man dieses Produkt in essigsaurer Lösung weiterhin mit Brom, so erhält man eine Substanz, die keine Färbung mit Eisen-

chlorid zeigt, und deren UV-Spektrum sich stark von dem der Benz-tropolone unterscheidet, dagegen dem des Bromproduktes XII ähnelt. Die Analyse spricht für die Bruttoformel  $C_{11}H_5O_2Br_3$ . In Analogie zu XII halten wir diese Verbindung für das 3,3,7-Tribrom-4,5-benz-cyclo-hepta-4,6-diendion-(1,2) (XVI).



Es liefert wie XII, aber im Gegensatz zu den Benz-tropolonen, eine amorphe Fällung mit o-Phenylendiamin und enthält ein „aktives“ Bromatom; denn es läßt sich mit schwefliger Säure reduzieren. Dabei wird Dibrom-benz-tropolon zurückerhalten.

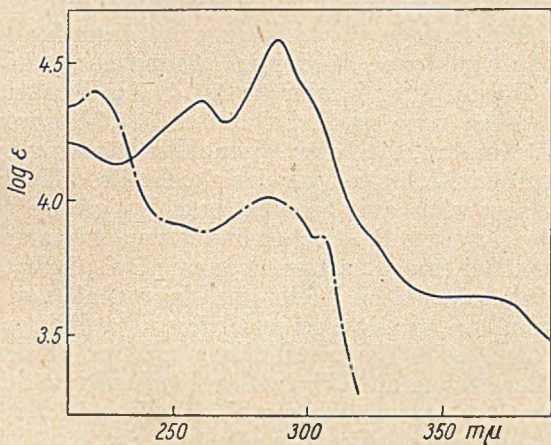


Fig. 3

— Dibrom-benzotropolon (XV)  
 - - - Tribrom-benz-cycloheptadien-dion (XVI)  
 (Lösungen in Methanol)

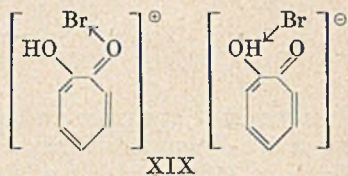
Bei unseren Versuchen leitete uns der Gedanke, das chemische Verhalten einfacher Tropolone mit dem des Colchicins oder Colchiceins zu vergleichen. Die Perbromierung von Tropolonen interessierte deshalb, weil Windaus<sup>20)</sup> durch eine gleiche Reaktion aus Colchicein eine „Tribrom-colchicein-säure“ erhalten hat, worüber anschließend berichtet wird. Da sich aber das Benzotropolon als ein

<sup>20)</sup> A. Windaus, Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wiss., Math.-nat. Kl., 16. Abh. 1914.

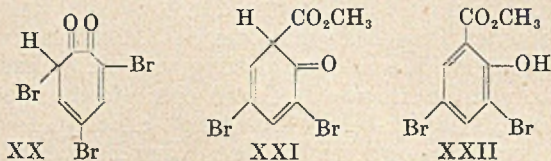
wenig geeignetes „Colchicinmodell“ erwies, haben wir weitere Perbromierungs-Versuche mit dem Tropolon (I) durchgeführt.

### Perbromierung des Tropolons

Vor kurzem berichtete Cook<sup>21)</sup> über ein Bromprodukt des Tropolons, das sich bei vorsichtiger Bromierung als roter Niederschlag ausscheidet. Diesem „Complex“ wurde eine ionische Formel (XIX) zuerteilt.



Zu einem vergleichbaren Ergebnis gelangte auch Nozoe<sup>22)</sup>, der diesen Komplex als eine dem Chinhydron ähnliche Molekülverbindung ansieht. Bei unseren Versuchen wurde dieser Komplex durch einen Überschuß an Brom wieder in Lösung gebracht und unter gleichzeitiger Zugabe von Wasser erwärmt. Als Reaktionsprodukt wurde dabei neben dem schon bekannten 3,5,7-Tribrom-tropolon eine Substanz erhalten, die keine Eisenchloridfärbung mehr zeigte. In besserer Ausbeute erhielten wir das gleiche Produkt aus o-Brom-tropolon. Es läßt sich aus bromhaltiger Essigsäure umkristallisieren. Aus der Analyse ließ sich keine genau stimmende Bruttoformel ableiten. Bei einer Zusammensetzung  $C_7H_3O_2Br_3$ , die wir für die wahrscheinlichste halten, bleibt ein Mehrgehalt von 3% Brom. Dieser Überschuß an Brom wirkt anscheinend stabilisierend auf die Verbindung, denn beim Umkristallisieren aus bromfreien Lösungsmitteln tritt Zersetzung ein. Wird außerdem das Brom mit Schwefeldioxyd entfernt, so lagert sich die Verbindung in 3,5,7-Tribrom-tropolon um. Da der Eisenchlorid-Test negativ ist, das UV-Spektrum von dem des Tropolons sich wesentlich unterscheidet (Fig. 4), halten wir diese Verbindung in Analogie zu XII für ein Tribrom-cycloheptadien-dion (XX). Von dem Bromprodukt XIX unterscheidet es sich schon allein dadurch, daß es farblos ist. Eine interessante



<sup>21)</sup> J. W. Cook, A. R. M. Gibb, R. A. Raphael, Soc. 1951, 2244.

<sup>22)</sup> T. Nozoe und Mitarb., Proceedings Japan Akad. 27 (5), 224 (1951).

Umlagerung dieser Verbindung kann man als eine weitere Stütze für die Formulierung XX ansehen. Behandelt man XX bei Zimmertemperatur oder noch besser unter Kühlung mit methanolischer Kalilauge, so bildet sich unter lebhafter Erwärmung in guter Ausbeute 3,5-Dibrom-salicylsäure-methylester (XXII). Die Reaktion läßt sich am besten über XXI deuten.

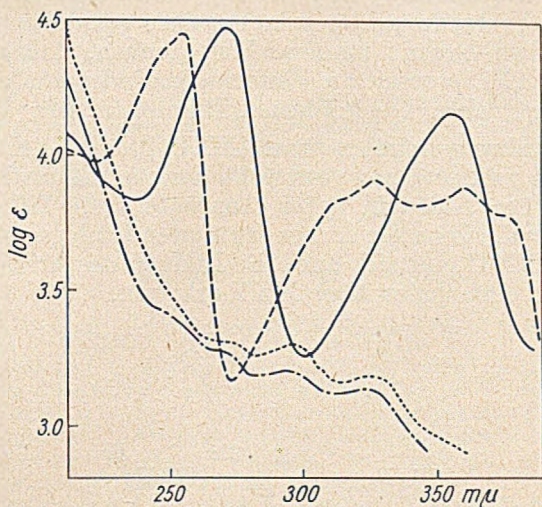


Fig. 4

- Tribrom-tropolon (XXIII)
- - - Brom-tropolon (I)
- ..... Tetrabrom-cyclo-heptadien-dion (XXIV)
- · - Tribrom-cyclo-heptadien-dion (XX)  
(Lösungen in Methanol)

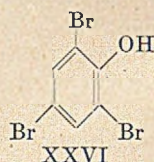
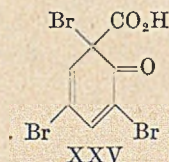
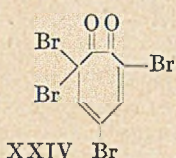
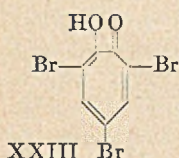
Dieser Weg vom Tropolon zu einem Derivat der Salicylsäure ist neuartig, da er über Bromprodukte verläuft. Vorher hatte Nozoe<sup>23)</sup> bei einem Versuch, die Diazoniumsalze des *o*- und *o'*-Amino-hinokitiols der Sandmeyer-Reaktion zu unterwerfen, eine ähnliche Ringverengung des Tropolon-Ringes beobachtet, während Harworth<sup>16)</sup> aus dem Diazoniumsalz des  $\alpha'$ -Amino- $\beta$ -methyltropolons beim Erwärmen in verd. Schwefelsäure 4-Methylsalicylsäure erhielt.

Eine weitere Perbromierung führten wir am Tribrom-tropolon (XXIII) durch. Es wurde dabei wiederum eine Verbindung erhalten, die sich durch das Ausbleiben der Eisenchlorid-Reaktion und durch das UV-Spektrum ganz wesentlich von einem Tropolon unterscheidet (Fig. 4).

<sup>23)</sup> T. Nozoe, Y. Kitahara, K. Doi, Am. Soc. 73, 1895 (1951).

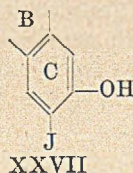
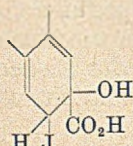
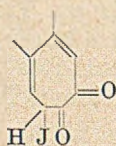
Auf Grund der Analyse läßt sich eine Bruttoformel  $C_7H_2O_2Br_4 \cdot 2H_2O$  berechnen. Das Produkt würde dann wie XX einen Mehrgehalt von 3% Brom enthalten, den es zur Stabilisierung benötigt. Bei der Behandlung mit schwefliger Säure wird Tribrom-tropolon zurückgebildet. Man könnte dieses Perbromierungsprodukt aus der pseudo-aromatischen Reihe der Tropolone zu dem „Tribromphenolbrom“ oder „Tribromphenylhypobromit“ als einem Beispiel aus der aromatischen Verbindungsklasse in Parallele setzen und es „Tribrom-tropolon-brom“ nennen. Wir glauben, daß es mit der Formulierung XXIV vorerst am einfachsten wiedergegeben wird, da es den anderen, oben beschriebenen Diketonen sehr ähnlich ist.

Auch das Tribrom-tropolon-brom (XXIV) lagert sich im alkalischen Medium um, und zwar entsteht daraus mit methanolischer Kalilauge in der Kälte in guter Ausbeute 2,4,6-Tribromphenol (XXVI). In Analogie zu der vorher erwähnten Umlagerung von XX über XXI zu XXII läßt sich auch die Bildung des Tribromphenols aus XXIV am einfachsten über XXV erklären.



Die Umlagerung eines Tropolon-Ringes in ein Phenol wurde oben schon als eine Tropolon-Reaktion allgemeinerer Art (V zu X) beschrieben. Sie erfolgt, wenn man Tropolon oder Colchicin in einer Hypobromit- oder Hypojodit-Lösung behandelt. In unseren letzteren Versuchen erscheint eine gleiche Reaktion schrittweise vorgenommen zu sein, so daß die einzelnen Verbindungen wie XXIII und XXIV auch als Zwischenprodukte aufgefaßt werden können, durch deren Isolierung wir einen Einblick in diese Umlagerungsreaktion erhalten haben.

Bisher wurde der Übergang eines Tropolon-Ringes in ein Phenol stets als eine Benzilsäure-Umlagerung betrachtet. Die Bildung des N-Acetyl-jodcolchinols (XXVII) aus Colchicin (V) mit Jod in Alkali wird von Santavy<sup>19)</sup> über die zwei nachfolgenden Zwischenprodukte formuliert.



Die analoge Reaktion des Tropolons, bei der o-Jodphenol entsteht, wird von Doering<sup>5)</sup> etwas anders, aber auch als eine Benzilsäure-Umlagerung aufgefaßt.

Wir möchten dagegen einen Reaktionsmechanismus von XXIV über XXV nach XXVI für wahrscheinlicher halten; das bedeutet, daß diese Umlagerungsreaktion nicht einer Benzilsäure-Umlagerung gleichzusetzen ist.

Herrn Professor Dr. Lettré sind wir für seine Anregungen und für die Förderung dieser Arbeit zu besonderem Dank verpflichtet. Herrn Dr. Fischer, Mikrochem. Labor. der Fa. Knoll AG, Ludwigshafen, danken wir sehr für die Durchführung der Analysen. Die UV-Absorptionsmessungen wurden von Fräulein Dr. Piazzolo an einem Beckman-Spektrophotometer Modell DU ausgeführt. Wir möchten ihr dafür unseren besten Dank aussprechen.

## Beschreibung der Versuche

### 7-Methyl-4,5-benzotropolon-methyläther (IV a)

3 g Phthalaldehyd wurden mit 2,4 ccm Methoxymethyl-äthylketon in 120 ccm Alkohol unter Zusatz von 6 ccm einer 3-proc. wäßrigen Kalilauge 15 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Danach wurde bis zur Trübung mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde die ätherische Lösung eingedampft und der erhaltene dunkle Rückstand zweimal aus Benzol umkristallisiert. Das Kristallbenzol enthaltende Produkt schmilzt bei 84°, nach dem Entfernen des Benzols i. V. auf dem Wasserbade bei 66—68°. Aus Äther-Petroläther wurde es in langen, farblosen Nadeln von 70° erhalten. Die Kristallisation bereitete zuerst Schwierigkeiten. Es ließen sich dann durch Adsorption an Aluminiumoxyd und Elution mit Äther Kristalle gewinnen, mit denen angeimpft wurde. Ausbeute 1,1 g.

Nach folgendem Verfahren ließ sich die Ausbeute etwas verbessern: Ein Gemisch von 5 g Phthalaldehyd, 3,8 g Methoxymethyl-äthylketon, 700 ccm Wasser und 18 ccm 2n-Natronlauge wurde 8 Tage lang bei Zimmertemperatur unter gelegentlichem Umschütteln stehen gelassen. Es schieden sich dabei bräunliche Öltropfen ab. Das Reaktionsgemisch wurde darauf erschöpfend ausgeäthert, die ätherische Schicht mit Sodalösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in abs. Äther aufgenommen und daraus durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff das gelbe, feinkristalline Hydrochlorid vom Schmp. 112° erhalten. Zur Gewinnung des freien Methyläthers wurde das Hydrochlorid mit 2n-Natronlauge übergossen, dann wurde ausgeäthert und nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 2,1 g, Schmp. 70°<sup>24)</sup>.

$C_{13}H_{12}O_2$ (200,2)	Ber. C 77,97	H 6,04
	Gef. » 77,88	» 6,09

Zur Verseifung des Äthers wurden 0,1 g mit 2 g Pyridiniumchlorid zunächst auf 200°, dann eine Stunde auf 150° erhitzt. Es wurde dann mit Wasser versetzt und eine gelbe, amorphe Substanz erhalten, die eine intensive dunkelbraune, grünstichige Eisenchlorid-Reaktion zeigte.

<sup>24)</sup> Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

## 4,5-Benzotropolon (IVb)

14 g Phthalaldehyd wurden in 1900 ccm Wasser suspendiert und mit 50 ccm 5n-Natronlauge versetzt. Nachdem Lösung eingetreten war, wurden 14,2 g Bromaceton hinzugegeben und 5 Minuten kräftig geschüttelt. Nach 12-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde die rotbraune Lösung filtriert, mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Chloroform verdampft und der zähflüssige Rückstand in wenig heißem Methanol aufgenommen. Beim Erkalten schied sich das Benzotropolon daraus in hellbraunen Kristallen ab. Es wurde unter Zusatz von wenig Tierkohle aus Methanol umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 159°.

Abbau zur Phthalsäure. 0,5 g Benzotropolon, mit wenig Wasser verrieben, wurden mit 2 ccm 5n-Natronlauge versetzt. Dabei schied sich das gelbe Natriumsalz des Benzotropolons aus. Unter Umrühren wurde dazu eine Lösung von 0,5 ccm Brom in 5 ccm 6n-Natronlauge gegeben. Nachdem Lösung eingetreten war, wurde das überschüssige Brom mit schwefliger Säure entfernt. Nach dem Ansäuern wurde ausgeäthert. Der Rückstand des Ätherextraktes wurde aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 200—203° (Zers.). Es wurden 0,2 g Phthalsäure erhalten.

Der gleiche Abbau bei Verwendung von Kalilauge führte nicht zur Phthalsäure, sondern zu bromhaltigen Produkten.

Abbau zur o-Zimtcarbonsäure (XI). 0,4 g Benzotropolon wurden in einem Gemisch von 2,5 ccm  $n_{1/1}$ -Kalilauge und 20 ccm Wasser gelöst und mit 2 ccm 25-proc. Wasserstoffsuperoxyd versetzt. Das sich dabei ausscheidende Benzotropolon wurde durch Zugabe von  $n_{1/1}$ -Kalilauge wieder in Lösung gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde dann 12 Stunden bei 50° sich selbst überlassen. Nach weiterem 14-tägigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde angesäuert und in Eis gestellt. Der erhaltene Niederschlag wurde aus Methanol umkristallisiert. 0,2 g, Schmp. 188° (bei langsamem Erhitzen). Mischschmp. mit authentischer o-Zimtcarbonsäure ohne Depression.

$C_{10}H_8O_4$ (192,2)	Ber. C 62,50	H 4,20
	Gef. » 62,42	» 4,17

## 3-Nitro-4,5-benzotropolon (XVII)

Zu einer mit Leitungswasser gekühlten Lösung von 1 g Benzotropolon in 10 ccm Eisessig wurden 0,5 ccm konz. Salpetersäure (D 1,4) zuge tropft. Das Gemisch wurde dann 3 Stunden auf etwa 40° erwärmt, danach mit dem vierfachen Vol. Wasser versetzt. Nach längerem Stehen in der Kälte hatte sich aus dem Reaktionsgemisch eine gelbe Kristallmasse ausgeschieden, die abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert wurde. Ausbeute 0,4 g. Schmp. 206° (Zers.).

$C_{11}H_7O_4N$ (217,2)	Ber. C 60,81	H 3,25	N 6,45
	Gef. » 60,13	» 3,49	» 6,37

## Umlagerung zu 1-Nitro-naphthoesäure-(2) (XVIII)

0,2 g Nitro-benzotropolon wurden in wenig Methanol gelöst und bei 40° mit einigen Tropfen 2n-Natronlauge versetzt. Es trat eine vorübergehende Rotfärbung auf. Beim Ansäuern fiel ein fast farbloses Produkt aus, das nach dem Umkristallisieren aus verd. Methanol bei 246° schmolz<sup>25</sup>). Ausbeute 0,15 g.

$C_{11}H_7O_4N$ (217,2)	Ber. C 60,81	H 3,25	N 6,45
	Gef. » 60,91	» 3,24	» 6,48

<sup>25</sup>) F. Mayer, T. Oppenheimer, B. 51, 1242 (1919).



3-Brom-4,5-benz-cycloheptadien-4,6-dion-(1,2) (XII)

0,5 g Benzotropolon wurden in 25 cem CCl<sub>4</sub> in der Wärme gelöst und in die auf 30° abgekühlte Lösung 0,5 cem Brom eingetropt. Dabei fiel ein rotbraunes Produkt aus, das sich aus bromhaltigem CCl<sub>4</sub> umkristallisieren ließ. Derbe goldgelbe Nadeln vom Schmp. 99° (Zers.) Ausbeute 0,3 g.

C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> Br (251,1)	Ber. C 52,60	H 2,81	Br 31,82
	Gef. » 52,69	» 2,89	» 32,03

Beim Erhitzen auf 90—95° lagerte sich das Diketon XII in das 3-Brom-4,5-benzotropolon (XIII) um. Es wurde aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 152°. Ausbeute quantitativ.

3-Oxy-4,5-benzotropolon (XIV)

0,2 g Diketon XII wurden mit wenig Wasser angerieben und in der Kälte mit 5 cem n<sub>1</sub>-Sodalösung versetzt. Es entstand eine hellbraune Lösung. Beim Ansäuern wurde ein hellgelbes Produkt erhalten, das nach mehrfachem Umkristallisieren aus Wasser bei 134° schmolz. Feine gelbliche Nadeln, die in methanolischer Lösung eine schmutzig violette Färbung mit Eisenchlorid geben. Ausbeute 0,1 g.

C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> (188,2)	Ber. C 70,21	H 4,29	
	Gef. » 69,93	» 4,24	

3,7-Dibrom-4,5-benzotropolon (XV)

Zu einer Lösung von 1 g Benzotropolon in 20 cem Eisessig wurden 0,6 cem Brom langsam zugetropft. Nach 3-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde auf dem Wasserbade schwach erwärmt, wobei die ausgeschiedenen Kristalle wieder in Lösung gebracht wurden. Beim Abkühlen schieden sich Kristalle in Form langer Nadeln aus, die nach dem Umkristallisieren aus Eisessig bei 145° schmolzen. Ausbeute 0,7 g.

C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> (330,0)	Ber. C 40,03	H 1,83	Br 48,44
	Gef. » 40,17	» 1,89	» 50,05

Der Abbau mit Hypobromit wurde in ähnlicher Weise durchgeführt wie beim Benzotropolon und führte zur Phthalsäure.

3,3,7-Tribrom-4,5-benzcycloheptadien-4,6-dion-(1,2) (XVI)

0,4 g Dibrom-benzotropolon wurden in 4 cem Eisessig gelöst und mit 0,4 cem Brom langsam versetzt. Die auf dem Wasserbade schwach erwärmte Lösung wurde unter Umschwenken mit etwa 10 cem Wasser versetzt. Dabei schied sich ein gelbes Öl aus, das aus Methanol kristallisierte. Gelbe Nadelchen vom Schmp. 106° (Zers.). Ausbeute 0,3 g.

C <sub>11</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> Br <sub>3</sub> · CH <sub>3</sub> OH (440,9)	Ber. C 32,68	H 2,06	Br 54,34
	Gef. » 32,62	» 2,06	» 54,54

Beim Einleiten von Schwefeldioxyd in eine methanolische Lösung dieses Tribromproduktes schieden sich nach Zugabe von Wasser lange Nadeln vom Schmp. 145° aus: Dibrom-benzotropolon (XV).

3,5,7-Tribrom-cycloheptadien-4,6-dion-(1,2) (XX)

a) *Aus Tropolon.* Zu einer Lösung von 0,85 g Tropolon in 10 cem Eisessig wurden 1,1 cem Brom zugetropft. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf 60° erwärmt und mit etwa dem 2,5-fachen Vol. Wasser verdünnt. Es schied sich bald ein kristallines Produkt ab, das sich als Tribrom-tropolon erwies (Schmp. 125°). Nach weiterem Verdünnen der Mutterlauge wurden etwa 100 mg des Diketons XX erhalten. Schmp. 110° (Zers.).

b) Aus *o*-Bromtropolon. 1 g *o*-Brom-tropolon wurde in 10 ccm Eisessig durch Erwärmen gelöst und in die noch warme Lösung 1,1 ccm Brom eingetropt. Es wurde dann auf 60° erwärmt und solange mit Wasser versetzt, bis eine bleibende Trübung entstand. Bei weiterem schwachen Erwärmen auf dem Wasserbad trat Kristallisation ein. Es wurde abgekühlt, abgesaugt und aus verd. bromhaltiger Essigsäure umkristallisiert. Das Produkt zeigte keine Eisenchlorid-Reaktion und schmolz unscharf bei 110° (Zers.).

$C_7H_5O_2Br_3$ (358,8)	Ber. C 23,43	H 0,84	Br 66,78
	Gef. » 22,03	» 0,87	» 69,84

Wahrscheinlich ist das Produkt mit Tetrabrom-cycloheptadien-dion verunreinigt.

Eine Lösung dieses Produktes XX in Methanol wurde mit Schwefeldioxyd behandelt. Nach dem Verdünnen mit Wasser schied sich ein kristallines Produkt ab, das bei 125° schmolz: 3,5,7-Tribrom-tropolon.

### 3,5-Dibrom-salicylsäure-methylester (XXII)

0,5 g Tribrom-cycloheptadien-dion(XX) wurden in 5 ccm Methanol gelöst, in Eis-Kochsalz gekühlt und langsam mit 3 ccm 3n-methanolischer Kalilauge versetzt. Im Eisbad wurde dann mit 8 ccm Wasser verdünnt, von einer geringen Menge amorphen Produktes abfiltriert und mit verd. Schwefelsäure gefällt. Das kristalline farblose Produkt wurde mehrfach aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 155°. Keine Depression mit der authentischen Substanz<sup>26</sup>). Ausbeute 0,3 g.

$C_8H_6O_3Br_2$ (310,0)	Ber. C 30,99	H 1,95	Br 51,56
	Gef. » 31,02	» 1,96	» 52,65

### 3,3,5,7-Tetrabrom-cycloheptadien-4,6-dion-(1,2) (XXIV)

1,28 g 3,5,7-Tribrom-tropolon wurden in 10 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst und bei 40° tropfenweise mit 0,5 ccm Brom versetzt. Die noch warme Reaktionslösung wurde dann mit 10 ccm Wasser verdünnt und unter beständigem Umschwenken langsam abgekühlt. Dabei schieden sich feine, fast farblose Nadeln aus, deren Menge durch weiteres Verdünnen mit Wasser vergrößert wurde. Nach dem Umkristallisieren aus bromhaltiger verd. Essigsäure wurde das Produkt im Exsiccator (ohne Vakuum) über  $CaCl_2$  getrocknet. Schmp. 121° (Zers.). Es zeigte keine Eisenchlorid-Reaktion. Ausbeute 1,48 g.

$C_7H_2O_2Br_4 \cdot 2H_2O$ (493,8)	Ber. C 17,02	H 1,22	Br 64,78
	Gef. » 17,87	» 1,34	» 68,14

Durch Behandeln mit schwefliger Säure wurde Tribrom-tropolon zurück-erhalten.

### Umlagerung zum 2,4,6-Tribromphenol (XXVI)

0,3 g Tetrabrom-diketon (XXIV) wurden in 3 ccm Methanol gelöst, in einer Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt und mit 2 ccm 3n-methanolischer Kalilauge langsam und unter Umschütteln versetzt. Nach dem Verdünnen mit 5 ccm Wasser wurde von einer geringen Trübung abfiltriert und angesäuert. Der farblose Niederschlag wurde mehrfach aus verd. Methanol umkristallisiert und durch Analyse und Mischschmp. als 2,4,6-Tribromphenol erkannt. Schmp. 92°. Ausbeute 0,18 g.

$C_6H_3OBr_3$ (330,8)	Ber. C 21,79	H 0,92	Br 72,45
	Gef. » 21,94	» 1,00	» 72,58

<sup>26</sup>) Peratoner, Gazz. Chim. Ital. 16, 416 (1886).

## Zur Kenntnis der Tribrom-colchiceinsäure

Von Hans Lettré, Hans Fernholz und Ernst Hartwig\*)

(Aus dem Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg)

(Eingegangen am 3. März 1951)

In seinen Untersuchungen über die Konstitution des Colchicins hat Windaus<sup>1)</sup> durch Einwirkung von Brom auf Colchicein in essigsaurer Lösung eine Verbindung erhalten, die er „Tribromcolchiceinsäure“ nannte. Sie besitzt die Zusammensetzung  $C_{21}H_{20}O_7NBr_3$ ; es sind demnach 3 Wasserstoffatome des Colchiceins ( $C_{21}H_{23}O_6N$ ) durch Brom ersetzt worden und ein weiteres Sauerstoffatom in das Molekül eingetreten. Die Verbindung löst sich in verdünnter Sodalösung, spaltet beim Erhitzen auf  $230^{\circ}$  Kohlendioxyd ab und läßt sich mit Diazomethan verestern. Sie zeigt somit die Eigenschaften einer Carbonsäure. Auf Grund der damaligen Formulierung des Colchicins als einer tautomeren o-Oxybenzaldehydform faßte Windaus die Bildung dieser Säure als eine Aldehydoxydation auf. Von Schiele<sup>2)</sup> wurde weiterhin festgestellt, daß das Reaktionsprodukt aus Diazomethan und Tribromcolchiceinsäure nach der analytischen Zusammensetzung zwei Methylengruppen mehr besitzt. Er nahm an, daß neben der Veresterung der Carboxylgruppe eine Methylierung der acetylierten Aminogruppe stattgefunden habe. Weitere Untersuchungen über diese Verbindung sind nicht beschrieben. Wir haben uns der Untersuchung der Tribromcolchiceinsäure zugewendet, um festzustellen, ob ihre Bildung mit der Formulierung des Colchicins nach Dewar<sup>3)</sup> (Ring C als Tropolon) (I) in Einklang gebracht werden kann.

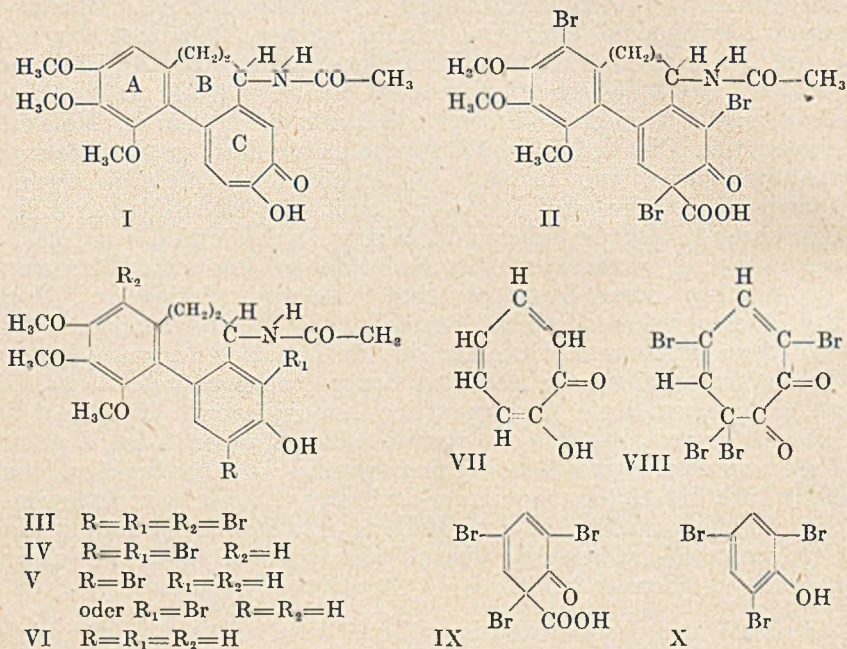
Nach Windaus<sup>1)</sup> wird diese Säure erhalten, wenn man eine Lösung von Colchicein in Eisessig bei Raumtemperatur mit einem Überschuß an Brom versetzt, das Gemisch dann erwärmt und anschließend mit Wasser versetzt, bis sich ein Niederschlag auszuscheiden beginnt. Wir fanden es zweckmäßig, diese Methode nur mit kleinen Ansätzen durchzuführen, da die Ausbeuten schwankend sind. Behandelt man Colchicein in einer Lösung in Tetrachlorkohlenstoff mit Brom, so fällt ein rotbrauner Niederschlag aus, der

\*) E. Hartwig, Dissertation Göttingen 1952.

<sup>1)</sup> A. Windaus, A. 439, 59 (1924); Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wiss., Math.-naturw. Klasse, Ab. A, 1914, 18. Abh., 1919, 16. Abh.; A. Windaus und H. Schiele, Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physikal. Kl. 1923, 17.<sup>2)</sup> Dissertation Göttingen 1922.<sup>3)</sup> Nature 155, 141, 479 (1945).

durch weitere Behandlung mit Brom in Eisessig in Tribromcolchiceinsäure übergeführt werden kann. Wir nehmen an, daß dieses Zwischenprodukt dem von Cook<sup>4)</sup> und von Nozoe<sup>5)</sup> beschriebenen roten Tropolon-Brom-Komplex analog ist (vgl. <sup>6)</sup>). Dieses Darstellungsverfahren der Tribrom-colchiceinsäure hat den Vorteil, daß nur eine geringe Menge amorpher Nebenprodukte gebildet wird.

Um die Tribrom-colchiceinsäure zu einem bekannten Derivat des Colchicins in Beziehung zu setzen, haben wir uns zunächst bemüht, das Decarboxylierungsprodukt zu fassen. Wie schon oben erwähnt,



spaltet Tribrom-colchiceinsäure nach Windaus bei 230° Kohlendioxyd ab. Die gleiche Reaktion beobachteten wir bei der Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf die Säure. Bei beiden Reaktionen konnte aber kein definiertes Produkt gefaßt werden. Zu einer präparativ brauchbaren Decarboxylierungsmethode führte die Beobachtung, daß die Tribrom-colchiceinsäure alkaliempfindlich ist. Erwärmt man sie in 2*n*-Sodalösung, so scheidet sich nach dem Ansäuern ein farbloses Produkt aus, das wir bisher nicht kristallin

<sup>4)</sup> J. W. Cook, A. R. M. Gibb und R. A. Raphael, Chem. Soc. **1951**, 2244.

<sup>5)</sup> Proc. Japan Akad. **27**. (5), 224 (1951).

<sup>6)</sup> H. Fernholz, E. Hartwig und J. Ch. Salfeld, A. **576**, 131 (1952).

erhalten haben. Jedoch ließ sich hieraus ein kristallines Hydrochlorid  $C_{20}H_{21}O_5NClBr_3$  und durch Behandlung mit Dimethylsulfat und Alkali ein kristallines Methylierungsprodukt  $C_{21}H_{22}O_5NBr_3$  erhalten. Formelmäßig wäre diese Verbindung als ein Tribrom-Substitutionsprodukt des N-Acetylcolchinol-methyläthers  $C_{21}H_{25}O_5N$  anzusehen. Daß tatsächlich ein Derivat dieses Stoffes vorliegt, zeigte die Reduktion des Decarboxylierungsproduktes der Tribrom-colchiceinsäure mit Zinkstaub in alkalischer Lösung; hierbei wurde N-Acetylcolchinol (VI) erhalten, so daß das Decarboxylierungsprodukt ein Tribrom-N-acetylcolchinol darstellt.

N-Acetylcolchinol wurde von Windaus<sup>1)</sup> durch Behandlung von Colchicin mit Jod und Kalilauge erhalten, wobei zunächst N-Acetyl-jod-colchinol entsteht, das durch Reduktion mit Zinkstaub in alkalischer oder saurer Lösung in N-Acetyl-colchinol übergeht. Diese direkte Reaktion des Colchiceins mit Jod in alkalischer Lösung zu einem Derivat des N-Acetylcolchinols veranlaßte uns, die Einwirkung von Brom in alkalischer Lösung auf Colchicin zu untersuchen. Hierbei entsteht ein Dibrom-N-acetyl-colchinol, das durch Reduktion mit Zinkstaub in alkalischer Lösung in N-Acetylcolchinol übergeht. Die beiden Bromatome in dieser Verbindung (IV) sind in o,o'-Stellung zu dem phenolischen Hydroxyl im Ring C des N-Acetylcolchinols anzunehmen, da wir N-Acetylcolchinol durch Behandlung mit Brom und Lauge bei Raumtemperatur in das gleiche Dibromderivat überführen konnten. Hier sei ein früherer Befund erwähnt, daß N-Acetylcolchinol mit Jod und Lauge wieder in das N-Acetyl-jod-colchinol übergeht<sup>7)</sup>, wobei also nur ein Halogenatom aufgenommen wird.

Aus Analogiegründen kann für 2 der 3 Bromatome des Tribrom-N-acetyl-colchinols auch die o,o'-Stellung zu der Phenolgruppe im Ring C angenommen werden. Einen Beweis dafür, daß Tribrom- und Dibrom-N-acetylcolchinol ein Bromatom in der gleichen Stellung besitzen, ergibt die partielle Entbromung mit Zinkstaub in saurer Lösung. Hierbei entsteht aus beiden Verbindungen das gleiche Monobrom-N-acetylcolchinol (V), das in alkalischer Lösung mit Zinkstaub in N-Acetylcolchinol übergeht.

Die Stellung des dritten Bromatoms konnte durch oxydativen Abbau festgelegt werden. Windaus<sup>1)</sup> konnte Colchicin durch Oxydation mit Kaliumpermanganat zu 3,4,5-Trimethoxy-phthalsäure abbauen, die aus den Ringen A und dem oxydativ abgebauten Ring B des Colchicins hervorgeht. Das Tribrom-N-acetylcolchinol liefert nun bei der analogen Oxydation eine Brom-trimethoxy-phthalsäure, für die nur die Formulierung einer 3,4,5-Trimethoxy-6-brom-phthalsäure möglich ist. Dibrom-N-acetylcolchinol hingegen

<sup>7)</sup> H. Lettré und H. Kölling, Dissertation Göttingen 1949.

ergibt bei diesem Abbau die gleiche Trimethoxy-phthalsäure, die auch aus Colchicin entsteht. Ein Bromatom des Tribrom-N-acetylcolchinols (III) ist also am Ring A vorhanden, das Gleiche gilt für die Tribrom-colchiceinsäure.

Für die Tribrom-colchiceinsäure selbst erscheint die Formulierung II nach ihrem Verhalten begründet. Diese Formulierung stützt sich insbesondere auf das Verhalten des Tropolons gegen Brom<sup>6</sup>). Während aber das Tropolon (VII) bei der Bromierung in saurer Lösung Derivate des 7-gliedrigen Ringes (VIII) bildet und sich erst in alkalischer Lösung über das nicht gefaßte Zwischenprodukt IX in das aromatische System X umlagert, ist im Falle des Colchiceins die Zwischenstufe IX in Form der Tribrom-colchiceinsäure (II) isolierbar, die erst in alkalischer Lösung in das aromatische System übergeht. Die Reaktionsfähigkeit und Reaktionsweise der Tropolone hat sich als außerordentlich abhängig von der Substitution erwiesen<sup>6</sup>).

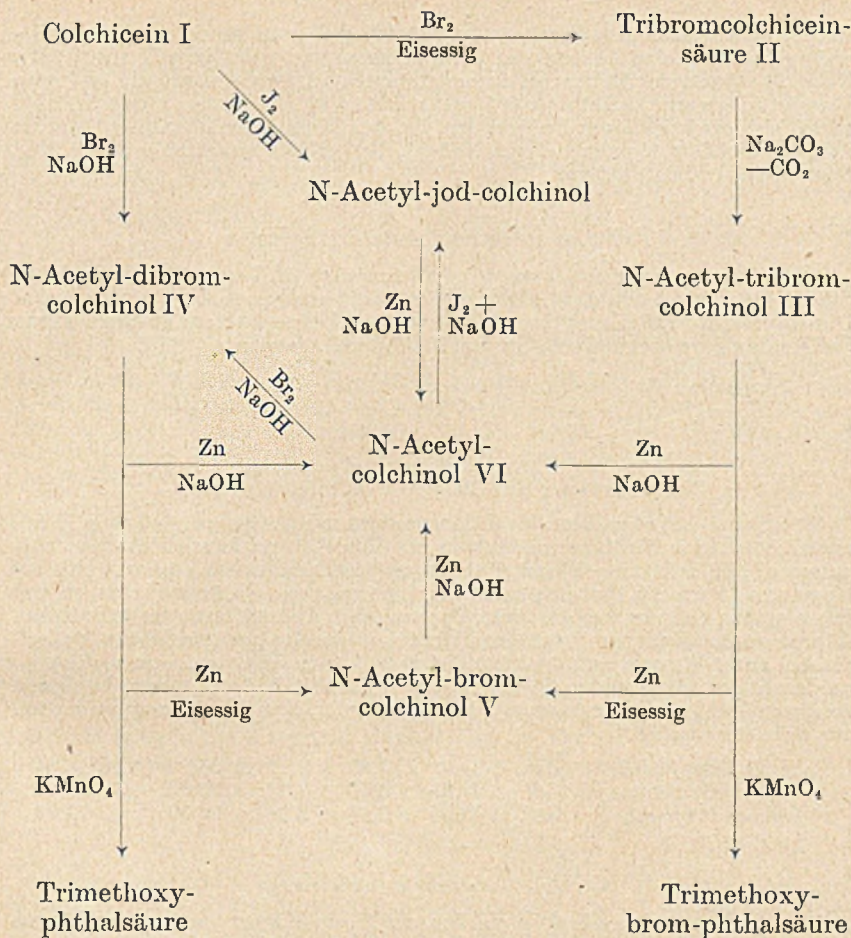
Wir haben die Befunde von Schiele<sup>2</sup>) über die Einwirkung von Diazomethan auf Tribrom-colchiceinsäure bestätigen können; das Reaktionsprodukt enthält 2 CH<sub>2</sub>-Gruppen mehr. Durch Behandlung von Tribrom-colchiceinsäure mit Dimethylsulfat und Natronlauge in der Kälte konnte ein Produkt erhalten werden, das nur eine CH<sub>2</sub>-Gruppe mehr enthält, das also als der wahre Methylester der Tribrom-colchiceinsäure anzusehen ist. Das UV-Spektrum dieses Methylesters stimmt völlig mit dem der Tribrom-colchiceinsäure überein, während das des mit Diazomethan erhaltenen Produktes sich hiervon unterscheidet. Die Annahme von Schiele, daß die weitere Methylengruppe an das N-Atom getreten ist, ist unwahrscheinlich, da Colchicin nur mit einem Molekül Diazomethan reagiert und in Colchicin und das isomere Isocolchicin übergeht<sup>8</sup>) und keine N-Methylierung stattfindet (das Analoge gilt für das N-Acetylcolchinol, wie wir fanden). Wir möchten eher an die Möglichkeit einer Aufnahme der Methylengruppe unter Ringerweiterung denken<sup>9</sup>).

Der von Windaus<sup>1</sup>) durch Abbau des Colchicins erhaltene N-Acetylcolchinol-methyläther ist inzwischen von J. W. Cook<sup>10</sup>) synthetisiert worden. Die Reaktionen, die zu dieser in ihrer Konstitution feststehenden Verbindung führen, sind in dem nachstehenden Schema zusammengestellt. Nach den Untersuchungen über die Reaktionen des Tropolons mit Brom<sup>6</sup>) und über den Abbau der

<sup>6</sup>) M. Sorkin, *Helv.* **29**, 246 (1946).

<sup>2</sup>) Vgl. B. Eistert, *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie*. Verlag Chemie 1943, 359.

<sup>10</sup>) J. W. Cook, J. Jack, J. D. Loudon, *Chem. Soc.* **1951**, 1397; H. Rapoport, A. R. Williams, M. E. Cisney, *Am. Soc.* **73**, 1414 (1951).



Tribrom-colchiceinsäure ist ihre Entstehung mit der Formulierung des Ringes C des Colchicins als Tropolonring vereinbar.

Der Firma E. Merck-Darmstadt danken wir für die freundliche Überlassung von Colchicin, die uns die Durchführung dieser Untersuchungen ermöglichte. Herrn Dr. Fischer, Mikrochem. Labor der Fa. Knoll AG, Ludwigshafen, danken wir sehr für die Durchführung der Analysen.

### Beschreibung der Versuche

#### Tribrom-colchiceinsäure

1 g Colchicein wurde in 125 ccm Tetrachlorkohlenstoff unter Erwärmen gelöst und bei 40° mit 1 ccm Brom tropfenweise versetzt. Es schied sich ein rotbraunes Produkt aus, das nach Abkühlen auf 0° abgesaugt und mehrfach mit  $\text{CCl}_4$  gewaschen

wurde. Es wog nach dem Trocknen bei 50° 2,25 g. Darauf wurde es in 5 ccm Eisessig gelöst und eine Lösung von 0,5 ccm Brom in 5 ccm Eisessig zugetröpfelt. Nach 24-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde vorsichtig auf dem Wasserbad erwärmt (nicht über 70°) und mit etwa 10 ccm Wasser versetzt. Dabei schied sich ein kristallines Produkt aus, das aus Eisessig umkristallisiert wurde. Lange, büschelförmig angeordnete Nadeln, die bei 240° sinterten und bei 268° schmolzen. Ausbeute 0,54 g.

### Tribrom-colchiceinsäure-methylester

0,1 g Tribrom-colchiceinsäure wurden zunächst in 3 ccm 0,1n-Natronlauge gelöst, dann mit 5 ccm 2n-Natronlauge versetzt und nach Zugabe von 1 ccm Dimethylsulfat kräftig geschüttelt. Das ausgeschiedene farblose Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 282° (Zers.). Ausbeute 0,08 g.

$C_{22}H_{22}O_7NBr_3$ (652,2)	Ber. C 40,51	H 3,40	N 2,15	Br 36,74
	Gef. » 40,19	» 3,47	» 2,34	» 36,94

### Einwirkungsprodukt von Diazomethan auf Tribrom-colchiceinsäure

Windaus<sup>1)</sup> hat über dieses Reaktionsprodukt nur angegeben, daß es in Alkali unlöslich ist. Aus der Dissertation von H. Schiele<sup>2)</sup> ist folgende Angabe entnommen: „Zu Tribrom-colchiceinsäure in methylalkoholischer Lösung wurde solange eine ätherische Diazomethanlösung hinzugegeben, bis kein Verbrauch von Diazomethan mehr festzustellen war. Der nach dem Abdestillieren der ätherischen Lösung zurückbleibende Ester der Tribrom-colchiceinsäure wurde aus Methylalkohol unter Wasserzusatz umkristallisiert und so in farblosen, langen, dünnen, an den Enden abgedachten Säulen erhalten, die bei 254° schmolzen. Nach den Analysen sind 2 Methylgruppen aufgenommen, von denen die eine wahrscheinlich am Stickstoff haftet.“

$C_{23}H_{24}O_7NBr_3$ (666,2)	Ber. C 41,49	H 3,63	N 2,10	Br 35,98	OCH <sub>3</sub> 18,64
Schiele	Gef. » 41,75	» 3,73	» 2,25	» 35,83	» 18,54
Eigenes Präparat	Gef. » 41,51	» 3,66	» 2,29	» 36,30	» 18,62

### N-Acetyl-tribrom-colchinol

0,5 g Tribrom-colchiceinsäure wurden mit 2 ccm Wasser verrieben und dann 10 ccm 2n-Natriumcarbonatlösung zugegeben. Nach einigen Stunden hatte sich eine breiige Masse gebildet, die nach dem Verdünnen mit 10 ccm Wasser bis zur vollständigen Lösung auf 80° erwärmt wurde. Nach dem Ansäuern und Erkalten wurde die farblose Fällung abgesaugt und getrocknet. Das Produkt selbst ließ sich nicht kristallisieren. Aber durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in eine ätherische Lösung wurde ein kristallines Hydrochlorid erhalten.

$C_{20}H_{20}NO_3Br_3 \cdot HCl$ (630,2)	Ber. C 38,13	H 3,20	N 2,22	OCH <sub>3</sub> 14,77
	Gef. » 38,67	» 3,47	» 2,73	» 15,10

*Methyläther.* 2 g des amorphen Produktes wurden in 12 ccm 2n-Natronlauge gelöst und in der üblichen Weise mit 2 ccm Dimethylsulfat behandelt. Es schied sich ein öliges Produkt aus, das nach einiger Zeit fest wurde. Das getrocknete Produkt wurde in Äther gelöst und durch Filtration durch eine Aluminiumoxydsäule gereinigt. Es kristallisierte aus Cyclohexan. Schmp. 142°. Ausbeute 1,1 g.

$C_{21}H_{22}O_5NBr_3$ (608,1)	Ber. C 41,48	H 3,65	N 2,30	Br 39,42
	Gef. » 41,87	» 3,95	» 2,30	» 39,84



## Reduktion zum N-Acetyl-brom-colchinol

0,3g N-Acetyl-tribrom-colchinol wurden in 5 cem Eisessig gelöst und auf dem Wasserbade mit 2 g Zinkstaub (mit Kupfer aktiviert) erwärmt. Es schied sich bald eine kristalline Substanz aus. Das Reaktionsgemisch wurde heiß filtriert, der Rückstand zweimal mit Eisessig ausgekocht und die vereinigten Filtrate mit Wasser versetzt. Dabei schieden sich farblose Kristalle aus, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Eisessig bei 202° schmolzen. Ausbeute 0,09 g.

$C_{20}H_{22}O_5NBr$ (436,3)	Ber. C 55,05	H 5,08	Br 18,32
	Gef. » 55,11	» 5,21	» 18,33

## Reduktion zum N-Acetylcolchinol

0,1g N-Acetyl-tribrom-colchinol wurden in 5 cem 2n-Natronlauge gelöst und mit 0,5 g Zinkstaub 5 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt. Nach 1-stündigem Stehen in der Wärme wurde der Zinkstaub abgesaugt und die Lösung mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Das ausgeschiedene Produkt wurde durch Erwärmen kristallin. Aus Wasser umkristallisiert schmolz es bei 148—149°. Der daraus erhaltene Methyläther schmolz bei 196—199°. Beide Substanzen zeigten keine Schmp.-Depression mit authentischen Präparaten.

## Oxydation zur 3,4,5-Trimethoxy-6-brom-phthalsäure

0,9 g N-Acetyl-tribrom-colchinol wurden in 35 cem verd. Natronlauge gelöst, auf dem Wasserbade erhitzt und so lange mit einer 5-proc. Kaliumpermanganatlösung versetzt, bis die Färbung 10 Minuten bestehen blieb. Dann wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert, der Braunstein durch Einleiten von Schwefeldioxyd in Lösung gebracht und mehrfach ausgeäthert. Der Rückstand des Ätherextraktes führte zu einem hellgelben Öl, das zunächst i. V. bei 100° getrocknet, dann bei 140—160° i. V. sublimiert wurde. Aus abs. Äther umkristallisiert, wurde ein nicht ganz farbloses Produkt erhalten. Schmp. 132°.

$C_{11}H_9O_8Br$ (317,1)	Ber. C 41,66	H 2,86	Br 25,20
	Gef. » 42,02	» 3,00	» 23,64

## N-Acetyl-dibrom-colchinol

a) Aus Colchicein. 1 g Colchicein wurde in 30 cem 0,1n-Kalilauge gelöst und solange tropfenweise mit einer Lösung von 0,5 cem Brom in 5 cem 40-proc. Kalilauge versetzt, bis eine Trübung entstand. Das überschüssige Brom wurde mit Schwefeldioxyd entfernt, die Lösung mit verd. Schwefelsäure angesäuert, der Niederschlag mit 300 cem Wasser ausgekocht, bei 110° getrocknet und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 226—228°. Ausbeute 0,3 g.

b) Aus N-Acetylcolchinol. 0,24 g N-Acetylcolchinol wurden in 0,1n-Natronlauge gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 0,5 cem Brom in 5 cem 40-proc. Kalilauge versetzt. Aufarbeitung wie bei a). Schmp. 230°. Ausbeute 0,15 g.

$C_{20}H_{21}O_5NBr_2$ (515,2)	Ber. C 46,62	H 4,12	N 2,72	Br 31,02
	Gef. » 46,73	» 4,14	» 2,55	» 31,74

Die Reduktionen mit Zinkstaub in Eisessig zum N-Acetyl-brom-colchinol und mit Zinkstaub und Natronlauge zum N-Acetylcolchinol wurden wie beim N-Acetyl-tribrom-colchinol durchgeführt. Oxydativer Abbau mit Kaliumpermanganat ebenfalls wie dort. 3,4,5-Trimethoxy-phthalsäure-anhydrid. Aus Äther umkristallisiert; Schmp. 143°. Keine Schmp.-Depression mit einem aus Colchicin hergestellten Präparat.

Jodierung des N-Acetylcolchinols (H. Kölling<sup>1</sup>)

0,25 g N-Acetylcolchinol, in wenig verd. Natronlauge gelöst, wurden zu einer Lösung von 0,5 g Jod und 2 g Kaliumjodid in 20 cem Wasser gegeben. Nach 2-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert, überschüssiges Jod durch Einleiten von Schwefeldioxyd reduziert und der schwach gelb gefärbte Niederschlag nach dem Absaugen mehrfach aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 220—222°. Keine Depression beim Mischschmp. mit dem authentischen N-Acetyl-jod-colchinol. Ausbeute 0,3 g.

---

Abgeschlossen am 20. April 1952

# MONOGRAPHIEN

zu „Angewandte Chemie“ und „Chemie-Ingenieur-Technik“

---

**Nr. 58: Die Genfer Nomenklatur in Chiffren und  
Vorschläge für ihre Erweiterung auf Ringverbindungen  
Ein neues Ordnungssystem für organische Verbindungen**

*von Wolfgang Gruber. 1950. 72 Seiten. Kartoniert DM 4,50*

Dieses nach den bewährten einfachen Regeln der Genfer Nomenklatur aufgebaute System zeigt einen Weg, die ungeheure Fülle an jährlich veröffentlichten organischen Verbindungen rationell zu ordnen.

**Nr. 63: Teilchengewichtsbestimmungen organischer  
Verbindungen mit Hilfe der Dialysenmethode  
Ein Beitrag zur Frage der Solvataion gelöster  
organischer Substanzen**

*von Hans Spandau. 1951. 86 Seiten mit 14 Abb. und 33 Tabellen  
Kartoniert DM 12,20*

„Mit der vorliegenden Arbeit beweist der Verfasser, daß die Dialysenmethode zur Teilchengewichtsbestimmung gelöster organischer Substanzen in organischen Lösungsmitteln grundsätzlich geeignet ist. Wesentliche Erkenntnisse über Assoziations- und Solvationsverhältnisse wurden gewonnen durch Dialyse- und Diffusionsversuche zur Untersuchung des molekularen Verteilungszustandes organischer Nicht-elektrolyte in polaren und unpolaren Lösungsmitteln. Das Buch ist eine erstklassige Ergänzung zu Staudingers Organischer Kolloidchemie. Eine ganze Anzahl Tabellen erleichtern die Einarbeitung . . . Man kann das Buch nur empfehlen.“

(Ätherische Öle, Riechstoffe, Parfümerien, Essenzen und Aromen, 8/1951)

**Nr. 64: Papierchromatographie**

*von Friedrich Cramer. 1952. 81 Seiten mit 2 Vierfarbendrucktafeln  
und 47 Abbildungen. Kartoniert DM 9,80*

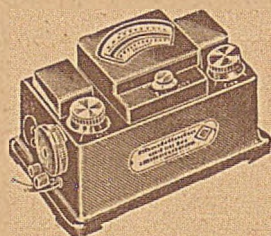
In zusammengefaßter Form gibt der Verfasser eine methodische Anweisung zum Ausführen papierchromatischer Analysen. Sie ist bei aller Kürze so ausführlich gehalten, daß sich ein Nachschlagen der Originalliteratur in der Regel erübrigt. Der Aufbau der Apparaturen ist durch zahlreiche Abbildungen erläutert. Auch auf die Auswertung der Analyseergebnisse wird näher eingegangen.

„ . . . Die Literatur ist sehr umfangreich und auf viele, teilweise schwer zugängliche Zeitschriften verteilt. Daher ist es ein großes Verdienst F. Cramers, in seiner Monographie nicht nur eine übersichtliche Zusammenstellung der wichtigsten Arbeiten, sondern auch ein Laboratoriumsbuch zur praktischen Durchführung der Methode vorzulegen.“  
(Melland Textilberichte, Dez. 1951)

*Ein vollständiges Verzeichnis aller lieferbaren Monographien  
senden wir Ihnen auf Wunsch zu.*

**VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.**

## Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



Erhöhte Empfindlichkeit · Doppelskala für Extinktion und Absorption · Eingebauter Stabilisator  
Umschaltbar für Zeiger-Instrument und Multiflex-Galvanometer · Neue Interferenzfilter

Günstiger Preis: 500 DM

Verlangen Sie unsere neue Kolorimeter-Broschüre

**DR. B. LANGE**



BERLIN-ZEHLENDORF, Hermannstraße 14-18 · Telefon 848122

*Soeben erschien:*

## PROZENTTABELLEN ORGANISCHER VERBINDUNGEN

von **Dr. H. GYSEL**

Leiter der Mikroanalytischen Laboratorien der Ciba AG., Basel

1952, 662 Seiten, nebst einer größeren Anzahl häufig gebrauchter  
Hilfstabellen. Einführung in drei Sprachen, deutsch, französisch,  
englisch. Format 16,5 × 24 cm.

Holzfreies Papier, in Kunstleder gebunden DM 125,—

*Das erste große Standard-Tabellenwerk für alle Chemiker der  
organischen Chemie, die chemische Industrie, die pharma-  
zeutische Industrie; unentbehrlich in jedem Laboratorium.  
Umfaßt 70000 der häufigsten organischen Verbindungen.*

*Zu beziehen durch:*

**VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.**

Abt. Sortiment und Antiquariat

4. neubearbeitete und erweiterte Auflage

## Kolorimetrische Analyse

Von **Dr. Bruno Lange**

unter Mitarbeit von Prof. Dr. Hirschmüller und Dr. Menzel

1952, XXIII, 395 Seiten mit 104 Abbildungen und 18 Tabellen.  
Ganzleinen DM 23,80

*Ausführlicher Prospekt auf Anfrage.*

**VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.**