



JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON
HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 573 · HEFT 2

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

Inhalt

Karl Winterfeld und Carl Heinen, Die Synthese des d,l-3-Lupinins	85
Wilhelm Treibs, Bernhard Ulrici und Alfred Stein, Über bi- und polycyclische Azulene, VIII. Mitteilung: Über die Buchner-Reaktion des Hydrindens und die Grignard-Umsetzung des Grundazulen-carbonsäureesters (Mit 2 Figuren im Text)	93
Theodor Wieland, Werner Schäfer und Ekkehart Bokelmann, Über Peptidsynthesen V: Über eine bequeme Darstellungsweise von Acylthiophenolen und ihre Verwendung zu Amid- und Peptid-Synthesen	99
Hans Heinrich Schlubach und Volker Franzen, Über Polyacetylene III: Über das Diphenyl-pentacetylen und das Monophenyl-diacetylen	105
Hans Heinrich Schlubach und Volker Franzen, Über Polyacetylene IV: Über die Absorptionsspektren von Diphenyl-polyacetylenen (Mit 6 Figuren im Text)	110
Hans Heinrich Schlubach und Volker Franzen, Über Polyacetylene V: Über das Monojod-diacetylen	115
Rolf Huisgen, Heinz Eder, Lothar Blazejewicz und Eugen Mergenthaler, Die Isomeren des Desoxyvomicens und ihre katalytische Hydrierung: Über Strychnos-Alkaloide XXXIV (Mit 5 Figuren im Text)	121
Wilhelm Schlenk jr., Die Thioharnstoff-Addition organischer Verbindungen (Mit 5 Figuren im Text)	142

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 ange deuteten 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 „Methylnaphthylkoton“.

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 1951 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. — Photomechanische Wiedergabe nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages.

6

POLITECHNIKA
BIBLIOTEKA
CZ. W. A.
Wrocław

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

573. Band

Die Synthese des d,l-3-Lupinins

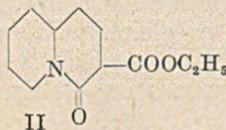
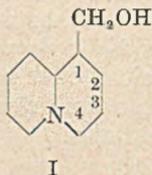
Von *Karl Winterfeld* und *Carl Heinen*

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn)

(Eingelaufen am 28. Mai 1951)

Für das 1-l-Lupinin, das Hauptalkaloid der gelben Lupine (*Lupinus luteus*) stellte P. Karrer¹⁾ die Konstitutionsformel I auf, die in den folgenden Jahren auf verschiedenen Wegen durch Abbau und Synthese bestätigt wurde. Frühere Untersuchungen von K. Winterfeld und Fr. W. Holschneider²⁾ ergaben, daß neben dem Lupinin in den Lupinensamen auch noch struktur-isomere Begleitalkaloide vorhanden sind. Dieser Befund stützte sich auf das Ergebnis des Bromcyan-abbaus von Reinst-lupinin vom Schmp. 68–69° und Roh-lupinin (Schmp. 59–63°).

Die Auffindung und Reindarstellung der α' -Methyl- α -picolinsäure und der α' -n-Butyl- α -picolinsäure beim Abbau des rohen Alkaloids wurde von K. Winterfeld in der Weise gedeutet, daß 1-Lupinin (1-Oxymethyl-chinolizidin) noch von einem Struktur-isomeren, dem 4-Lupinin (4-Oxymethyl-chinolizidin) begleitet ist. Das Auftreten von Struktur-isomeren wurde noch weiter dadurch bestätigt, daß L. Couch³⁾ in einer in Nordamerika heimischen Lupinenart (*Lupinus palmeri* S. Wats) neben 1-Lupinin ein mit diesem struktur-isomeres Alkaloid fand, Tetralupin. Da die Struktur-isomeren nur in kleinen Mengen gefunden werden konnten, war die Aufklärung der Konstitution durch Abbau nicht möglich.



¹⁾ Helv. XI, 1062 (1928).

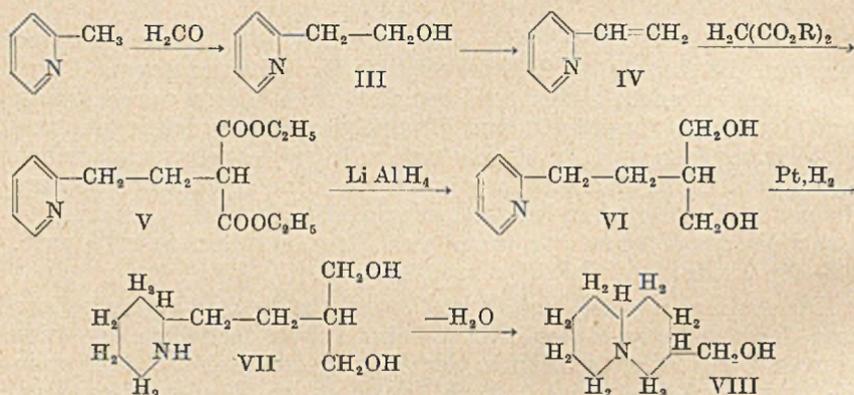
²⁾ B. 64, 137 (1931).

³⁾ Am. Soc. 56, 2434 (1934).

Erfolgversprechender schien die Synthese der verschiedenen Struktur-isomeren des Lupinins und der Vergleich mit den Begleitalkaloiden des Lupinins. Die Synthese des 4-Lupinins hatten K. Winterfeld, Fr. W. Holschneider und Fr. Friedländer⁴⁾ schon früher beschrieben.

Die Synthese des 3-Lupinins hatten schon vor uns V. Boekeheide und S. Rothchild⁵⁾ versucht, indem sie 3-Carbaethoxy-4-keto-chinolizidin (II) mit Wasserstoff am Kupferchromit-Katalysator und mit Hilfe von Lithium-Aluminiumhydrid reduzierten. In beiden Fällen aber wurde die Seitenkette abgespalten unter Bildung von Chinolizidin (Norlupinan) bzw. 4-Ketochinolizidin.

Die Darstellung des 3-Lupinins (3-Oxymethyl-chinolizidin) (VIII) gelang uns in folgenden Stufen:



β -(2-Pyridyl)-äthanol (III) wurde in Anlehnung an die Darstellung von C. W. Tullock und S. M. Mc. Elvain⁶⁾ in 30-proc. Ausbeute erhalten, obwohl in dem zur Verfügung stehenden Autoklaven nur mit einem Wasserstoffdruck von 50 Atü statt der angegebenen 133 Atü gearbeitet werden konnte.

Zur Darstellung des 2-Vinylpyridins (IV) stand außer den ungenauen Angaben von Ladenburg⁷⁾ keine Literatur zur Verfügung. In Vorversuchen mit verschiedenen wasserabspaltenden Mitteln gab Ätzkali die beste Ausbeute. Da das 2-Vinylpyridin leicht polymerisiert, muß es gleich weiterverarbeitet oder mit Hydrochinon als Inhibitor versetzt werden. Aber auch dann bräunt sich das farblose 2-Vinylpyridin beim Stehen im Dunkeln.

⁴⁾ Ar. Pharm. 277, 192 (1939).

⁵⁾ Am. Soc. 71, 879 (1949).

⁶⁾ Am. Soc. 61, 962 (1939).

⁷⁾ B. 22, 2585 (1889) und A. 301, 128 (1898).

Die Additionsreaktionen des 2-Vinylpyridins sind von Doering und Weil⁸⁾ als Angriff nucleophiler Reagenzien am elektrophilen 2-Vinylpyridin veranschaulicht worden.

Damit in Einklang steht die Verwendung von Natrium oder Natriumalkoholat als Katalysator, da sie die Bildung des Anions der aktiven Methylenverbindung begünstigen. Durch sorgfältige Kontrolle der Reaktionsbedingungen gelang es, die typischen Nebenreaktionen der Michael-Addition zu vermeiden und die Ausbeute an β -(2-Pyridyl)-äthylmalonsäure-diäthylester (V) auf 62% zu steigern. Doering und Weil⁸⁾ erhielten bei der Addition von Malonester an 2-Vinylpyridin ohne Verwendung eines Lösungsmittels nur 20% Ausbeute, mit Äthanol 33%; Boekelheide und Rothchild⁵⁾ mit einem größeren Ansatz in Äthanol 53%.

Bei der Reduktion des β -(2-Pyridyl)-äthylmalonsäure-diäthylesters (V) mit Lithium-Aluminium-hydrid in Äther nach der Vorschrift von Boekelheide und Rothchild⁵⁾ konnte durch sorgfältige, allerdings ziemlich mühselige Aufarbeitung eine Ausbeute von 53% an reindestilliertem 4-(2-Pyridyl)-2-oxymethyl-butanol(1) (VI) erzielt werden (B. u. R. 24%).

Der Pyridinkern wurde nun mit Wasserstoff unter Verwendung des Platinoxyd-Katalysators nach Adams, Vorhees und Shriener⁹⁾ zum Piperidining in schwach saurer Lösung hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff wurde glatt angelagert. Durch Erwärmen des Reaktionsgemisches konnte die Hydrierung wesentlich beschleunigt werden.

Das auf diese Weise erstmalig gewonnene 2-Oxymethyl-4-(2-piperidyl)-butanol(1) (VII) ist kristallisiert (Schmp. 89–90°) und wurde durch die Darstellung seines Phenylurethans näher charakterisiert. Auf Zugabe von Mayers Alkaloid-fällungsreagenz entstand keine Fällung.

Die Verbindung VII ist stabil und läßt sich in reinem Zustand ohne Zersetzung im Hochvakuum destillieren. Bei der Destillation unter gewöhnlichem Druck und im Vakuum der Wasserstrahlpumpe spaltete sie teilweise Wasser ab. Im Kolben blieb ein verharzter Rückstand.

Neben unverändertem Ausgangsmaterial (VII) destillierte in geringer Ausbeute eine leichtbewegliche Flüssigkeit über, die Permanganat in Aceton sofort entfärbte, den typischen Lupingeruch aufwies und mit Mayers Reagenz eine Fällung gab. Dieses Öl, das sich beim Stehen schnell braun färbte, wurde als 3-Anhydrolupinin angesehen. Auf seine Isolierung und Charakterisierung wurde verzichtet, da die erhaltene Menge zur Reingewinnung zu gering und die Darstellung in größerem Maße im Augenblick ohne Interesse war.

⁸⁾ Am. Soc. 69, 2463 (1947).

⁹⁾ Organic Syntheses Vol. VIII, 92.

Der Ringschluß zum 3-Lupinin (VIII) unter Austritt von einem Mol Wasser trat schon ein, wenn die Base VII bei Gegenwart von wenig Ätzkali im Hochvakuum destilliert wurde. Das so erstmalig dargestellte 3-Lupinin war ein hellgelbes Öl, das keine Neigung zur Kristallisation zeigte, wahrscheinlich weil es noch mit unverändertem Ausgangsmaterial verunreinigt war. Letzteres kristallisierte nach dem Versetzen des Öles mit etwas Äther aus und konnte durch den Mischschmp. identifiziert werden. Seine Gegenwart war der Grund für die Bildung von Nitrosamin und den positiven Ausfall der Feigl'schen Reaktion auf sekundäre Amine¹⁰⁾. Das 3-Lupinin gab sich durch die Fällung mit Mayers Reagenz zu erkennen.

Die Reindarstellung des 3-Lupinins erfolgte durch den Umsatz von VII mit Phosphorpentabromid in Benzol und anschließendes Kochen des Reaktionsproduktes mit Natriumacetat. Die in Äther aufgenommene bromfreie Base wurde nach dem Verdunsten des Lösungsmittels im Hochvakuum destilliert. Bei gleichem Vakuum und gleicher Badtemperatur sublimierten farblose Kristalle vom Schmp. 55–58° und gleichzeitig ging ein hellgelbes Öl über, in dem sich nach einiger Zeit Kristalle bildeten.

Da die Analysen beider Anteile völlig übereinstimmen, kann dieser Befund nur erklärt werden, wenn man die Bildung eines Gemisches der beiden diastereomeren Formen des 3-Lupinins annimmt, die im Verhältnis der Epimerie zueinander stehen und deren Entstehung theoretisch zu erwarten war.

Zur Charakterisierung des gelben Öles wurden das Phenylurethan und das Phenylurethan des Jodmethylates dargestellt.

Beschreibung der Versuche

β -(2-Pyridyl)-äthanol (III)⁶⁾

In einem Porzellanbecher von 21 Inhalt wurden 150 g Paraformaldehyd (Merck) und 1000 ccm α -Picolin (techn. rein von der Teerverwertungsges. Duisburg) gegeben. Der Becher wurde in einen Autoklaven gesetzt und 50 Atü Wasserstoff aufgedrückt. Nach zweistündigem Heizen hatte der Autoklav im Innern eine Temperatur von 140° erreicht, die 8 Std. lang genau eingehalten wurde, was sehr wichtig ist, da unter 115° kein Umsatz stattfand, oberhalb 150° aber fast ausschließlich Verharzungsprodukte entstanden.

Von dem erhaltenen gelben Gemisch wurde auf dem Dampfbad i. V. (12 Torr) das α -Picolin abdestilliert. Anschließend wurde auf dem Ölbad bei 3–5 Torr der hellbraun gefärbte Rückstand destilliert. Nach einem hauptsächlich aus α -Picolin bestehenden Vorlauf ging das β -(2-Pyridyl)-äthanol (III) bei 98–103° über. Farbloses, viskoses Öl vom Sdp. 98–103°/3–5 (Lit. Sdp. 107–108°/7). Ausbeute 182 g = 29% d. Th., bezogen auf 150 g Formaldehyd. (Lit. 32%).

2-Vinylpyridin (IV)

a) 9,2 g α -Picolinalkin (III) wurden mit 2 g gepulvertem Ätzkali versetzt und nach dem Stehen über Nacht i. V. (30 Torr) destilliert. Bei 60–64° gingen 7,1 g 2-Vinylpyridin über. Ausbeute 90% d. Th.

¹⁰⁾ Feigl und Anger, Z. analyt. Chemie 115, 449 (1939).

b) 9,0 g von III wurden mit 0,9 ccm konz. H_2SO_4 versetzt und eine Std. auf 170° erhitzt. Anschließend wurde das 2-Vinylpyridin i. V. abdestilliert. Ausbeute 5,1 g = 65% d. Th.

Das bei a) und b) erhaltene 2-Vinylpyridin wurde über festem KOH getrocknet. Nach eintägigem Stehen war es schon merklich polymerisiert.

c) 12,3 g α -Picolinalkin wurden i. V. (170 Torr) auf ein Gemisch von 1 g Kaliumsulfat und 50 mg Hydrochinon getropft in einem Claisenkolben, der im Ölbad auf 175° erhitzt wurde. Die Zersetzung erfolgte sofort. Wasser und 2-Vinylpyridin destillierten ab. Nach dem Trocknen mit KOH wurden nach erneuter Vakuumdestillation 8,0 g = 76% d. Th. 2-Vinylpyridin erhalten.

d) 12,3 g von III wurden auf 1 g feingepulvertes Ätzkali und 100 mg Hydrochinon getropft unter sonst gleichen Bedingungen wie bei c). 9,5 g Ausbeute, 91% d. Th.

Das unter Zusatz von Hydrochinon erhaltene 2-Vinylpyridin polymerisierte sich nicht mehr beim Trocknen mit KOH, färbte sich allerdings im Laufe der Zeit auch bei nochmaligem Versetzen mit Hydrochinon braun.

Später wurde auf die Reindarstellung des β -(2-Pyridyl)-äthanol verzichtet und wie folgt verfahren:

Vom dem Reaktionsprodukt des Autoklavenumsatzes wurde auf dem Dampfbad das α -Picoin i. V. abdestilliert. Der Rückstand wurde in einem 500 ccm Claisenkolben, der im Ölbad auf 180° erhitzt war, auf eine Mischung von 10 g feingepulvertem Ätzkali und 0,5 g Hydrochinon aufgetropft. Bei 180 Torr destillierten 2-Vinylpyridin und Wasser ab. Im Kolben blieb ein harziger Rückstand. Das Destillat wurde mit KOH getrocknet und i. V. (50 Torr) an einer mit Raschigringen gefüllten, 20 cm hohen Kolonne rektifiziert.

Farblöse, leichtbewegliche Flüssigkeit von pyridinartigem Geruch, die ohne Zusatz von Hydrochinon leicht polymerisiert und sich auch im Dunkeln bei längerem Stehen bräunt. Sdp. $80^\circ/50$. Ausbeute 153 g = 29,5% d. Th.

β -(2-Pyridyl)-äthylmalonsäure-diäthylester (V)⁵⁾

In einem 2-l-Zweihalskolben, der mit Tropftrichter und Kugelhühler mit aufgesetztem $CaCl_2$ -Rohr versehen war, wurden 23 g Natrium in 225 ccm abs. Äthanol gelöst. Dabei wurde zum Sieden erhitzt; das gebildete Alkoholat verharzte etwas und färbte die Reaktionsflüssigkeit hellbraun. Unter stärkerem Erwärmen, damit das Sieden keine Unterbrechung erlitt, wurden 375 g frisch destillierter Diäthylmalonester (Sdp. 195°) zugefügt. Anschließend wurde zu der lebhaft siedenden Mischung eine Lösung von 106 g frisch destilliertem 2-Vinylpyridin (Sdp. $54-55^\circ/15$) in 175 ccm abs. Äthanol getropft; Dauer 90 Min. Danach wurde noch 2 Std. am Rückfluß gekocht.

Der Alkohol wurde abdestilliert und der halbfeste, hellbraun gefärbte Rückstand unter Außenkühlung mit Eis in 500 ccm 4n-HCl gelöst. Durch fünfmaliges Ausschütteln mit Äther wurde der überschüssige Malonester entfernt. Die Ätherlösung war rotbraun gefärbt.

Die wäßrige Phase wurde unter Eiskühlung mit 300 ccm 5n-NaOH versetzt, mit Kochsalz gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit geglühtem Natriumsulfat wurde der Äther, anschließend i. V. das nicht umgesetzte 2-Vinylpyridin abdestilliert. 35 g wurden zurückgewonnen. Der hellbraune Kolbenrückstand (166 g) wurde im Hochvakuum destilliert. Nach einem Vorlauf von 8 g (Sdp. $50-140^\circ/0,12$) ging der β -(2-Pyridyl)-äthylmalonsäure-diäthylester (V) konstant bei $143^\circ/0,12$ über. Im Kolben blieben 15 g schwarzer, harziger Rückstand.

Hellgelbes Öl vom Sdp. $143^\circ/0,12$ (Lit. Sdp. $135-140^\circ/0,02$). Ausbeute 166 g = 62% d. Th. (Lit. 53%). Siedepunktsrein 140 g = 53% d. Th.

Das Pikrat von V wurde aus abs. Äthanol in gelben Nadeln erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Äthanol einen Schmp. von 82,5—84,0° zeigten (Lit. 85,0—85,5°), der sich auch nach weiterem dreimaligen Umkristallisieren nicht änderte.

4-(2-Pyridyl)-2-oxymethyl-butanol (1) (VI)⁵

Da die Autoren der oben bezeichneten Literaturstelle nur kurz auf die Einzelheiten der Darstellung des Präparates eingehen, sei diese eingehend so beschrieben, wie sie in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde.

28,3 g (0,74 Mol) LiAlH₄ (Schuchardt) wurden in trockener Stickstoffatmosphäre in einer Porzellankugelmühle pulverisiert, dann in einem 2-l-Dreihalskolben in 1000 ccm scharf getrocknetem Äther unter mechanischem Rühren und Einleiten von trockenem Stickstoff am Rückflußkühler 5 Std. gekocht. Nach dem Abkühlen setzte sich eine weiße, voluminöse Masse am Kolbenboden ab. 10 ccm der klaren Ätherlösung wurden abpipettiert und der Gehalt an LiAlH₄ bestimmt. Die Lösung war 0,65-molar.

Nun wurde unter lebhaftem Rühren eine Lösung von 133 g (0,5 Mol) β-(2-Pyridyl)-äthylmalonsäure-diäthylester (V) in 300 ccm Äther zugetropft, derart, daß der Äther durch die entstehende Reaktionswärme am Sieden blieb. Anschließend wurde 30 Min. unter Rühren am Rückfluß gekocht. Nach 12-stündigem Stehen wurde unter Außenkühlung mit Eis-Kochsalz das überschüssige LiAlH₄ durch Zutropfen von 10 ccm Wasser zersetzt. Danach wurde mit 500 ccm 10-proc. H₂SO₄ hydrolysiert. Nach dem Abtrennen der gelben wäßrigen Phase wurde der Äther zweimal mit je 50 ccm 20-proc. H₂SO₄ ausgeschüttelt. Nach Vereinigung der sauren Lösungen wurde mit 1000 ccm 50-proc. Natronlauge unter Rühren und starkem Kühlen versetzt. Der anfänglich ausgefallene, sehr voluminöse Niederschlag löste sich teilweise wieder auf. Durch Zentrifugieren wurde die alkalische Lösung abgetrennt, sie wurde 5-mal mit je 50 ccm Isoamylalkohol ausgeschüttelt. Der feste Anteil wurde in einem Zweihals-Literkolben, der mit Rückflußkühler und Rührer versehen war, 6-mal mit je 100 ccm Isoamylalkohol eine Std. unter starkem Rühren ausgekocht. Er enthielt den Hauptanteil des Reaktionsproduktes (VI).

Nach dem Abdestillieren des Isoamylalkohols blieb ein zähflüssiges, braunes Öl zurück, das im Hochvakuum destilliert wurde. Nach einem geringen Vorlauf ging das 4-(2-Pyridyl)-2-oxymethyl-butanol(1) (VI) bei 163—165°/0,01 über. Das hellgrüne Öl erstarrte in der Vorlage und später auch im Kühler zu schwach gelb gefärbten Nadeln.

Schmp. 58—59° (aus Benzol) (Lit. 57—59°). Über 50° mit Benzol in jedem Verhältnis mischbar. Bei 20° in Benzol mäßig löslich. Leicht löslich in Alkohol, Aceton. Sehr leicht löslich in Isoamylalkohol. Schwer löslich in Wasser, Äther, Petroläther. Sdp. 163—165°/0,01. (Lit. 165—170°/0,4). Ausbeute 48,5 g = 53% d. Th. (Lit. 24%).

4-(2-Piperidyl)-2-oxymethyl-butanol (1) (VII)

9,05 g (0,05 Mol) 2-Oxymethyl-4-(2-pyridyl)-butanol(1) (VI) wurden in 25 ccm 2n-HCl gelöst und mit 0,3 g PtO₂, das in 5 ccm 2n-HCl aufgeschlämmt war, versetzt. In einer Schüttelente wurde mit Bombenwasserstoff, der mit Lösungen von KMnO₄, AgNO₃ und KOH gewaschen wurde, hydriert. Unter der Ente befand sich eine elektrische Heizplatte, die den Inhalt auf 40—45° erwärmte. Die theoretisch berechnete Menge von 3850 ccm H₂ wurde in 28 Std. angelagert. Nach beendigter Hydrierung war die Lösung wasserklar, der Katalysator setzte sich sofort am Boden ab.

Zur Isolierung der Base (VII) wurde nach dem Abfiltrieren des Katalysators die salzsaure Lösung mit 20 cem 40-proc. Natronlauge unter Eiskühlung versetzt, mit Kochsalz gesättigt und dreimal mit je 20 cem Isoamylalkohol ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuumexsikkator über KOH und CaCl_2 wurde eine farblose, kristalline Masse erhalten, die aus Benzol umkristallisiert wurde.

Die Kristalle wurden in einer Kugelapparatur im Hochvakuum destilliert. Bei 0,001 Torr und einer Badtemperatur von 138—142° destillierte die Base (VII) und erstarrte in der Vorlagekugel zu einer farblosen, glasigen Masse, die über Nacht kristallin wurde. Farblose Rhomboeder vom Schmp. 89—90° (aus Benzol). Ausbeute 8,0 g = 86% d. Th. Leicht löslich in Wasser, Isoamylalkohol, Aceton. Schwer löslich in Äther, Petroläther. In Benzol in der Hitze gut, in der Kälte wenig löslich. Keine Fällung mit Mayers Reagenz. Gibt ein Nitrosamin und die Feigl-Mikroreaktion auf sekundäre Amino.

$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$ (187,28)	Ber. C 64,13	H 11,30	N 7,48	M.G. 187
	Gef. » 63,97, 63,73	» 11,10, 11,15	» 7,30, 7,29	» 244
				(n. Rast)

Phenylurethan von (VII). 0,6 g 4-(2-Piperidyl)-2-oxymethyl-butanol(1) wurden mit 2 g Phenylcyanat unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Std. auf 50° erhitzt. Zuerst löste sich alles auf, nach Beendigung der Reaktion war die Lösung zu einem farblosen, kristallinen Brei erstarrt. Nach dem Waschen mit trockenem Benzol, Wasser und Äther wurde zweimal aus abs. Äthanol umkristallisiert. Farblose, verzifelte Nadelchen vom Schmp. 154—155°. Leicht löslich in heißem, schwer in kaltem Alkohol. Sehr geringe Kristallisationsgeschwindigkeit unter 0°. Schwer löslich in Äther, Petroläther, Ligroin und Benzol. Ausbeute 1,5 g = 85% d. Th.

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_4$ (544,64)	Ber. C 68,36	H 6,66	N 10,29
	Gef. » 68,77	» 6,70	» 10,12

3-Lupinin (VIII)

1. Weg. 22,7 g (0,125 Mol) 4-(2-Pyridyl)-2-oxymethyl-butanol(1) (VI) wurden, wie auf S. 90 beschrieben, katalytisch hydriert. Ohne weitere Reinigung wurde die Base (VII) im Hochvakuum destilliert. Nach einem Vorlauf von 0,2 g destillierte bei 150—165°/0,06 ein farbloser Syrup über, der schon im Kühler kristallisierte.

Als die Temperatur des Ölbadens über 180° gesteigert wurde, setzte im Destillationskolben eine Gasentwicklung ein, das Vakuum fiel bis auf 0,3 Torr, es destillierte bei 120—130° ein gelbliches Öl über. Die beiden Hauptfraktionen wurden vereint und wieder im Hochvakuum destilliert. Das Vakuum war diesmal konstant 0,001 Torr. Bis zu einer Badtemperatur von 105° destillierte ein öliger Vorlauf von 0,3 g, der sich in der Vorlage bräunte.

Bei 125—130° Badtemperatur destillierten bei einer konstanten Temperatur von 83° 7,4 g eines schwach gelben Öles. Bei 135° (Bad 180—200°) gingen 4,5 g eines farblosen Syrups über, der beim Reiben kristallin erstarrte. Aus Benzol Schmp. 89—90°. Durch Mischschmp., Darstellung des Phenylurethans und Analyse wurde diese Fraktion mit der Base VII identifiziert.

Das hellgelbe Öl vom Sdp. 83°/0,001 gab mit dem Alkaloidreagens von Mayer eine starke Fällung. Die Feiglsche Mikroreaktion auf sekundäre Amino war positiv, in geringem Maße gab es ein Nitrosamin.

Trotzdem es mit verschiedenen Lösungsmitteln behandelt wurde, trat keine Kristallisation ein. Nur beim Versetzen mit Äther wurden einige Kristalle erhalten (Schmp. 85—88°), die durch den Mischschmp. als VII identifiziert wurden.

Ausbeute an Kristallen (VII) 4,5 g = 19,3% d. Th., an Öl (VIII) 7,4 g = 35% d. Th.

$C_{10}H_{19}ON$ (169,27)	Ber. C 70,95	H 11,32	N 8,28
	Gef. » 70,08	» 10,98	» 8,68

Phenylurethan. 3,4 g 3-Lupinin wurden mit 10 g Phenylcyanat gemischt und auf einem auf 170° erhitzten Ölbad kurze Zeit gekocht. Anschließend wurde das überschüssige Phenylcyanat i. V. abdestilliert. Der Rückstand versetzt und kurz Petroläther, dann aus Äther umkristallisiert. Farblose Blättchen vom Schmp. 92,0—95,5°. Sehr leicht löslich in Alkohol, löslich in siedendem Äther, schwerer in kaltem. Schwer löslich in Petroläther. Ausbeute 4,3 g = 74% d. Th.

$C_{17}H_{24}O_2N_2$ (288,38)	Ber. C 70,08	H 8,39	N 9,72
	Gef. » 69,43	» 8,24	» 9,51

Phenylurethan des Jodmethylates von (VIII). 0,85 g 3-Lupinin wurden mit 1 g Methanol und 1 g Methyljodid 2 Std. auf 40° erwärmt. I. V. wurde zur Trockne eingedampft, dann wurde mit 2 g Phenylcyanat versetzt und kurz zum Sieden erhitzt. Das überschüssige Phenylcyanat wurde i. V. abdestilliert. Der halbfeite, braune Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Farblose Rhomboeder vom Schmp. 240—245° (Zers.).

$C_{18}H_{27}O_2N_2J$ (430,33)	Ber. C 50,24	H 6,32	N 6,51
	Gef. » 51,55	» 6,65	» 6,32

2. Wog. 2,4 g 2-Oxymethyl-4-(2-piperidyl)-butanol(1) (VII) wurden in einem 100-cm-Zweihalskolben, der mit Tropftrichter und Rückflußkühler mit aufgesetztem $CaCl_2$ -Rohr versehen war, in 20 cm trockenem Benzol erhitzt. In die siedende Lösung wurden 11 g Phosphorpentabromid, in 30 cm Benzol gelöst, eingetropt. Bei den ersten Tropfen bildete sich ein weißer, kristalliner Niederschlag, später setzten sich unter HBr-Entwicklung dunkle Schmierer am Boden des Kolbens ab. Unter häufigem Umschütteln wurde die Reaktionsmischung noch zwei Std. am Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen auf 0° wurde unter weiterer Kühlung mit 10 cm Wasser zersetzt, mit 20 cm einer 40-proc. Natronlauge alkalisch gemacht, die Benzollösung abgetrennt und noch dreimal mit je 20 cm Benzol und zweimal mit je 20 cm Chloroform ausgeschüttelt.

Nach dem Verdampfen der Lösungsmittel wurde der Rückstand mit 40 cm einer kalt gesättigten Natriumacetatlösung versetzt und 18 Std. am Rückflußkühler gekocht. Die dunkelbraunen Schmierer im Reaktionskolben wurden gleichfalls mit gesättigter Natriumacetatlösung 18 Std. am Rückfluß gekocht, wobei sich diese teilweise lösten. Nach dem Abkühlen wurden die beiden gelben Lösungen fünfmal mit je 10 cm ausgeäthert. Nach dem Trocknen mit geglühtem Natriumsulfat wurde der Äther verdampft und der halbfeite, rotbraune Rückstand im Hochvakuum in einer Kugelapparatur destilliert. Bei einem konstanten Vakuum, besser als 0,001 Torr, gingen bei einer Badtemperatur von 85—90° zuerst einige Tropfen eines hellgelben Öles über, dann sublimierten farblose Kristalle (Schmp. 54—57°), die sich an den kalten Wandungen der Apparatur absetzten. Später kristallisierte auch ein Teil des übergegangenen Öles. In der Destillationskugel blieb ein geringer dunkelroter, harziger Rückstand. Ausbeute 0,9 g = 41% d. Th. a) Farblose Kristalle, b) Hellgelbes Öl.

$C_{10}H_{19}ON$ (169,27)	Ber. C 70,95	H 11,32	N 8,28
	Gef. a) » 70,37	» 10,86	» 7,96
	b) » 70,11	» 11,02	» 7,92

Über bi- und polycyclische Azulene

VIII. Mitteil.*): Über die Buchner-Reaktion des Hydrindens und die Grignard-Umsetzung des Grundazulen-carbonsäureesters

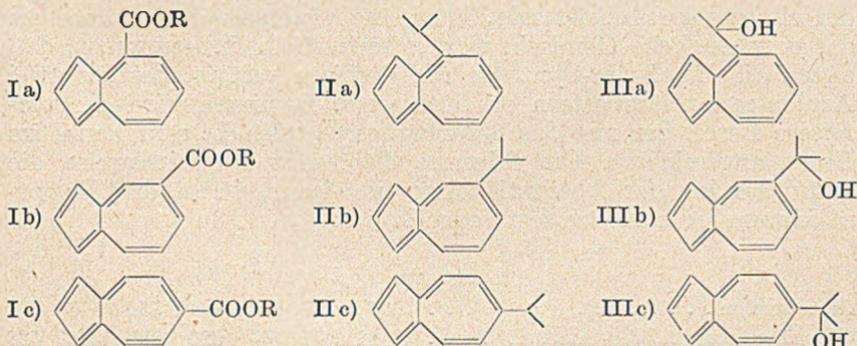
Von Wilhelm Treibs, Bernhard Ulrici und Alfred Stein

(Aus dem Institut der Organischen Chemie der Universität Leipzig)

(Eingelaufen am 4. Juni 1951)

(Mit 2 Figuren im Text)

Die Umsetzung von Hydrinden mit Diazoessigester nach Buchner kann theoretisch zu drei verschiedenen Grundazulen-carbonsäureestern (Ia, Ib und Ic) führen, wobei die Bildung von Ia aus sterischen Gründen unwahrscheinlich ist.



Da über den optischen Einfluß der Carboxyalkylgruppe an den verschiedenen Besetzungspunkten des Azulengerüstes bisher noch keine gesicherten Untersuchungen vorliegen, versuchten 1946 W. Treibs und B. Ulrici¹⁾ die Entscheidung durch Umsetzung des thermisch behandelten Adduktes von Diazoessigester an Hydrinden mit Methylmagnesiumjodid und Dehydrierung des so dargestellten tertiären Alkohols zum Isopropyl-azulen zu treffen. Wenn die Isopropyl-Gruppe in Stellung 4 oder 6, entsprechend den Esterformeln Ia oder Ic, angegliedert war, so mußte sie im Vergleich mit dem Grundazulen einen aufhellenden, in 5, entsprechend Ib, dagegen einen farbvertiefenden Einfluß ausüben. Aus dem durch mehrfaches Umkristallisieren gereinigten Trinitrobenzolat des Isopropyl-azulens (II) wurde ein Azulen regeneriert, das in Lösung

*) VII. Mitteil.: W. Treibs und A. Stein, A. 572, 165 (1951).

1) Angew. Chem. 59, 244 (1947). W. Treibs, Referat eines Vortrages anlässlich der ostdeutschen Chemiedozententagung in Berlin.

visuell eine blauere Farbnuance zeigte als das Grundazulen, also nur das 5-Isopropyl-azulen IIb sein konnte. Quantitative spektroskopische Absorptionmessungen waren uns damals leider noch nicht möglich.

Dieser Befund stimmt mit einem Untersuchungsergebnis von Arnold²⁾ überein, der den Azulen-carbonsäureester aus Hydrinden nach Bouveault-Blanc zum primären Alkohol reduzierte und letzteren Alkohol durch Dehydrierung in das 5-Methylazulen überführte.

Da uns neuerdings ein Zeiss-Ikon-Spektraldensograph für die Aufnahme von Absorptionsspektren im sichtbaren Gebiet zur Verfügung stand, stellten wir erneut den Grundazulen-carbonsäureester her und fanden etwas verschiedene Absorptionsspektren für das ursprüngliche Dehydrierungsgemisch (Fig. 1, Kurve 2) und für den durch wiederholtes Chromatographieren über Aluminiumoxyd (Brockmann) gereinigten Ester (Fig. 1, Kurve 3), und zwar zeigte der eluierte kristallisierende Ester eine violetttere Farbnuance als das ursprüngliche Gemisch, woraus unzweifelhaft hervorgeht, daß durch die Buchner-Synthese ein Gemisch von mindestens zwei Azulen-carbonsäureestern erhalten wird. Demnach wird der violetttere Ester, der nur das 6-Carbäthoxy-azulen Ic sein kann, im Eluat angereichert. Die folgende Tab. gibt vergleichsweise die Hauptbanden der Absorptionskurven wieder, wobei das Hauptmaximum jeder Kurve fett gedruckt ist:

Tab. 1

Grundazulen	697	666	633	581	556	513
Ursprüngl. Azulenester-Gemisch		665	632	620	587	564 528
Eluierter Azulen-6-carbonsäureester . .		678	645	618	587	564 530

W. Treibs und H.-M. Barchet³⁾ hatten aus Aromadendren durch Dehydrierung des Endproduktes eines schrittweisen Abbaues der Methyl-Seitenketten ein monosubstituiertes Azulen erhalten, das nach seiner Darstellungsweise nur das 5-Isopropyl-azulen sein konnte.

Wir setzten nun eine größere Hydrindenmenge mit Diazoessigester um, unterwarfen das thermisch behandelte und fraktionierte Reaktionsprodukt der Grignard-Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid und dehydrierten schließlich den so erhaltenen tertiären Alkohol mit Selen bei 250–270°. Wir reinigten das Isopropylazulen zunächst durch Wasserdampfdestillation, dann durch Ausziehen mit Phosphorsäure und schließlich durch wiederholtes Chromatographieren und Überführen in das Trinitrobenzolat.

²⁾ B. 80, 123 (1947).

³⁾ A. 566, 89 (1950).

Dieses zeigte eine Schmelzpunktsdepression mit dem gleichen Derivat des obenerwähnten 5-Isopropyl-azulens aus Aromadendren, war also davon verschieden. Sein Spektrum im sichtbaren Gebiet (Fig. 2, Kurve 2) unterschied sich charakteristisch von dem Spektrum des 5-Methyl-azulens (Fig. 2, Kurve 3) und stimmte in seinen Absorptionsbanden völlig mit denen des 6-Methyl-azulens (Fig. 2, Kurve 4) überein. Bei den vorstehend beschriebenen langwierigen

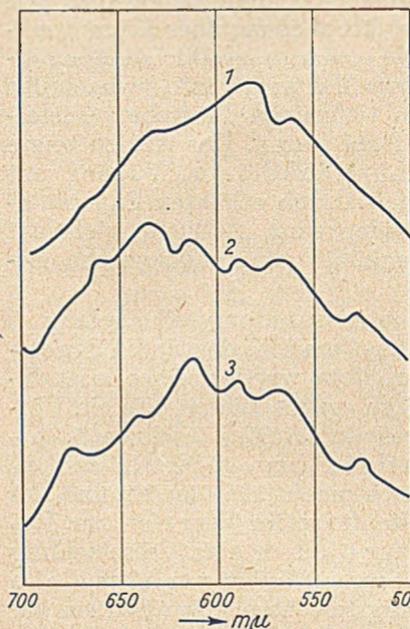


Fig. 1

Absorptionskurven der Azulen-carbonsäureester
(in Cyclohexan)

- 1) Grundazulen
- 2) Ursprüngliches Gemisch der Azulen-carbonsäureester
- 3) Eluierter Azulen-6-carbonsäure-äthylester (Jc)

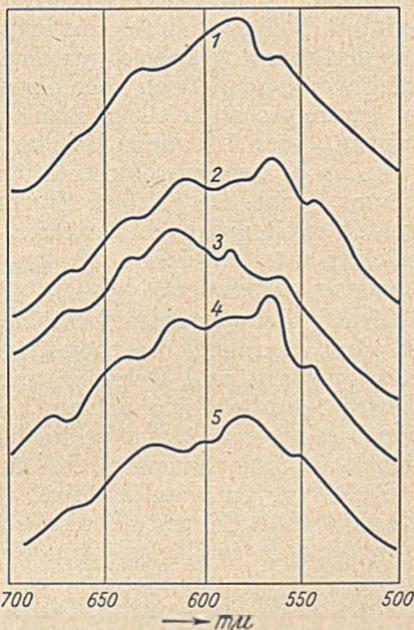


Fig. 2

Absorptionskurven der Azulene der Buchner-Umsetzung
(in Cyclohexan)

- 1) Grundazulen
- 2) 6-Isopropyl-azulen (IIc)
- 3) 5-Methyl-azulen
- 4) 6-Methyl-azulen
- 5) 6-Methoxyäthyl-azulen (IIIc)

Behandlungen erfolgte also eine Anreicherung des 6-Isopropyl-azulens (IIc) im Eluat.

Schließlich gelang uns noch die Darstellung eines weiteren Azulen-derivates, und zwar des 6-Methoxyäthyl-azulens (IIIc) aus dem Estergemisch der Buchner-Umsetzung des Hydrindens. Ganz analog wie wir aus dem einheitlichen kristallisierten 1,2-Benzazulen-6-carbonsäureester mittels Methyl-magnesiumjodids das

feste Methoäthylol-1,2-benzazulen erhielten, setzen wir auch den Ester des Grundazulens Ic mit Methyl-magnesiumjodid um. Die Reinigung erfolgte zunächst durch Wasserdampfdestillation, dann in Petrolätherlösung durch Chromatographieren über eine Aluminiumoxyd-Säule von 40 cm Länge, wobei die Methoäthylol-azulene viel stärker absorbiert werden als Alkyl-azulene und Verunreinigungen. Die dabei erhaltene scharfe blaue Azulen-zone wurde in drei Anteile zerschnitten, von denen nur die beiden obersten mit Äther eluiert und erneut in Petrolätherlösung über Aluminiumoxyd chromatographiert wurden. Die gleiche auswählende Behandlung wurde schließlich noch ein drittes Mal wiederholt, wonach das so gereinigte einheitliche Azulen in tiefgrünen Blättchen kristallisierte, deren Lösungen tiefblau gefärbt waren. Das Azulen zeigte bei der Wasserdampfdestillation Löslichkeit in Wasser mit blauer Farbe. Da letztere Eigenschaft durch erhöhten Sauerstoffgehalt zweifellos noch verstärkt werden wird, so dürfte vielleicht solchen wasserlöslichen Azulenen erhöhte pharmakologische Bedeutung zukommen.

Durch die vorstehend beschriebene Abwandlungsreihe gelang es also aus dem Azulen-carbonsäureester-Gemisch, das durch Buchner-Synthese und Dehydrierung erhalten wurde, reines kristallisiertes 6-Methoäthylol-azulen (IIIc) zu synthetisieren, wie ein Vergleich seines Spektrums im sichtbaren Gebiet (Fig. 2, Kurve 5) mit den Absorptionskurven des 5-Methyl- bzw. 6-Methyl-azulens (Fig. 2, Kurven 3 und 4) zeigt. Jedoch macht sich der Einfluß des alkoholischen Sauerstoffs in der Seitenkette im Vergleich zur Isopropylgruppe in der gleichen Stellung 6 durch eine Verschiebung des Absorptionsmaximums nach längeren Wellen um 23 μ , also farbvertiefend bemerkbar. Die wichtigsten Absorptionsbanden der beschriebenen Azulene sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt; die Maxima der Absorptionsbanden sind fett gedruckt.

Tab. 2

Grund-azulen	697	666	633	—	581	556	—	—	513
6-Isopropyl-azulen (IIc)	682	647	612	585	563	543	—	—	—
5-Methyl-azulen	—	679	646	—	617	590	567	545	524
6-Methyl-azulen	681	647	617	590	567	544	—	—	524
6-Methoäthylol-azulen (IIIc)	—	—	628	603	582	552	—	—	—
6-Carbäthoxy-azulen (Ic)	—	678	645	602	618	587	564	—	528

Die vorstehende Untersuchung hat demnach bestätigt, daß durch Umsetzung des Hydrindens mit Diazoessigester ein Gemisch des 5- und des 6-Carbäthoxy-azulens entsteht, aus dem der Azulen-6-carbonsäureester durch wiederholtes Chromatographieren herausgearbeitet werden kann. Durch geeignete Abwandlungen konnten

außerdem das 6-Isopropyl- und das 6-Methoäthylol-azulen rein erhalten werden. Obgleich beide isomere Azulen-carbonsäureester nebeneinander bei der Buchner-Umsetzung entstehen, ist es keineswegs gestattet, aus ihrem Mengenverhältnis auf entsprechende Elektronenverteilungen des Ausgangshydrindens nach den Vorstellungen von Mills und Nixon zurückzuschließen, wobei der Azulen-6-carbonsäureester aus der Kekulé-Struktur 1, der Azulen-5-carbonsäureester dagegen aus der Kekulé-Struktur 2 entstanden wäre. Vielmehr dürften für das reagierende Molekül infolge der der Umsetzung vorangehenden Polarisation andere Elektronenverteilungen gelten als für das unbeeinflusste Molekül bei physikalischen Untersuchungen.



Während bei der Buchner-Umsetzung des Hydrindens Azulen-ester-Gemische entstehen, erhielten wir früher bei der gleichen Reaktion des Fluorens fast ausschließlich den 1,2-Benzazulen-6-carbonsäureester⁴⁾, was wohl auf die besonderen sterischen Verhältnisse des Fluorens zurückzuführen ist.

Die Analysen wurden von R. Martin in der mikrochemischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie der Universität Leipzig ausgeführt. Für die Anfertigung der Absorptionsspektren im sichtbaren Gebiet sind wir der Agfa-Filmfabrik in Wolfen, insbesondere Herrn Dr. E. Rolle zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Azulen-6-carbonsäure-äthylester Ic

In 120 g Hydrinden wurden wie üblich bei 130° 85 g Diazoessigester innerhalb 2 Stunden eingetroppt. Die Temperatur wurde sehr langsam auf 200° gesteigert unter Abdestillieren des nicht umgesetzten Hydrindens (53 g). Der Rückstand (83 g) wurde mit 25 g Selen 4 Stunden lang auf 250—260° erhitzt und nach Abgießen vom unverbrauchten Selen fraktioniert. Nach einem schwachbläulichen Vorlauf von 15 g ging bei 150—250°/20 die tiefblaue Azulenfraktion (26 g) über, während 38 g eines braunen harzigen Rückstands zurückblieben. Durch erneutes Fraktionieren der Hauptfraktion wurden schließlich 6 g einer schwarzblauen, bei 196—200°/12 siedenden Fraktion erhalten, die in Portionen von je 2 g in Petrolätherlösung 8-mal über eine Aluminiumoxydsäule (Broeckmann) von 50 cm Länge chromatographiert wurde. Der eluierte Azulen-ester (2,2 g) erstarrte und schmolz nach dem Abpressen etwas unscharf bei 27—29°.

$C_{13}H_{12}O_2$ (200,2)	Ber. C 77,99	H 6,04
	Gef. » 77,58	» 6,21

6-Methoäthylol-azulen IIIc

In die Grignard-Lösung aus 4,2 g Methyljodid und 0,6 g Magnesium wurde unter Kühlung in einer Eis-Kochsalz-Mischung und Rühren die Lösung von 1,4 g Azulen-ester Ic in 6 cm Äther eingetroppt. Nach 15-stündigem Stehen wurde

⁴⁾ W. Treibs u. A. Stein, A. 572, 162 (1951)

1 Stunde am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eis und konz. Ammoniumchloridlösung zersetzt und mit Wasserdampf destilliert, wobei sich das übergehende Azulen blau im Destillationswasser löste. Das Azulen wurde in Petroläther aufgenommen, die blaue Lösung auf 20 ccm eingengt und über eine Aluminiumoxyd-Säule (Brockmann) von 40 cm Länge chromatographiert. Die Wanderungsgeschwindigkeit der blauen Zone betrug nur 0,5 mm je Stunde, während die Verunreinigungen viel schneller wanderten. Die scharfbegrenzte blaue Zone von 10 cm Länge wurde in drei Anteile zerlegt, deren jeder mit 50 ccm abs. Äther extrahiert wurde. Der gleichen Behandlung wurden nochmals erneut die Ätherrückstände der beiden obersten Anteile in Petroläther-Lösung unterworfen, wonach der Azulen-ester nach Abdunsten des Lösungsmittels fest wurde. Die tiefgrünen Kristallblättchen lösten sich leicht in Äther und Alkohol, schwerer in Petroläther und in Cyclohexan und schmolzen bei 65°. Die Lösungen sind tiefblau.

$C_{13}H_{14}O$ (186,2)	Ber. C 83,45	H 7,58
	Gef. » 83,69	» 7,59

Phosphorsäure zerstört das Azulen, ein Pikrat oder Trinitrobenzolat konnte bisher nicht erhalten werden.

6-Isopropyl-azulen IIc

130 g Hydrinden wurden innerhalb 2 Stunden bei 140° mit 16 g Diazoessig-ester umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf 180° erhitzt, 3 Stunden bei dieser Temperatur gehalten und bei 14 Torr. in unverändertes Hydrinden und eine schwach olivgrüne Esterfraktion vom Sdp. 101—119° (11 g; d_4^{20} 1,0810; n_D^{20} 1,5236) aufgespalten. 8 g des Esters wurden unter starker Kühlung und Rührung in die Grignard-Lösung aus 4 g Magnesium und 20 g Methyljodid eingetropt. Nach 12-stündigem Stehen wurde das Reaktionsprodukt eine Stunde zum Sieden erhitzt und mit Eis und verd. Schwefelsäure zersetzt. Der olivgrüne Ätherrückstand (7 g, d_4^{20} 0,9978; n_D^{20} 1,5372) wurde in Portionen von je 2 g mit je 0,7 g Selen $\frac{1}{2}$ Stunde auf 250° erhitzt, wobei Wasserabspaltung und Dehydrierung erfolgte. Das Isopropyl-azulen wurde mit Wasserdampf übergetrieben, in Petroläther aufgenommen und durch wiederholtes Ausschütteln an 84-proc. Phosphorsäure gebunden. Nach Zersetzen der rotbraunen Additionsverbindung mit Eis wurde das Azulen in Pentan aufgenommen und zweimal über Aluminiumoxyd im Durchlauf chromatographiert. Nach Abdampfen des Pentans wurde das Azulen in das Trinitrobenzolat übergeführt, das nach 3-maligem Umkristallisieren aus abs. Alkohol lange, seidige, tief rostbraune Nadelchen vom Schmp. 136° bildete.

$C_{13}H_{17}N_3O_6$ (383,35)	Ber. C 59,52	H 4,48	N 10,96
	Gef. » 59,14	» 4,78	» 11,10

Zur spektroskopischen Untersuchung des Isopropyl-azulens wurde das Trinitrobenzolat in Cyclohexan über Aluminiumoxyd chromatographiert.

Über Peptidsynthesen V¹⁾Über eine bequeme Darstellungsweise von γ -Acylthiophenolen und ihre Verwendung zu Amid- und Peptid-Synthesen

Von Theodor Wieland, Werner Schäfer und Ekkehart Bokelmann

(Aus dem organisch-chem. Institut der Universität Mainz)

(Eingelaufen am 4. Juni 1951)

Zur Knüpfung der Amid- oder Peptidbindung läßt man gewöhnlich energiereiche Derivate von Carbonsäuren (Ester, Halogenide, Azide oder Anhydride mit organischen oder anorganischen Säuren) mit primären Aminen bzw. Aminosäuren, oft auch deren Estern reagieren²⁾. Obwohl hier also zahlreiche Möglichkeiten bekannt sind, scheint heute, wo die Körperklasse der Peptide immer größere Bedeutung erlangt, jede Bereicherung der Methoden wünschenswert. Unsere Arbeiten über die Umsetzung von unsymmetrischen Anhydriden aus acylierten Aminosäuren und organischen oder anorganischen Säuren^{3, 4)} haben wir nun auf die S-Phenylester acylierter Thioaminosäuren, gemischten Anhydriden des Thiophenols, ausgedehnt.

Vor kurzem konnte F. Lynen⁵⁾ zeigen, daß die sogenannte aktive Essigsäure des Zellgeschehens eine S-Acetylverbindung und zwar des Coenzyms A ist. Sie vermag in Gegenwart des geeigneten Proteins wie ein Anhydrid der Essigsäure, also acetylierend zu reagieren. Von der Thioessigsäure selbst ist eine solche Eigenschaft schon 1898 von Pawlewski⁶⁾ beschrieben worden, der beobachtete, daß diese Verbindung in vitro auf aromatische Amine in exothermer Reaktion acetylierend unter Schwefelwasserstoffentwicklung einwirkt. Thio-aminosäuren oder ihre N-Acylderivate sind u. W. bisher noch nicht dargestellt worden. Versuche zu ihrer Bereitung, die im hiesigen Institut im Gange sind, haben noch keine endgültigen Ergebnisse gezeitigt. Über solche zu Peptid-synthesen sicherlich geeignete Verbindungen wird später berichtet werden. In der vorliegenden Publikation beschreiben wir die Darstellung der S-Phenylester einiger Thio-carbonsäuren (acylierte Thiophenole), vor allem N-acylierter Thio-aminosäuren und Peptide und ihre

¹⁾ IV. Mitteil.: *Angew. Chem.* **63**, 146 (1951). III. Mitteil. s. Anm. ⁴⁾

²⁾ *Angew. Chem.* **63**, 7 (1951).

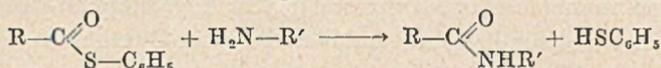
³⁾ A. **569**, 122 (1950).

⁴⁾ A. **572**, 190 (1951).

⁵⁾ *Angew. Chem.* **63**, 47 (1951).

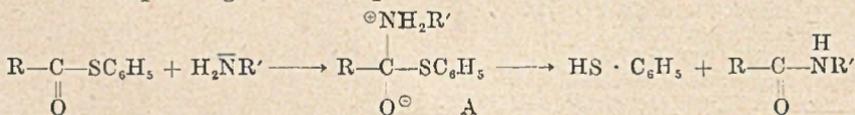
⁶⁾ *Ber.* **31**, 661 (1898); **35**, 110 (1902).

Umsetzung mit primären Aminen und Aminosäuren, die nach folgendem Schema vor sich geht:



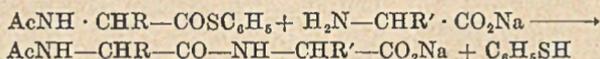
Zur Synthese der S-Phenylester von Thio-carbonsäuren haben wir eine neue Methode entwickelt, die es gestattet, auch empfindliche Ausgangsstoffe zur Umsetzung zu bringen. Die Vorschriften, die zur Herstellung acylierter Mercaptane angegeben werden, bestehen zu meist in Erwärmen von Carbonsäure-chloriden mit dem Thiol. Zweckmäßig ersetzt man aber, wie wir gefunden haben, die Chloride durch die gemischten Anhydride der Carbonsäuren mit Kohlen säure-alkylestern⁴). Diese Anhydride lassen sich im indifferenten Lösungsmittel bei 0° aus den Carbonsäuren in Gegenwart einer tertiären Base mit Chlorameisensäureester rasch herstellen und setzen sich bei Zimmertemperatur leicht mit Mercaptanen um. Sie brauchen nicht in Substanz isoliert zu werden und zerfallen bei der acylierenden Wirkung in CO₂ und Alkohol. Die Methode läßt sich auch da verwenden, wo Säurechloride nicht erhältlich sind, wie z. B. zur Einführung des Phenacetylrestes. Wir beschreiben im Versuchsteil die Herstellung einiger acylierter Thiophenole nach diesem Verfahren, nämlich von β -Indolylacetyl-, Cbo (= Carbo benzoxy)- β -alanyl-, Phenacetyl-, Cbo-glycyl-, Cbo-glycyl-phenyl alanyl- und Cbo-tri- γ -aminobutyryl-thiophenol. Da das Ausgangsmaterial der letzten Umsetzung im gewöhnlich als Lösungsmittel verwendeten Tetrahydrofuran auch in Gegenwart der Base schwer löslich ist, griffen wir hier mit gutem Erfolg zu Dimethyl-formamid.

Die S-Phenylester aller untersuchten Carbonsäuren zeigen eine recht große Stabilität beim Kochen mit Wasser oder verdünnten Säuren. Beim Erhitzen in alkalisch-wäßriger Lösung tritt langsam Verseifung zu Thiophenolat und den carbonsauren Salzen ein. Viel rascher erfolgt die Aminolyse, die z. B. beim Aufkochen mit konz. wäßrigem Ammoniak oder schon bei Raumtemperatur mit primären Aminen im organischen Lösungsmittel vor sich geht. Dieser große Unterschied in den Reaktionsgeschwindigkeiten zwischen Hydrolyse und Aminolyse, den man bekanntlich auch bei den Spaltungsreaktionen anderer Anhydride beobachtet, hat seine Ursache vermutlich in der bevorzugten Tendenz des Carbonylkohlenstoffs, das einsame Elektronenpaar des Stickstoffs an sich zu ziehen. Das dabei entstehende Addukt (A) stabilisiert sich nun durch Abspaltung des Mercaptans zum Säureamid:



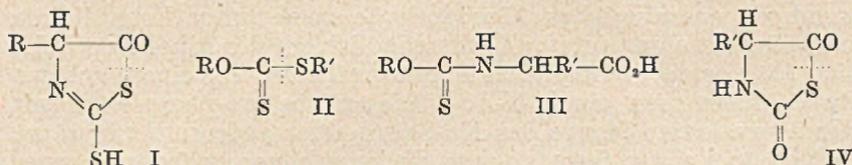
Bei Hydroxylkörpern ist die Bildungsgeschwindigkeit des entsprechenden Zwischenprodukts wesentlich kleiner, so daß z. B. mit Alkoholen kein merklicher Umsatz vor sich geht.

Der große Unterschied in den Reaktionsgeschwindigkeiten macht die untersuchten Thioester zu sehr brauchbaren *Acylierungsreagenzien* für Amine und Aminosäuren. Die Aminolyse, die hier allerdings längere Zeit und höhere Temperaturen erfordert, als bei den bisher verwendeten Anhydriden, läßt sich, im Gegensatz dazu, in den verschiedenartigsten Lösungsmitteln durchführen. So kann man z. B. in alkoholischer Lösung arbeiten, wo fast alle bisher verwendeten energiereichen Säurederivate rasch unter Esterbildung unerwünscht abreagieren. Die Unschädlichkeit des Alkohols erweist sich als Vorteil bei manchen Peptidsynthesen. Zu einem solchen Zweck kann man einen N-Acyl-thio-aminosäure-phenylester mit der äquivalenten Menge des Na-Salzes einer anderen Aminosäure in Methanol einige Stunden zum Sieden erhitzen, wobei sich unter Abspaltung von Thiophenol das Na-Salz des acylierten Dipeptids bildet:



Man braucht dann das Lösungsmittel und das Mercaptan nur abzudestillieren, den Rückstand in Wasser aufzunehmen und anzusäuern, um in guter Ausbeute das gewünschte Produkt zu erhalten. Wir konnten nach dieser Arbeitsweise z. B. analysenreines *Cbo-glycylalanin* mit 90% Ausbeute darstellen. Auch Mischungen aus Alkohol oder Tetrahydrofuran und Wasser haben sich für gleichartige Umsetzungen als Lösungsmittel bewährt. Als Beispiel für diese ziemlich allgemein anwendbare Variation beschreiben wir neben anderen die Umsetzung von *Cbo-glycyl-phenylalanyl-thiophenol* mit *Alanin* in der berechneten Menge wäßriger Natronlauge und Tetrahydrofuran, die bei 60° in 4 Std. zu 70% an *Tripeptid* führte. Die Kochbeständigkeit unserer Thioester gestattet ferner auch das Arbeiten in vorwiegend wäßrigem, alkalifreiem Medium über längere Zeit bei erhöhter Temperatur. In neutraler Lösung reagieren freie Aminosäuren als ungeladene, in geringer Menge neben Zwitterionen im Gleichgewicht befindliche Molekeln unter Peptidbindung. Da sich hierbei ein sauer reagierendes Produkt bildet, wird die Konzentration an reaktionsfähigen Molekeln (H_2NRCOOH) bald so klein, daß die Reaktion zum Stillstand kommt. Durch Zusatz von Pyridin gelingt es aber die H-Ionen soweit abzupuffern, daß die Peptid-Synthese beim Sieden des Ansatzes in einigen Stunden mit befriedigender Ausbeute abläuft. Solche, von sämtlichen Fremdstoffen freie Reaktionsprodukte lassen sich besonders gut aufarbeiten.

Die hier mitgeteilte Methode zur Herstellung der Amidbindung, nämlich Aminolyse der -CO-S-Bindung ist in anderer Ausführungsform auch in anderen Laboratorien herangezogen worden. Zuerst haben Cook und Billimoria⁷⁾ die leichte Aminolysierbarkeit der Mercapto-thiazolone (I) beobachtet und auch zu Peptid-Synthesen ausgenützt. Später konnten Aubert und Knott⁸⁾ zeigen, daß die Alkylxanthate (II) mit Aminosäuren in alkalischer Lösung unter Abspaltung von Mercaptan und unter Eintritt des Thiocarbaldehyd-Restes zu Acylprodukten (III) reagieren, die sich zu Thiazolid-2,5-dionen (IV) cyclisieren lassen.

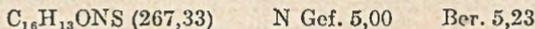


Auch in diesen Heterocyklen findet sich die labile -CO-S-Bindung, die beim Erwärmen mit Aminosäuren in alkalisch-wässrigem Dioxan nach einem Befund von Khorana⁹⁾ unter Peptid-Synthese reagiert. Während aber hierbei mit dem Auftreten von höheren Peptiden gerechnet werden muß, gestattet unser Verfahren, bei dem am Stickstoff geschützte Aminosäuren verwendet werden, den definierten Aufbau von Di-, Tri- und höheren Peptiden.

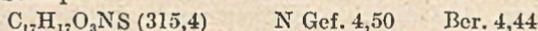
Beschreibung der Versuche

Acylierte Thiophenole

β-Indolyl-acetyl-thiophenol. 1,75 g *β*-Indolyl-essigsäure wurden zusammen mit 1,13 g N-Äthylpiperidin in 10 cem trockenem Tetrahydrofuran gelöst, unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit auf 0° gekühlt und in rascher Tropfenfolge unter gutem Rühren bei derselben Temperatur mit 1,1 g Chlorkohlensäureäthylester versetzt. Es schied sich sofort N-Äthylpiperidinium-hydrochlorid aus. Nachdem der stechende Geruch des Säurechlorids verschwunden war (10—15 Min.), wurde nach Zugabe von 1,1 g Thiophenol 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Syrup ergab beim Verreiben mit Wasser 2,4 g Kristalle (90% d. Th.), die aus Methanol-Wasser unter Zusatz von etwas Tierkohle umkristallisiert wurden. Schmp. 77 bis 78°.



Cbo-β-alanyl-thiophenol. 3 g Cbo-β-alanin wurden wie oben mit der ber. Menge (1,52 g) Thiophenol zum Umsatz gebracht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. V. hinterblieb auch hier ein Syrup, der beim Durchreiben mit Wasser kristallisierte. Umkristallisieren aus Wasser lieferte 3,7 g Reinprodukt (90% d. Th.) vom Schmp. 77°.



⁷⁾ Chem. Soc. 1949, 2323.

⁸⁾ Nature (London) 166, 1039 (1950).

⁹⁾ Chem. and Ind. 1951, 129.

N-Phenacetyl-glycyl-thiophenol (dargest. von G. Hörlein). 9,6 g Phenacettersäure wurden in 50 ccm wasserfreiem Pyridin und 7 ccm *N*-Äthylpiperidin in Eis-Kochsalz-Mischung tropfenweise mit 5 ccm Chlorkohlensäure-äthylester versetzt. Dann wurden 5 ccm Thiophenol zugefügt, der Ansatz eine Stunde bei Zimmertemperatur aufbewahrt und die flüchtigen Anteile i. V. verdampft. Der Rückstand wurde nun in Wasser aufgenommen und das Reaktionsprodukt mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung hinterließ nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels einen kristallisierten Rückstand, der aus Benzol-Petroläther umkristallisiert wurde. Es wurden 5,5 g des acylierten Thiophenols vom Schmp. 75° erhalten (50% d. Th.). Zur Analyse wurde eine Probe abermals umkristallisiert. Schmp. 77°.

$C_{16}H_{15}O_2NS$ (285,4)	Ber. C 67,35	H 5,30	N 4,91
	Gef. » 67,68	» 5,67	» 5,17

Cbo-glycyl-thiophenol. 10,8 g *Cbo*-glycin, wie oben mit 5,7 g Thiophenol zur Umsetzung gebracht, ergaben unter den geschilderten Aufarbeitungsbedingungen 14,5 g (90%) an Rohprodukt, von dem eine Probe, aus Benzol-Ligroin umkristallisiert, bei 72° schmolz.

$C_{16}H_{15}O_2NS$ (301,35)	N Gef. 4,90	Ber. 4,66
------------------------------	-------------	-----------

Cbo-glycyl-phenylalanyl-thiophenol wurde in 80-proc. Ausbeute auf dem beschriebenen Weg aus dem *Cbo*-dipeptid erhalten. Schmp. 94°.

$C_{25}H_{24}O_4N_2S$ (448,52)	N Gef. 6,09	Ber. 6,25
--------------------------------	-------------	-----------

Cbo-tri- γ -aminobutyryl-thiophenol. 3,5 g *Cbo*- γ -aminobutyryl- γ -aminobutyryl- γ -aminobuttersäure wurden in 20 ccm Dimethyl-formamid den beschriebenen Umsetzungen unterzogen. Nach 12 Stunden wurde mit der 4-fachen Wassermenge versetzt, wobei ein kristalliner Niederschlag ausfiel. Dieser wurde zur Entfernung von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial mit einigen ccm 2*N*-Sodalösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Es hinterblieben 3,0 g (70%) eines Rohproduktes vom Schmp. 120°, von dem eine Probe zur Analyse aus Isopropylalkohol umkristallisiert wurde. Schmp. 125°.

$C_{26}H_{33}O_5N_3S$ (499,6)	Ber. N 8,41	S 6,42
	Gef. » 8,24	» 5,80

Aus der Sodalösung konnten durch Ansäuern 0,8 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

Amid- und Peptid-Synthesen

Cbo-glycinamid. 0,5 g *Cbo*-glycyl-thiophenol wurden mit einigen ccm konz. wäßrigen Ammoniaks bis zur Auflösung erhitzt (etwa 5 Min.) und dann abgekühlt. Es schieden sich 0,5 g weiße Blättchen ab, die den Schmp. der erwarteten Substanz (135°) hatten.

$C_{10}H_{12}O_3N_2$ (208,23)	N Gef. 13,56	Ber. 13,46
-------------------------------	--------------	------------

Cbo- β -alaninamid. 1,5 g *Cbo*- β -alanyl-thiophenol wurden in 30 ccm Tetrahydrofuran unter Einleiten eines schwachen Ammoniakstroms 60 Min. am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Darauf wurde der Ansatz, aus dem sich bald eine weiße Kristallmasse abgeschieden hatte, i. V. zur Trockne gedampft und der Rückstand einige Male mit Äther digeriert. Es blieben 1,0 g rein weißes *Cbo*- β -alaninamid vom Schmp. 163° zurück (95%).

$C_{11}H_{14}O_3N_2$ (222,24)	N Gef. 12,50	Ber. 12,61
-------------------------------	--------------	------------

Cbo-glycylalanin

a) in wasserfreiem Methanol. 1,78 g *Cbo*-glycyl-thiophenol wurden in einer Methanollösung, welche in 15 ccm 128 mg Natrium und 0,5 g d,l-Alanin enthielt, 4 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wurde i. V. zur Trockne verdampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und mit verd. Salzsäure

kongosauer gemacht. Es schieden sich sofort 1,4 g (90%) analysenreines Dipeptid vom Schmp. 177° aus.

$C_{13}H_{16}O_5N_2$ (280,27) N Gef. 10,06 Ber. 9,98

b) in wasserhaltigem, alkalischem Medium. 0,3 g des oben verwendeten Thioesters, in einigen cem Tetrahydrofuran gelöst, wurden mit einer Lösung von 0,9 g d,l-Alanin in 10 cem n/1-NaOH bis zum Verschwinden der phenolphthalein-alkalischen Reaktion (etwa 4 Stunden) auf 60° erwärmt. Dann wurde i. V. zur Trockne verdampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, zur Entfernung von Thiophenol ausgeäthert und angesäuert. Es fielen 0,2 g (75%) eines analysenreinen Produktes vom Schmp. 177° aus.

Cbo-glycyl-d,l-phenylalanin

a) in wasserhaltigem, alkalischem Medium. Unter Einhaltung der beim letzten Versuch geschilderten Bedingungen wurde in 75-proc. Ausbeute ein analysenreines Rohprodukt erhalten. Schmp. 156—157°.

$C_{18}H_{20}O_5N_2$ (356,37) N Gef. 7,89 Ber. 7,87

b) in Pyridin-Wasser. 3,2 g Cbo-glycyl-thiophenol, in 30 cem Pyridin gelöst, wurden mit der Lösung von 1,6 g Phenylalanin in 50 cem Wasser 5 Stunden auf 80—90° erhitzt. Nach dem Evakuieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Methanol extrahiert, und so unumgesetztes Phenylalanin (0,8 g) abgetrennt. Aus der Methanollösung fielen bei vorsichtigem Wasserzusatz 1,7 g (45%) des eben beschriebenen Produktes aus, das mit diesem keine Depression zeigte.

Cbo-glycyl-d,l-phenylalanyl-d,l-alanin. 3,6 g Cbo-glycyl-phenylalanyl-thiophenol wurden in 10 cem Tetrahydrofuran mit der Lösung von 0,72 g Alanin in 8,5 cem 1n-NaOH vermischt. Zur Homogenisierung wurde wenig Methanol zugegeben und 4 Stunden auf 65° erwärmt. Der Ansatz wurde dann i. V. abgedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und mit Salzsäure angesäuert. Dabei fiel das Cbo-tripeptid als Öl (etwa 70% Ausbeute) aus, das auch beim wochenlangen Aufbewahren im Eisschrank nicht kristallisierte. Es wurde in bekannter Weise¹⁰⁾ mit Natrium in flüss. Ammoniak entacyliert, wobei ein „Vibro-mischer“ hervorragende Dienste leistete. Das dabei erhaltene *Glycyl-phenylalanyl-alanin* schmolz bei 241° u. Zers.

$C_{14}H_{18}O_4N_3$ (293,32) N Gef. 13,96 Ber. 14,33

Die papierchromatographische Analyse des Hydrolysats bestätigte den Befund.

Cbo-β-alanyl-β-alanin. 2,2 g Cbo-β-alanyl-thiophenol, in 40 cem Methanol gelöst, wurden mit einer Lösung von 0,9 g β-Alanin in 10 cem n/1-NaOH vier Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach wurde i. V. verdampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und angesäuert. Man erhielt nach Umkristallisieren aus Wasser 50% eines Produktes, das bei 143° schmolz (Schmp. eines authentischen Präparats 148°) und etwas zu wenig Stickstoff enthielt.

Wurde das beschriebene Experiment unter Verwendung von konz. Natriumbicarbonat-Lösung an Stelle der NaOH wiederholt, so ergaben sich 70% Ausbeute an einem reineren Material. Gef. N 9,2, Ber. N 9,5.

Auch Erhitzen der Komponenten ohne Zusatz eines säurebindenden Agens in Methanol-Wasser führte zur Peptidsynthese, die allerdings bei kleinem Umsatz aus dem im theoretischen Teil dieser Arbeit erörterten Grund zum Stillstand kam. Es konnten dabei nach 4-stündigem Kochen nur 20% eines ziemlich unreinen Produktes isoliert werden.

Herrn W. Lüttgens und Frl. G. Blatz danken wir für die Ausführung der Mikroanalysen.

¹⁰⁾ Siffert und du Vigneaud, J. biol. Chem. 108, 753 (1935).

(Mitteilungen aus dem Chemischen Staatsinstitut, Hamburg, Universität)

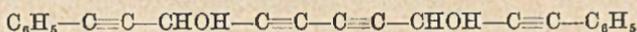
(Eingelaufen am 6. Juni 1951)

Über Polyacetylene III¹⁾: Über das Diphenyl-pentaacetylen und das Monophenyl-diacetylen

Von *Hans Heinrich Schlubach* und *Volker Franzen*

In weiterer Verfolgung der zuerst von A. v. Baeyer²⁾ erhobenen Frage, wie lange sich Acetylengruppen aneinanderreihen lassen, haben wir die Synthese von Penta-acetylen-Verbindungen unternommen. Da schon das freie Triacetylen nach W. Hunsmann³⁾ recht unbeständig ist, kam der Versuch einer Darstellung von Penta-acetylen selbst nicht in Frage. In der Reihe der Tetra-acetylen-Verbindungen¹⁾ hatte sich das Diphenyl-Derivat als wesentlich beständiger erwiesen als die Dimethyl-Verbindung. Wir haben daher die Synthese des Diphenyl-penta-acetylens in Angriff genommen.

Um in den Vorstufen eine allzu große Anhäufung aufeinanderfolgender Acetylengruppen zu vermeiden, haben wir zunächst die Synthese des Glykols



angestrebt. Wir erhielten dieses 1,10-Diphenyldeca-tetraen-1,4,6,9-diol-3,8 durch Einwirkung von 2 Mol Phenylpropargyl-aldehyd auf die Dibrom-magnesium-Verbindung des Diacetylens. Obgleich es gelang, das Diol in weißen Nadeln abzuscheiden, haben wir die an der Luft sich rasch braun färbende Verbindung durch Einwirkung von Thionylchlorid sogleich in das Dichlorid übergeführt. Wir haben nicht geprüft, ob hierbei primär eine anionotrope Umlagerung unter Wanderung der Hydroxylgruppen stattfindet, wie sie beim Ersatz einer Hydroxylgruppe durch Chlor bei der Einwirkung von Thionylchlorid auf Vinyl-äthynyl-carbinole nach J. Heilbron, E. Jones, R. Lacey, J. Mc Combie und R. Raphael⁴⁾ besonders leicht eintritt, sondern eine solche durch Ausschaltung ionisierender Lösungsmittel nach Möglichkeit zu vermeiden gesucht und das erhaltene rohe Dichlorid sogleich mit alkoholischem Kali behandelt. Durch zweimalige chromatographische Behandlung des Umsatzproduktes an einer Aluminiumoxyd-Säule gelang es, das Diphenyl-penta-acetylen in reinem Zustand abzuscheiden. Es kristallisiert in dunkelgelben Nadeln, die

¹⁾ II. Mitt. A. 572, 116 (1951).

²⁾ B. 18, 2269 (1835).

³⁾ Z. ang. Ch. 61, 450 (1949).

⁴⁾ Soc. 1945, 77.

bei 0° längere Zeit unverändert aufbewahrt werden können. Beim Erwärmen färbt es sich gegen 60° braun, bei höherer Temperatur schwarz und verpufft gegen 160°. Eine Verbrennung ist deshalb nicht möglich. Am Sonnenlicht färbt es sich innerhalb weniger Stunden braun. Wie aus diesen Angaben ersichtlich, ist der Kohlenwasserstoff über Erwärmen beständig. Da die Zwischenverbindungen wesentlich instabiler sind, wurden sämtliche Umsetzungen bei rotem Licht durchgeführt.

Die Konstitution des Diphenyl-penta-acetylens wurde durch eine Hydrierung zum 1,10-Diphenyl-decan vom Schmp. +17° bewiesen⁵⁾.

Mit Brom in Chloroform erhielten wir ein in weißen Blättern kristallisierendes Bromid von der Zusammensetzung $C_{22}H_{10}Br_{12}$, das sich bei 140° zersetzt.

Über das Absorptionsspektrum des Diphenyl-penta-acetylens siehe die folgende Arbeit.

Bei der Synthese des Diphenyl-tetra-acetylens⁶⁾ war von uns das noch nicht beschriebene Monophenyl-diacetylen verwandt worden. C. Prévost⁷⁾ hat versucht, diese Verbindung aus dem Tetra-bromid des Phenylbutadiens durch Bromwasserstoffabspaltung mit alkoholischem Kali zu gewinnen, jedoch nur Polymerisationsprodukte erhalten. Indem wir zur Enthalogenerung Natriumamid in flüssigem Ammoniak anwendeten und die gebildete Natriumverbindung mit Ammoniumchlorid zerlegten, gelang es uns, das Monophenyl-diacetylen in einer Ausbeute von 15% zu gewinnen.

Im Gegensatz zum Diphenyl-diacetylen ist das Monophenyl-diacetylen eine sehr unbeständige Verbindung. Es ist eine stark lichtbrechende Flüssigkeit vom Sdp. 48°/0,05 mm und $n_D^{20} = 1,6161$ und $D_{18} = 0,9713$. Man erhält es nur dann farblos, wenn man bei rotem Licht arbeitet. Bei der Destillation größerer Mengen erfolgt unter starker Selbsterwärmung spontane Polymerisation zu einer festen braunen Masse. Bei -78° erstarrt die Flüssigkeit zu weißen Nadeln. Mit Platinoxyd in Alkohol läßt es sich leicht zum 1-Phenylbutan hydrieren. Mit ammoniakalischer Kupfer-I-chloridlösung ergibt es eine gelbe, mit Silbernitrat eine gelbliche Verbindung. Mit Brom in Chloroform entsteht ein Gemisch von Bromiden, aus dem eine in weißen Tafeln vom Schmp. 167° kristallisierende Verbindung von der Zusammensetzung $C_{10}H_6Br_4$ isoliert werden konnte.

Das nicht sehr charakteristische Absorptionsspektrum weist in Benzol bei 2850 Å, $\epsilon = 21620$ ein Maximum auf. Bei dem Phenylbutadien wurde ein Maximum bei 2800 Å, $\epsilon = 55000$ gemessen. Berücksichtigt man, daß bei den Diphenyl-polyacetylenen ebenso

⁵⁾ W. Borsche und J. Wollmann, B. 44, 3185 (1911).

⁶⁾ A. 572, 118 (1951).

⁷⁾ Ann. Chim. (10) 10, 372 (1928).

wie bei den Diphenyl-polyenen die Banden in Benzol etwa 60 Å langwelliger liegen als in Alkohol, so ergibt sich, daß zwischen der Absorption des Monophenyl-diacetylen und des Phenyl-butadiens kein Unterschied besteht; das letztere weist nur einen höheren Extinktions-koeffizienten auf.

Die Verwendung des so empfindlichen Monophenyl-diacetylen bei der Synthese des Diphenyl-tetraacetylen läßt sich vermeiden, wenn man analog wie bei der Synthese des Diphenyl-penta-acetylen anstatt der Dibrom-magnesium-Verbindung des Diacetylen diejenige des Acetylen selbst auf 2 Mol Phenyl-propargyl-aldehyd einwirken läßt. In diesem Falle konnte das zuerst entstehende 1,8-Diphenyl-octa-triin-1,4,7-diol-3,6



in Form weißer Nadeln vom Schmp. 142° rein erhalten werden. Das Diol zeigt in Methanol Maxima bei 2500 Å, $\epsilon = 32600$, 2410 Å, $\epsilon = 42500$. Das daraus mit Thionylchlorid sich bildende Dichlorid wurde nicht isoliert, sondern sogleich mit alkoholischem Kali umgesetzt. Aus dem Rohprodukt ließ sich das reine Diphenyl-tetraacetylen durch chromatographische Reinigung unschwer gewinnen. Dieser Weg ermöglicht, die Synthese mit besserer Ausbeute und in viel kürzerer Zeit durchzuführen als der ältere.

Auf Grund der bisher gewonnenen Reihe der Poly-acetylene kann gesagt werden, daß die disubstituierten Verbindungen stabiler sind als die monosubstituierten und daß bei den ersteren wieder die aromatisch-substituierten beständiger sind als die aliphatisch-substituierten. Da sich das Diphenyl-penta-acetylen noch als recht haltbar erwiesen hat, erscheint es nicht ausgeschlossen, Verbindungen mit noch längerer Verkettung von Acetylengruppen aufzubauen.

Die Methode der Gewinnung von Poly-acetylenen durch Umsetzung von Halogenverbindungen mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak hat sich gegenüber der Anwendung von alkoholischem Kali nur in den Fällen bewährt, in denen hierbei eine Natriumverbindung gebildet wurde, also wenn endständige freie Acetylengruppen vorhanden sind. Die Natriumverbindungen der Acetylene zeigen im allgemeinen keine Neigung zur Polymerisation und unterscheiden sich hierdurch von den Polyenen, bei denen, z. B. beim Butadien, Natrium oder Natriumamid bekanntlich die Polymerisation fördern.

Bei Halogenverbindungen, aus denen disubstituierte Acetylene entstehen, ist diese Methode weniger geeignet, da das Natriumamid in diesem Falle die Polymerisation beschleunigt. Hier ist die alte Methode mit alkoholischem Kali vorzuziehen.

Beschreibung der Versuche

Diphenyl-penta-acetylen

Eine Dibrommagnesium-Verbindung wurde aus 5 g Diacetylen hergestellt, eine Stunde auf 35° erwärmt, auf -15° abgekühlt und unter Rühren 26 g Phenyl-propargylaldehyd in 100 ccm Äther zugetropft. Nach vollständiger Zugabe des Aldehyds ließen wir unter fortgesetztem Rühren die gebildete zähe Masse sich innerhalb drei Stunden auf Zimmertemperatur erwärmen und 12 Stunden stehen. Darauf zersetzten wir mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und engten die mit Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung ein. Aus dem braunen Rückstand ließ sich mit heißem Benzin eine Verbindung gewinnen, die beim Abkühlen in weißen Nadeln kristallisierte. Wir verzichteten aber auf ihre Isolierung und behandelten nach vorangegangenem sorgfältigen Trocknen im Hochvakuum das Rohprodukt sogleich mit Thionylchlorid p. a. Von dem letzteren wurde bei -10° ein kleiner Teil zugegeben, unter stetem Umrühren auf Zimmertemperatur erwärmt bis die Gasentwicklung nachgelassen hatte, wieder auf -10° abgekühlt, ein weiterer Anteil Thionylchlorid zugegeben und so fort. Die angewandte Menge Thionylchlorid entsprach dem eingesetzten Phenyl-propargylaldehyd. Nach 12-stündigem Stehen wurde das überschüssige Thionylchlorid abgesaugt und der hinterbleibende feste Rückstand mit 80 ccm Äther-Äthanol 1:1 behandelt. Ein Teil blieb ungelöst, vermutlich als Polymerisat, zurück. Die dunkelgefärbte Lösung wurde unter gutem Rühren langsam zu einer Lösung von 6 g Kalium in 150 ccm Äthanol zugetropft. Dabei wurde unter einer Stickstoffatmosphäre gearbeitet. Die Lösung färbte sich noch dunkler und schied einen reichlichen Niederschlag aus. Nach Entfernung des Äthanols i. V. wurde der Rückstand mit 100 ccm Benzin-Benzol 4:1 ausgezogen, filtriert und an Aluminiumoxyd nach Brockmann chromatographiert. Mit Benzin-Benzol 1:1 wurde eine gelbe Zone durch die Säule durchgewaschen, das Eluat i. V. eingedampft, der Rückstand mit 30 ccm Benzin-Benzol 9:1 aufgenommen und erneut chromatographiert. Nun wurde mit Petroläther durchgewaschen. Beim Einengen des Lösungsmittels schieden sich gelbe Nadeln ab, die abgesaugt und mit wenig kaltem Petroläther gewaschen wurden. Ausbeute 1,9 g = 7% bezogen auf 26 g Phenyl-propargylaldehyd. Der ganze Versuch wurde bei rotem Licht durchgeführt.

Hydrierung. 85,9 mg Diphenyl-pentaacetylen wurden in 20 ccm Methanol suspendiert und mit 50 mg Platinoxid hydriert. Es wurden 73 ccm Wasserstoff aufgenommen. Berechnet für 10 Mol 73,5 ccm. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung bis zur Trübung mit Wasser versetzt. Nach dreitägigem Stehen bei 0° war das Diphenyl-decan kristallisiert. Schmp. 17°.

$C_{22}H_{30}$	Ber. C 89,8	H 10,2
	Gef. » 89,8	» 10,5

Bromierung. Das mit Brom in Chloroform erhaltene Bromid ist in den meisten organischen Lösungsmitteln unlöslich und kristallisiert aus heißem Essigester in weißen Blättchen. Es zersetzt sich gegen 140°.

$C_{22}H_{10}Br_{12}$	Ber. C 21,4	H 0,80	Br 77,8
	Gef. » 21,8	» 0,74	» 77,6

Monophenyl-diacetylen

Zu einer aus 30 g Natrium in 1,5 l flüssigem Ammoniak unter Zusatz von Kobaltnitrat als Katalysator⁶⁾ hergestellten Natriumamidlösung wurden 100 g Phenyl-butadien-tetrabromid, dargestellt nach C. N. Riiber⁷⁾ portionsweise

⁶⁾ Am. Soc. 56, 2120 (1934).

⁷⁾ B. 36, 1406 (1903).

zugegeben und eine Stunde bei -78° kräftig gerührt. Anschließend ließen wir den Kolben sich auf -33° erwärmen und drei Stunden bei dieser Temperatur stehen. Nachdem dann 30 g Ammoniumchlorid hinzugefügt und eine Stunde gerührt war, wurde das Ammoniak innerhalb von 12 Stunden verdampft. Nach Zugabe von 200 cm Äther wurden die Salzkrusten vorsichtig mit Wasser und etwas verd. Schwefelsäure zersetzt, Äther und Wasser vom Polymerisat abgetrennt, das letztere mit 200 cm Äther durchgewaschen und die vereinigten Ätherlösungen getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers hinterblieben 200 cm einer tiefbraunen Flüssigkeit. Sie mußte in kleinen Portionen i. V. destilliert werden, da größere Mengen sich dabei schlagartig polymerisieren können. Die Badtemperatur durfte nicht über 70° gesteigert werden. In der mit Kohlensäure-Aceton geküllten Vorlage schied sich die Verbindung in langen weißen Nadeln ab. Ausbeute 3,2 g.

Hydrierung. 1,4012 g Phenyl-diacetylen wurden in 10 cm Methanol gelöst und mit 80 mg Platinoxid hydriert. Es wurden 980 cm anstatt der für 4 Mol berechneten 996 cm Wasserstoff aufgenommen. Durch fraktionierte Destillation wurden 1,2 g 1-Phenylbutan vom Sdp. $180^{\circ}/760$ und $n_D^{20} = 1,4960$ erhalten.

Bromierung. Eine bis zur bleibenden Braunfärbung mit Brom in Chloroform versetzte Lösung des Phenyl-diacetylen hinterließ nach Verdunsten des Lösungsmittels ein Öl, das nach 14 Tagen teilweise kristallisierte. Die nach Zusatz von wenig Äther abgetrennten Kristalle wurden mehrfach aus siedendem Eisessig umkristallisiert. Schmp. 165° .

$C_{10}H_8Br_4$	Ber. C 26,91	H 1,35	Br 71,61
	Gef. » 26,95	» 1,76	» 71,40

Neue Synthese des Diphenyl-tetra-acetylen

Zu einer aus 4,8 g Magnesium hergestellten Dibrommagnesium-Verbindung des Acetylen wurden unter Eiskühlung und Rühren 26 g Phenyl-propargylaldehyd in 100 cm Äther zugegeben, sechs Stunden weitergerührt und 12 Stunden stehengelassen. Die gebildete feste Masse wurde unter Eiskühlung mit verd. Schwefelsäure zersetzt, die Ätherlösung mit Sodalösung gewaschen und getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers wurde mit wenig Benzol versetzt. Die nach einigen Stunden abgeschiedenen weißen Kristallnadeln wurden aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 142° . Ausbeute 8 g = 28% d. Th.

$C_{20}H_{14}O_2$	Ber. C 83,9	H 4,9
	Gef. » 83,2	» 5,1

5 g 1,8-Diphenylocta-triin-1,4,7-diol-3,6 wurden unter guter Eiskühlung nach und nach mit 4 cm Thionylchlorid p. a. versetzt. Nach 12 Stunden wurde das überschüssige Thionylchlorid i. V. abgezogen, der von Kristallen durchsetzte Rückstand in 50 cm Äther gelöst und unter Stickstoff und guter Rührung in eine Lösung von 3 g Kalium in 50 cm Äthanol zugetropft. Nach einer Stunde wurde das Alkohol-Äther-Gemisch i. V. entfernt und der Rückstand in 100 cm Benzol-Petroläther 1:1 aufgenommen. Die dunkel gefärbte Lösung wurde auf die Hälfte eingengt und mit Petroläther an 300 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die durch die Säule wandernde gelbe Zone wurde getrennt aufgefangen, eingedampft und mit wenig Petroläther versetzt, das in feinen Nadeln abgeschiedene Diphenyl-tetra-acetylen aus heißem Äthanol umkristallisiert. Schmp. 114° . Ausbeute 0,5 g.

Über Polyacetylene IV¹⁾: Über die Absorptionsspektren von Diphenyl-polyacetylenen

Von Hans Heinrich Schlubach und Volker Franzen

(Mit 6 Figuren im Text)

Es soll hier zusammenhängend über die Spektren der Diphenyl-polyacetylene, soweit sie bisher bekannt sind, berichtet werden. Die Spektren wurden in Benzol und Methanol als Lösungsmittel gemessen. Wie aus dem Vergleich der Tab. 1 und 2 hervorgeht, absorbieren die Diphenyl-polyacetylene in Benzol langwelliger als in Methanol. Die Differenz für die ersten Banden in diesen beiden Lösungsmitteln beträgt 50—60 Å. Eine analoge Beobachtung wurde von K. Hausser, R. Kuhn und A. Smakula²⁾ bei der Untersuchung der Absorption der Diphenyl-polyene gemacht.

Tab. 1

Lage der ersten bis dritten Bande in Methanol als Lösungsmittel

Diphenyl-polyacetylen	1. Bande	2. Bande	3. Bande
n = 1	296 m μ	288 m μ	278 m μ
n = 2	326 „	304 „	287 „
n = 3	358 „	333 „	312 „
n = 4	397 „	365 „	341 „
n = 5	431 „	397 „	368 „

Tab. 2

Lage der Banden in Benzol als Lösungsmittel

Diphenyl-polyacetylen	1. Bande	2. Bande	3. Bande
n = 1	300 m μ		
n = 2	331 „	311 m μ	291 m μ
n = 3	363 „	338 „	315 „
n = 4	402 „	371 „	345 „
n = 5	437 „	402 „	372 „

Die scharfen Maxima der höheren Diphenyl-polyacetylene sind beim ersten Glied, beim Tolan, schon schwach angedeutet. Die Anhäufung der Acetylengruppen in Konjugation bewirkt offenbar nicht das Auftreten neuer Banden, sondern drückt sich darin aus, daß die Banden stärker aufspalten und gleichzeitig ins Sichtbare

¹⁾ III. Mitt. A. 573, 105 (1951).

²⁾ Z. physk. Ch. B. 29, 384 (1935).

rücken. Man erkennt dieses schon äußerlich. Während die ersten Glieder bis zum Diphenyl-triacetylen praktisch farblos sind, ist das Diphenyl-tetraacetylen schon hellgelb, das Diphenyl-pentaacetylen hingegen dunkelgelb. Mit der Farbvertiefung geht eine gesteigerte Lichtempfindlichkeit parallel. Vergleicht man die ersten Absorptionsbanden der Diphenyl-polyacetylene mit denen der Polyene (Tab. 3), so findet man, daß die Diphenyl-polyacetylene in den niederen Gliedern kurzwelliger absorbieren als die Diphenyl-polyene, daß sich aber die Verhältnisse beim Pentaacetylen umkehren. Die oft in der Literatur getroffene Feststellung, daß die Acetylenverbindungen kurzwelliger absorbieren als die entsprechenden Äthylenverbindungen, gilt somit nur für die niederen Glieder der Reihe.

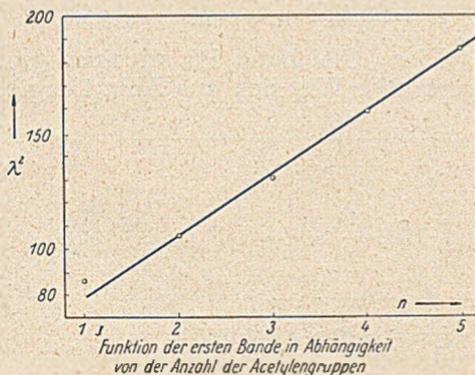


Fig. 1

Tab. 3

Lage der ersten Bande von Polyen und Polyacetylen in Benzo

	Diphenyl-polyen ²⁾	Diphenyl-polyacetylen
n = 1	319 mμ	300 mμ
n = 2	357 „	331 „
n = 3	377 „	363 „
n = 4	404 „	402 „
n = 5	424 „	437 „

Nimmt man an, wie es von G. Lewis und M. Calvin³⁾ und von R. Muliken⁴⁾ getan wurde, daß in den angeregten Molekeln Elektronenoszillationen durch das ganze Molekül erfolgen, so wird die Lage der ersten Absorptionsbande durch die Energiedifferenz zwischen dem Grundzustand und der niedrigsten Frequenz dieser Schwingung bestimmt sein. Diese erste Schwingung darf man wohl noch als harmonische Schwingung auffassen, so daß das Hookesche Gesetz gilt. Die Frequenz muß also der Schwingungsgleichung $\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{m}}$ gehorchen, worin m die effektive, reduzierte Masse der schwingenden Elektronen ist. Durch die Gleichsetzung mit der Quantenbedingung $E_\nu = \left(\nu + \frac{1}{2}\right) h \nu_0$ erhält man

³⁾ Chem. Rev. **25**, 273 (1939).

⁴⁾ Rep. Progr. Phys. **8**, 231 (1941).

einen Ausdruck für die Wellenlänge der ersten Bande $\lambda = \frac{2\pi C}{\sqrt{\frac{k}{m}}}$. Werden n

Chromophore konjugiert, die alle gleich sind, so erhält man die Gleichung $\lambda^2 = \frac{4\pi^2 C^2 \cdot m}{k} \cdot n = f \cdot n$.

Diese Gleichung ist an einer großen Anzahl linearer Polyene geprüft⁵⁾. Wie sich aus Abb. 1 ergibt, wird diese Gleichung auch

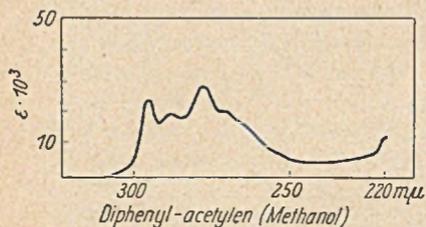


Fig. 2.

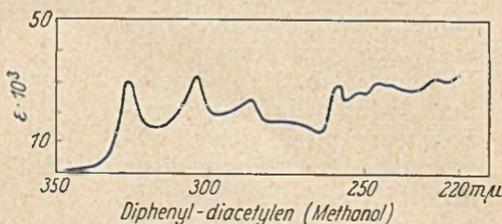


Fig. 3.

sehr gut durch die Diphenyl-polyacetylene erfüllt. Die Quadrate der Wellenlänge der ersten Bande sind eine lineare Funktion der Anzahl Acetylengruppe, die konjugiert sind. Man hat so die Möglichkeit, die Lage der ersten Bande im Voraus zu berechnen. Lediglich das Tolan, das erste Glied der Reihe, fällt etwas heraus. Das Diphenyl würde ebenfalls nicht auf der Geraden liegen.

Die Spektren der Diphenyl-polyacetylene unterscheiden sich sehr stark von denen der Diphenyl-polyene. Während sich die Struktur der letzteren durch Überlagerung zweier Schwingungen konstruieren läßt, ist die Struktur der Spektren bei den Diphenyl-polyacetylenen viel komplizierter. Auffällig ist die geringe Extinktion der ersten Bande, die sogar noch mit steigender Konjugation abfällt, ganz im Gegensatz zu dem, was man eigentlich erwarten sollte. Daneben gibt es aber weiter im Ultravioletten Banden, deren Extinktion mit steigender Konjugation ansteigt. Man hat ganz allgemein festgestellt, daß Acetylen-Derivate einen kleineren Extinktionskoeffizienten haben als die entsprechenden Äthylen-Derivate. Man darf die schwache Absorption der langwelligeren Banden vielleicht darauf zurückführen, daß an der Resonanz des ersten angeregten Zustandes ionische Strukturen nur zu einem geringen Teil beteiligt sind, die bekanntlich eine große Extinktion verursachen würden. Das erschwerte Auftreten ionischer Strukturen macht sich übrigens auch im chemischen Verhalten bemerkbar, denn ein dem Vinylogie-Prinzip⁶⁾ entsprechendes Äthinylogie-Prinzip scheint es

⁵⁾ L. Ferguson, Chem. Rev. 43, 385 (1948).

⁶⁾ C. Fuson, Chem. Rev. 16, 1 (1935).

bei Acetylen-Verbindungen nicht zu geben. Die Acetylen-Gruppe, die auf benachbarte Reste eine starke elektronenanziehende Wirkung ausübt, vermag nur sehr schwer als Elektronen-donator zu fungieren. Überhaupt ist das Bestreben der Acetylen-Gruppe mit benachbarten, ungesättigten Resten in Konjugation zu treten, nur gering⁷⁾. Die Acetylen-Gruppe stellt ein abgeschlosseneres System dar als die Äthylengruppe.

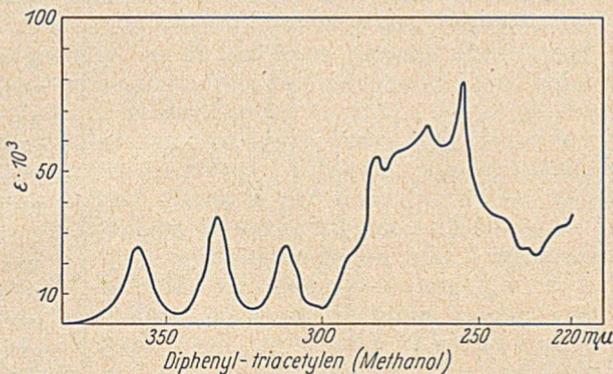


Fig. 4.

Ähnlichkeit in ihrem Aufbau zeigen erst die Spektren des Diphenyl-tetraacetylen und des Diphenyl-pentaacetylen (Abb. 5 u. 6). Hier läßt sich auch ein Vergleich der Banden mit höchster Extinktion anstellen. Von E. Braude⁸⁾ ist eine Beziehung zwischen der Extinktion und dem chromophoren Gebiet der Molekel aufgestellt worden, wonach $\epsilon = 0,87 \cdot 10^2 \cdot a$ sein soll. Hierin bedeutet a die chromophore Fläche der Molekel, die mit dem Licht in Wechselwirkung treten kann. Sie wird bestimmt durch das Gebiet, in dem sich die π -Elektronen verteilen. Nun sind leider bisher nicht die Atomabstände in den Polyacetylenen bekannt, so daß man der Rechnung nur die gemessenen Abstände des Diphenyl-diacetylen zugrundelegen kann⁹⁾. Bekanntlich ändern sich die Bindungsabstände etwas mit steigender Konjugation bei den Polyenen bis zu einem Grenzwert, so daß die Benutzung der Atomabstände des Diphenyl-diacetylen nicht ganz korrekt ist, jedoch fällt dieser Fehler praktisch kaum ins Gewicht. Wendet man die Beziehung von Braude auf das Diphenyl-tetraacetylen und das Diphenyl-pentaacetylen an, so erhält man folgende Werte:

Polyacetylen	Extinktion Ber.	Gef. 1. Maximum	6. Maximum
Tetra-	135 000	22 000	133 000
Penta-	168 000	13 000	158 000

⁷⁾ G. Berthier und B. Pullman, C. r. 228, 397 (1949).

⁸⁾ Soc. 1950, 379.

⁹⁾ G. Wheland, The Theory of Resonance, S. 294.

Bei dem ersten Maximum zeigt sich gar keine Übereinstimmung, wohl aber bei den Banden größter Extinktion. Bei der Berechnung des chromophoren Gebietes wurden die beiden endständigen Phenylreste aus den gleichen

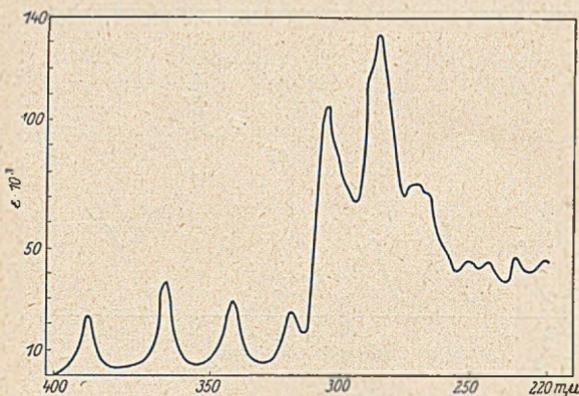


Fig. 5.

Diphenyl-tetraacetylen (Methanol).

Gründen wie von E. Braude für die Diphenyl-polyene angegeben wurde, nicht mitberücksichtigt. Quantenmechanische Berechnungen von G. Berthier und B. Pullmann¹⁰⁾ haben gezeigt, daß die Wechselwirkung der Acetylen-Gruppe mit einem konjugierten Phenylrest geringer ist als beim entsprechenden Äthylen. Von Bayliss¹¹⁾ war gezeigt worden, daß die effektive Länge eines konjugierten Systems dem acyclischen Teil entspricht.

Bei dem ersten Maximum zeigt sich gar keine Übereinstimmung, wohl aber bei den Banden größter Extinktion. Bei der Berechnung des chromophoren Gebietes wurden die beiden endständigen Phenylreste aus den gleichen Gründen wie von E. Braude für die Diphenyl-polyene angegeben wurde, nicht mitberücksichtigt. Quantenmechanische Berechnungen von G. Berthier und B. Pullmann¹⁰⁾ haben gezeigt, daß die Wechselwirkung der Acetylen-Gruppe mit einem konjugierten Phenylrest geringer ist als beim entsprechenden Äthylen. Von Bayliss¹¹⁾ war gezeigt worden,

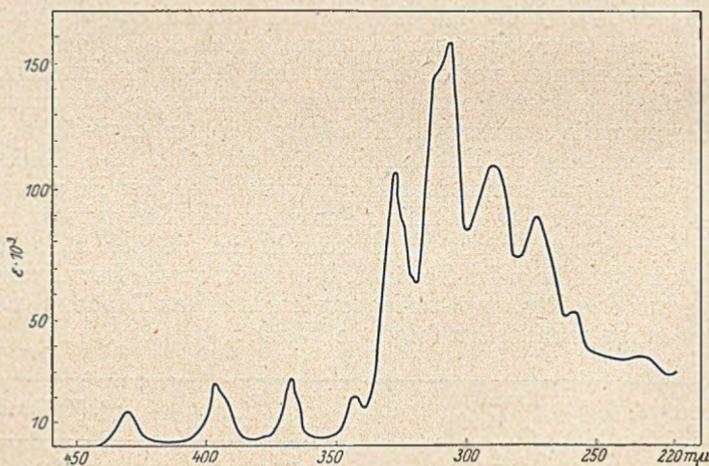


Fig. 6.

Diphenyl-pentaacetylen (Methanol).

¹⁰⁾ C. r. **228**, 397 (1949)

¹¹⁾ J. chem. Phys. **16**, 287 (1948).

Man darf diese hohe Extinktion wohl dahingehend deuten, daß bei dieser höheren Anregungsstufe ionische Formen weitgehend beteiligt sind wie bei den Polyenen, da nur ionische Strukturen eine hohe Extinktion verursachen. Man kann also deutlich zwei Bandengruppen bei den Spektren der Diphenyl-polyacetylene unterscheiden, einmal solche, die langwellig liegen und eine geringe Extinktion zeigen und zum anderen solche, die kürzerwellig liegen und eine hohe Extinktion zeigen. Die Spektren der Diphenyl-polyacetylene geben damit aber einen guten Ausdruck für das reaktive Verhalten der Acetylengruppe. Sie zeigen das erschwerte Auftreten polarer Strukturen und geben damit einen Hinweis für das Ausbleiben des Äthinylogie-Prinzips, also des Fortleitens elektromerer Effekte bestimmter Gruppen durch die Acetylengruppe an einen anderen Substituenten, wie es sich bei den Äthylenverbindungen in den vinylogenen Reihen zeigt. Auf diese wichtige Tatsache ist unseres Wissens bisher in der Literatur noch nicht hingewiesen worden. Zwischen der Acetylenbindung und der Äthylenbindung bestehen also hier deutliche Unterschiede.

Alle Spektren wurden mit dem Beckman-Spektralphotometer, Modell DU gemessen.

Über Polyacetylene V¹⁾: Über das Monojod-diacetylen

Von *Hans Heinrich Schlubach* und *Volker Franzen*

V. Grignard und Tschéoufaki²⁾ geben an, durch Einwirkung von einem Mol Jod auf ein Mol der Dibrommagnesium-Verbindung des Acetylen neben dem schon bekannten Monojod-acetylen das Monojod-diacetylen vom Sdp. 71° erhalten zu haben. Das letztere soll am Licht ziemlich zersetzlich sein, sich aber im Dunkeln mehrere Monate ohne bemerkbare Veränderung aufbewahren lassen.

Da es als Ausgangsmaterial für die Synthese höherer Polyacetylene in Betracht kam, haben wir versucht, es nach der Vorschrift von V. Grignard und Tschéoufaki zu gewinnen.

Als wir unter genauer Einhaltung der angegebenen besonderen Bedingungen eine ätherische Jodlösung auf die Dibrommagnesium-Verbindung des Acetylen einwirken ließen, erhielten wir neben Diacetylen und wenig Tetrajodäthylen in der Hauptsache Dijodacetylen. Es ist uns nicht verständlich, wie es Grignard und Tschéoufaki gelungen sein kann, Monojod-acetylen aus den verhältnismäßig großen Mengen Äther herauszuarbeiten, wo beide Verbindungen einen Siedepunkts-Unterschied von nur 7° aufweisen,

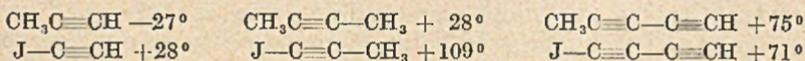
¹⁾ IV. Mittl. A. 573, 110 (1951).

²⁾ C. r. 188, 357 (1929).

die einfachen Acetylenverbindungen aber mit Äther sehr flüchtig sind und mit ihm z. T. Additionsverbindungen bilden. Es gelingt z. B. nicht, das bei $+10^{\circ}$, also wesentlich niedriger siedende Diacetylen selbst durch 24-stündiges Durchleiten von Stickstoff aus siedendem Äther auszutreiben. Als wir die nach der Hydrolyse des Einwirkungsproduktes von Jod auf die Dibrommagnesium-Verbindung des Acetylens erhaltene Ätherlösung destillierten, schied sich gegen 40° ein schwarzes, jodhaltiges Polymerisat ab, das augenscheinlich von einer bei dieser Temperatur bereits sehr zersetzlichen Verbindung herrührt. Die Temperatur stieg beim Destillieren ohne Haltepunkt auf $70-75^{\circ}$. Das hier übergehende Destillat enthielt eine jodhaltige Verbindung neben einer Acetylen-Verbindung, die mit ammoniakalischer Silbernitratlösung einen gelben Niederschlag gab. Die Analyse dieser gelblichen Silberverbindung stimmte mit derjenigen des Diacetylens überein. Da die Analyse der Silber-Verbindungen stets mit gewissen Unsicherheiten behaftet ist, haben wir den Kohlenwasserstoff selbst aus seiner Silberverbindung nach dem Vorgang von A. v. Baeyer³⁾ mit Kaliumcyanid in Freiheit gesetzt. Er ergab die charakteristische rotviolette Kupferverbindung des Diacetylens. Die nach der Fällung verbliebene Ätherlösung hinterließ beim Eindampfen Dijod-acetylen. Das Destillat bestand also aus Äther, Diacetylen und Dijod-acetylen.

Neben diesen flüchtigen Verbindungen bilden sich bei der Reaktion schwarze Massen, in denen sich nach V. Grignard und Tschéoufaki farblose Kristalle befinden sollen, die nur aus Kohlenstoff bestehen. Trotz sorgfältigem Suchen ist es uns nicht gelungen, derartige Kristalle zu entdecken. Diese schwarzen Massen verdanken ihre Bildung augenscheinlich einer fortschreitenden Verkettung von Acetylen-Resten, wobei die entstehenden Poly-acetylene sich so gleich polymerisieren. Die Richtigkeit dieser Annahme läßt sich dadurch erhärten, daß durch Zusatz von Kupfer-I-chlorid oder Kobaltchlorid, durch die bekanntlich die Vereinigung von Grignard-Verbindungen katalytisch beschleunigt wird, der Anteil an Polymerisat steigt, während gleichzeitig die gebildete Diacetylen-Menge fällt.

Ein Monojod-diacetylen vom Sdp. 71° existiert also nicht. Dieses war schon, wie die nachstehende Zusammenstellung erkennen läßt, bei einem Vergleich der Siedepunkte analoger Verbindungen zu erwarten:



Da die Siedepunkte beim Ersatz einer Methylgruppe um $60-80^{\circ}$ ansteigen, sollte der Siedepunkt des Monojod-diacetylens bei etwa

³⁾ B. 18, 2269 (1885).

+130° liegen. Unwahrscheinlich war es auch, daß es die von V. Grignard und Tchéoufaki angegebene Beständigkeit aufweisen sollte, nachdem schon das Monomethyl- und das Monophenyl-diacetylen als wesentlich unbeständiger befunden wurden. Die Richtigkeit dieser Schlußfolgerungen konnte durch die Gewinnung des wahren Monojod-diacetylens bestätigt werden, das in der Tat ganz andere Eigenschaften hat.

Nach V. Grignard und H. Périchon⁴⁾ führt die Einwirkung von Jod auf monosubstituierte Acetylen-Grignard-Verbindungen in der Kälte regelmäßig zur Bildung von 1-Jod-acetylen-Verbindungen:



und daraus durch Einwirkung eines zweiten Mols der Grignard-Verbindung in der Hitze zu disubstituierten Diacetylen-Verbindungen:



Beim Acetylen selbst sollte die Reaktion, wenn sie zum Monojod-diacetylen führen sollte, etwa nach dem folgenden Schema verlaufen:



Aber in diesem Sonderfall wird dieser Reaktionsweg durch einen anderen zurückgedrängt. Das primär gebildete Monobrommagnesium-monojod-acetylen disproportioniert sich weitgehend zu der Dibrommagnesium-Verbindung des Acetylens und Dijodacetylen:



I. Jositsch⁵⁾ hat schon vor längerer Zeit in einer Notiz auf einen ähnlichen Vorgang hingewiesen: Gibt man zu Monobrom-acetylen 2 Mol Äthylmagnesiumbromid, so wurden die Dimagnesium-Verbindung des Acetylens, Äthylbromid und Äthan gebildet:



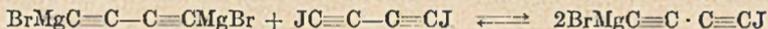
Daß es sich bei der Disproportionierung der Grignard-Verbindung des Monojodacetylens tatsächlich um ein Gleichgewicht handelt, konnte durch Methylierung des Einwirkungsproduktes der Dibrommagnesium-Verbindung des Acetylens auf Dijod-acetylen nachgewiesen werden. Nach D. Thorn, G. F. Hennien und J. Nieuwland⁶⁾ lassen sich die Grignard-Verbindungen monosubstituierter Acetylene mit Dimethylsulfat methylieren. Es gelang, wenn auch in geringer Menge, das Methyl-jod-acetylen zu isolieren. Dieses zeigt, daß das betrachtete Gleichgewicht stark nach rechts verschoben ist.

⁴⁾ Ann. Chim. (10) 5, 5 (1926).

⁵⁾ Bull. (3) 36, 177 (1906).

⁶⁾ Am. Soc. 58, 796 (1936).

Ein analoges Gleichgewicht sollte sich einstellen, wenn man die Dibrommagnesium-Verbindung des Diacetylen auf Dijod-diacetylen einwirken läßt:

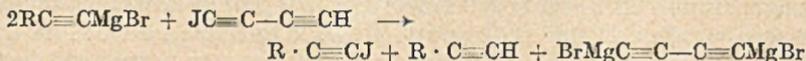


oder die Dibrommagnesium-Verbindung des Diacetylen direkt jodiert. Auf diesem Wege konnten wir in der Tat das Monojod-diacetylen erhalten.

Es ist eine äußerst empfindliche Verbindung, die nur mit allergrößter Vorsicht gehandhabt werden darf. Bei 40° explodiert sie überaus heftig mit lautem Knall und lebhafter Feuererscheinung. Bei -70° bildet sie weiße Nadeln, die gegen -40° schmelzen. Die Flüssigkeit riecht stechend. Bei Zimmertemperatur und an der Luft polymerisiert sich die Flüssigkeit sofort zu einem braunen Harz. Im Licht verfärbt sie sich sehr schnell. Ähnlich wie das freie Triacetylen ist sie in ätherischer Lösung einigermaßen haltbar und läßt sich in dieser Form umsetzen. Bei der Hydrierung erhielten wir neben Polymerisat n-Butyljodid. Da es i. V. erst über +30° merklich flüchtig ist, muß sein Siedepunkt wie oben geschätzt, erheblich über 100° liegen. Man darf das Monojod-diacetylen niemals über +30° erwärmen, da sonst die Explosionsgefahr überaus groß ist.

Die Eigenschaften des Monojod-diacetylen sind also, wie ersichtlich, völlig verschieden von den von V. Grignard und Tchéoufaki für diese Verbindung angegebenen; sie haben sie also nicht in Händen gehabt.

Durch Umsetzung ihres Monojod-diacetylen mit der Grignard-Verbindung des Phenyl-acetylen geben sie an, das Monophenyl-triacetylen erhalten zu haben. Abgesehen davon, daß sie das Monojod-diacetylen gar nicht zur Verfügung gehabt haben, verläuft die Einwirkung der Grignard-Verbindung eines monosubstituierten Acetylen auf diese Verbindung ganz anders. Gibt man eine ätherische Lösung des Monojod-diacetylen zu einer Lösung von n-Propyl-acetylen-magnesiumbromid, so setzt sich sogleich eine zweite Phase ab, ein Zeichen der eingetretenen Ummetallierung:



Bei der Aufarbeitung erhielten wir: Diacetylen, nachgewiesen als Hexabromid, n-Propyl-acetylen und n-Propyl-jod-acetylen. Da das Monophenyl-diacetylen schon sehr unbeständig ist, Triacetylene aber im allgemeinen viel labiler sind als Diacetylene, erscheint es fraglich, ob das Monophenyl-triacetylen überhaupt darstellbar ist. Auch der für das Phenyl-triacetylen angegebene Sdp. von 52°/18 mm

steht im Widerspruch zu dem beim Monophenyl-diacetylen gefundenen Sdp. 48°/0,05, denn es müßte dann in einer homologen Reihe das höhere Glied einen niederen Sdp. haben als das vorangehende. V. Grignard und Tchéoufaki haben also auch das Monophenyl-triacetylen nicht in den Händen gehabt.

Was endlich das von V. Grignard und Tchéoufaki erwähnte, nur durch eine Jodbestimmung und eine Chlorquecksilber-Verbindung charakterisierte Monojod-triacetylen betrifft, das einen Schmp. von 52° haben soll, so ist es nach den von uns beim Monojod-diacetylen festgestellten Eigenschaften sehr wahrscheinlich, daß diese Verbindung nicht existenzfähig ist. Auch hier dürfte daher eine Verwechslung vorliegen.

Beschreibung der Versuche

Einwirkung von Jod auf Dibrommagnesium-acetylen

Zu einer aus 6 g Magnesiumspänen bereiteten Dibrommagnesium-Verbindung des Acetylens wurde unter lebhaftem Rühren eine ätherische Lösung von 1,5 Mol Jod, berechnet auf die Acetylen-Grignardverbindung, möglichst rasch zugegeben. Es trat Aufsieden des Äthers ein. Nach beendeter Jod-Zugabe wurde die Lösung noch 15 Min. am Sieden gehalten, dann abgekühlt. Unter der hellbraunen Ätherschicht schied sich eine dunkle, viskose Masse ab. Nach Hydrolyse mit verd. Schwefelsäure wurde von den abgeschiedenen dunkelbraunen Massen abgessogen und die ebenfalls dunkelbraune ätherische Schicht mit Soda- und Hydrogensulfid-Lösung durchgeschüttelt; hierbei trat keine Aufhellung ein. Nach Trocknung wurde die Ätherlösung auf 50 ccm eingeeengt. Hierbei schied sich an der Gefäßwand etwas braunes Polymerisat ab. Das beim Einengen erhaltene Destillat gab mit ammoniakalischer Kupfer-I-chlorid-Lösung einen reichlichen ziegelroten Niederschlag von Acetylen-Kupfer. Mit der Beilstein-Probe ließ sich in allen Fraktionen Halogen nachweisen. Die eingeengte Lösung wurde auf -78° abgekühlt. Hierbei schied sich ein Teil des Dijod-acetylens als Äther-Additionsverbindung ab. Bei der Destillation der vom letzteren abgessogenen Ätherlösung stieg das Thermometer stetig von 35° auf 70° und dann langsam auf 75°. Die Siedekurve konnte den Anschein erwecken, als ob über 70° eine bestimmte Verbindung überdestillierte. Die Mengen Destillat waren gering. Über 75° traten Verpuffungen ein. Das Destillat zeigte den charakteristischen scharfen Geruch des Dijod-acetylens. Zum Schluß sublimierte diese Verbindung über. Das letzte Destillat ergab mit ammoniakalischem Silbernitrat einen gelben Niederschlag, der sich nach vorsichtiger Zersetzung mit Salpetersäure als Diacetylen-silber erwies: „

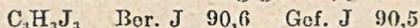
C_4Ag_2 Ber. Ag 81,8 Gef. Ag 82,2; 81,3

Die Silberverbindung wurde mit Wasser suspendiert, mit Toluol überschichtet und bis zu ihrer Lösung unter Umschütteln eine konz. Kaliumcyanid-Lösung zugegeben. Nach Abtrennen der Toluollösung und Trocknen mit Natriumsulfat wurde sie auf 80° erwärmt und Stickstoff durchgeleitet. In der vorgelegten ammoniakalischen Kupfer-I-chlorid-Lösung bildete sich die charakteristische rotviolette Kupferverbindung des Diacetylens.

Wurde der Versuch in ganz analoger Weise durchgeführt, jedoch vor Zugabe der Jodlösung 0,1 g Kupfer-I-chlorid oder Kobaltchlorid hinzugefügt, stieg die Menge des schwarzen Polymerisates auf 3,0 g bzw. 4,5 g an. Wenn während der Umsetzung auf -15° gekühlt wurde, bildete sich nur 0,8 g Polymerisat.

Nachweis eines Gleichgewichtes zwischen Dibrommagnesium-acetylen, Dijod-acetylen und Monobrommagnesium-jodacetylen

Zu einer aus 4,8 g Magnesium hergestellten Lösung von Dibrommagnesium-acetylen wurden 8,5 g Dijodacetylen in 50 ccm Äther gegeben. Nach 2-stündigem Kochen wurden 2/5 Mol (35 ccm) frisch destilliertes Dimethylsulfat tropfenweise hinzugefügt. Anfangs entsteht ein weißer Niederschlag, doch bald beginnen sich dunkle zähe Klumpen zu bilden. Nach 12-stündigem Kochen wurde hydrolysiert. Der nach dem Verdampfen des Äthers hinterbleibende Rückstand wurde zunächst bei 15—20° und 0,1 mm übergetrieben. Bei den anschließenden Destillationen bei 760 mm ging die Hauptmenge bis 75° über. Anschließend destillierten bei 108—110° 1,3 g einer einheitlichen Verbindung über. Nach der Literatur ist der Sdp. des Methyl-jodacetylen 109°. Sie gab eine gelbe Kupferverbindung und ein Jodadditionsprodukt der Zusammensetzung $C_3H_3J_3$, entsprechend dem bekannten Additionsprodukt des Methyl-jodacetylen. Nur der Schmp. wurde mit 71,5° höher, als der in der Literatur bei 64° angegebene, gefunden.



Monojod-diacetylen

Aus 9 g Magnesium und 9 g Diacetylen stellten wir die Grignard-Verbindung dar. Nach Aufhören der Äthan-Entwicklung kühlten wir stark ab und gaben langsam unter Rühren eine Lösung von 23 g Jod in 200 ccm Äther zu. Es setzte eine lebhaftere Reaktion ein. Nach 12-stündigem Stehen und Hydrolyse erhielten wir eine hellbraune Lösung, die auch mit Natriumdithionit-Lösung nicht zu entfärben war. Beim Verdunsten einer Probe hinterblieb festes Dijod-diacetylen. Ein Teil des Äthers wurde bei 36° abdestilliert, der Rest bei 0° i. V. entfernt. Neben viel Dijod-diacetylen hinterblieb eine widerlich scharf riechende Flüssigkeit. Beim Versuch sie i. V. zu destillieren trat bei einer Badtemperatur von 35° eine äußerst heftige Explosion ein. Aus dem zuerst abdestillierten Äther ließen sich größere Mengen Diacetylen als Hexabromid vom Schmp. 182° gewinnen. Nachdem die hohe Empfindlichkeit der Flüssigkeit wiederholt festgestellt war, wurde sie bei +20° i. V. in eine auf -78° gekühlte Vorlage verdampft. Es schieden sich lange weiße Kristallnadeln ab, die bei etwa -40° schmelzen. Das widerlich stechend riechende Destillat färbte sich bei +20° im Licht und an der Luft sehr schnell braun unter Bildung eines festen Polymerisates. Die Flüssigkeit ist stark lichtbrechend und schwerer als Wasser. Mit ammoniakalischer Kupfer-I-chlorid-Lösung bildet sie einen rotvioioletten Niederschlag.

Hydrierung. Etwa 2 ccm Monojod-diacetylen wurden in 10 ccm Methanol gelöst und mit 0,1 g Platinoxid im Dunkeln hydriert. Der Wasserstoff wurde sehr rasch aufgenommen. In der Schüttelente schied sich schwarzes Polymerisat ab. Nach Filtration wurde fraktioniert. Es wurden 0,5 ccm n-Butyljodid vom Sdp. 130° und $n_D^{20} = 1,5000$ erhalten.

Umsetzung von Monojod-diacetylen mit n-Propyl-acetylen-magnesiumbromid

Zu einer aus 2,4 g Magnesium und 6,8 g n-Propyl-acetylen hergestellten Grignard-Lösung wurde eine ätherische Lösung von 3 ccm Monojod-diacetylen hinzugegeben. Nach 5 Min. trat Schichtenbildung ein. Nach dem Aufarbeiten wurde aus dem abdestillierten Äther Diacetylen als Hexabromid isoliert. Aus dem Rückstand destillierten bei 50°/15 mm 4,5 g n-Propyl-jodacetylen.

Die Isomeren des Desoxyvomicins und ihre katalytische Hydrierung

Über Strychnos-Alkaloide XXXIV

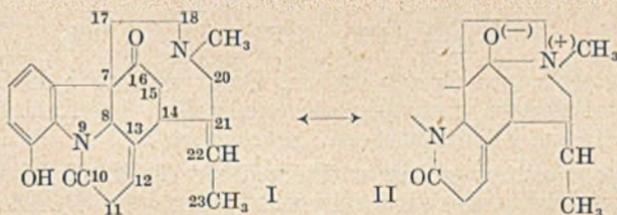
Von Rolf Huisgen, Heinz Eder, Lothar Blazejewicz
und Eugen Mergenthaler

(Aus dem Chemischen Universitätslaboratorium München,
Zweigstelle Weilheim
und dem Chemischen Institut der Universität Tübingen)

(Eingelaufen am 4. Juni 1951)

(Mit 5 Figuren im Text)

Bei der Reduktion des Vomicins mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor erhält man das *gelbe Desoxyvomicin*¹⁾. Mit Alkali in Pyridin²⁾, durch langes Kochen im organischen Solvens, mit Zinkchlorid oder Alkaliacetat in Eisessig, schon durch Hochvakuumdestillation³⁾ läßt sich die gelbe Base in das *farblose Isomere* überführen, dessen Reaktionen am basischen Stickstoff in der letzten Mitteilung⁴⁾ mit den Formeln I⁵⁾ und II als mesomeren Grenzformeln interpretiert wurden. Die Lage der Doppelbindungen in



diesem farblosen Desoxyvomicin wurde 1943 bewiesen³⁾. Die semi-cyclische Doppelbindung ist für die hohe Acetaldehyd-Ausbeute bei der Ozonisation verantwortlich; die Doppelbindung im Lactamring ermöglicht eine Kondensation mit Benzaldehyd an der dem Carbonyl benachbarten Methylengruppe unter besonders milden Bedingungen. Ein drittes Isomeres, das *Neo-desoxyvomicin*, wurde bei der Behandlung des Vomicins mit Kaliumjodid und Phosphorsäure erhalten⁶⁾. Im folgenden soll versucht werden, die Lage der Doppelbindungen im gelben Desoxyvomicin und in der Neo-Base zu klären.

¹⁾ H. Wieland und G. Oertel, A. **469**, 193 (1929).

²⁾ H. Wieland und J. Kimmig, A. **527**, 151 (1937).

³⁾ R. Huisgen und H. Wieland, A. **555**, 9 (1943).

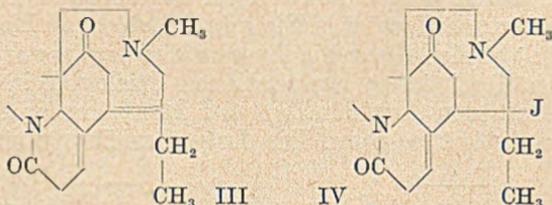
⁴⁾ R. Huisgen, H. Wieland und H. Eder, A. **561**, 193 (1949).

⁵⁾ Bezifferung nach R. B. Woodward, Am. **70**, 2107 (1948).

⁶⁾ H. Wieland und M. Thiel, A. **550**, 287 (1942).

Gelbes Desoxyvomycin

Bei der Reaktion mit Benzaldehyd in Gegenwart von Piperidinacetat liefert die gelbe Base nach vorausgehender Isomerisierung die Benzalverbindung des farblosen Desoxyvomicans. Die Ozonisation führt zu Acetaldehyd als flüchtigem Bruchstück, wenn auch in etwas geringerer Ausbeute (50 Proc. d. Th.) als aus dem farblosen Isomeren. Wenn seinerzeit³⁾ sogar eine Umlagerung während der Ozonisation als möglich diskutiert wurde, um Formel III als Arbeitshypothese aufrechtzuerhalten, dann war dafür folgende Argumentation verantwortlich: Die Lösung der Ätherbrücke, die im Vomycin mit der β -Stellung des Lactamringes verknüpft ist, bietet die Möglichkeit zum Auftreten einer zum Lactamcarbonyl α,β - oder β,γ -ständigen Doppelbindung. Da für das farblose Isomere schon die β,γ -Stellung gesichert war, das farblose Desoxyvomycin als stabiles Isomeres aus der gelben Base hervorging, konnte in letzterer die

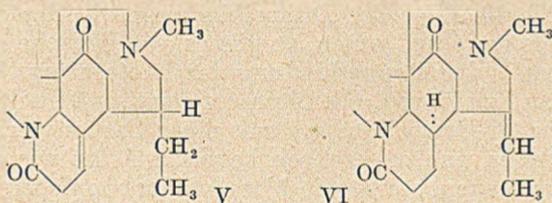


Doppelbindung kaum in α,β - stehen. Denn was sollte die Doppelbindung veranlassen, freiwillig die energetisch begünstigte Konjugation mit dem Lactamcarbonyl aufzugeben?

Das gelbe Desoxyvomycin entsteht über die Stufe eines Jodwasserstoff-Addukts, das als Jodhydrat isoliert wurde³⁾. Die daraus erhaltene freie, farblose Jodbase spaltet spontan Jodwasserstoff ab und geht in gelbes Desoxyvomycin über, das sich seinerseits durch Anlagerung von Jodwasserstoff wieder in das Hydrojodid-jodhydrat zurückverwandeln läßt. Auch das farblose Desoxyvomycin nimmt Jodwasserstoff auf zu einem tert. Jod-dihydro-desoxyvomycin (IV). Was lag näher als im HJ-Addukt der gelben Base ein Stereoisomeres zu vermuten, zumal auch hier die Beweglichkeit des Jods eine tertiäre Bindung nahelegte?

In beiden Jodbasen ließ sich das Jod gegen Wasserstoff ersetzen. Im Falle der Jodbase aus gelbem Desoxyvomycin bedurfte es wegen der großen Neigung zur Abspaltung der Reduktion mit Zinkstaub in starker Jodwasserstoffsäure. Es läßt sich nun zeigen, daß die resultierenden Dihydro-desoxyvomicine nicht epimer, sondern konstitutionell verschieden sind. Das aus dem HJ-Addukt des farblosen Desoxyvomicans hervorgehende Dihydrodesoxyvomycin I (Formel V) nimmt bei der katal. Hydrierung langsam 1 Mol

Wasserstoff auf unter Absättigung der Doppelbindung³). Die aus dem gelben Desoxyvomicin erhaltene Dihydrodesoxy-Base II nimmt dagegen flott 2–3 Mol Wasserstoff auf; die isolierten Basen – dem Hauptprodukt kommt die Formel $C_{22}H_{30}O_2N_2$ zu – werden auch bei der katalytischen Hydrierung des gelben Desoxyvomicins ($C_{22}H_{24}O_3N_2$) (s. S. 129) erhalten. Diese unter Eliminierung eines Sauerstoffatoms vor sich gehende Hydrierung wurde in ihrem Mechanismus am farblosen Desoxyvomicin studiert⁴). Die erste Stufe ist ein von der Betain-Grenzformel II ausgehender Emde-Abbau, dem dann die Reduktion der Amino-carbinol-gruppe und der Doppelbindungen folgt. Dieser Emde-Abbau verlangt nun eine *Doppelbindung in β , γ -Stellung* zum basischen Stickstoff; ist diese Doppelbindung hydriert, findet auch der Emde-Abbau nicht statt, wie ein umfangreiches Erfahrungsmaterial⁴) zeigte. Auch das quartäre Salz aus Dihydro-desoxyvomicin II und Dimethylsulfat liefert bei der katal. Hydrierung die gleichen Produkte wie die freie Base. In Analogie zu den quartären Salzen des farblosen Desoxyvomicins vollzieht sich dabei der Emde-Abbau unter Methanol-Abstoßung.

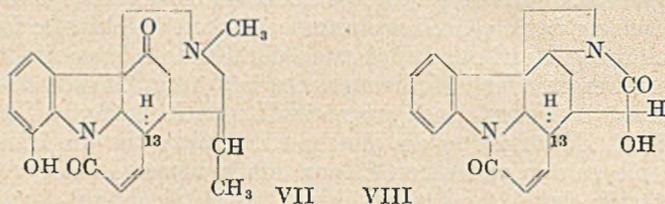


Im Dihydrodesoxy-vomicin muß somit die zum basischen Stickstoff β, γ -ständige Doppelbindung noch vorhanden sein, wie es VI zeigt. Die zweite Möglichkeit einer β, γ -Doppelbindung (waagerechte Lage) scheidet aus, da sie auf Grund der Bredt-Regel die im Hydrierungsablauf zutage tretende Wechselbeziehung des basischen Zentrums mit dem Keton-carbonyl, die in der Betainformel ihren Ausdruck findet, verbieten sollte. Ein weiteres Beweisstück für VI bietet die Ozonisation des Dihydro-desoxyvomicins II, die 60 Proc. d. Th. Acetaldehyd liefert. Das Isomere I (Formel V) gibt bei der Ozonisation nur Spuren (weniger als 3%) an flüchtigen Carbonylverbindungen, die vermutlich einem Abbau des Lactam-Ringes entstammen.

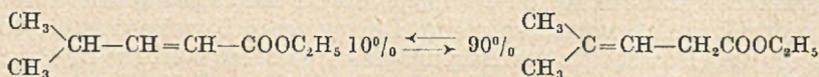
Auch das gelbe Desoxyvomicin muß somit über die semicyclische Doppelbindung verfügen; für die Jodwasserstoff-Addition kommt somit nur die ungesättigte Gruppierung des Lactamringes in Frage. Dem verschiedenartigen Verlauf der Jodwasserstoff-Anlagerung bei den beiden Desoxyvomicinen trägt die Formel VII für das gelbe Isomere Rechnung. Nur eine zum Lactamcarbonyl α, β -ständige

Doppelbindung vermag übrigens das chromophore Acyl-anilid-System (s. S. 140) zu erweitern, die Lichtabsorption damit bis ins sichtbare Gebiet zu verschieben (Farbe!).

Warum allerdings nach der Jodwasserstoffaufnahme an dieser Doppelbindung die verbleibende semicyclische Doppelbindung nicht mehr wie im farblosen Desoxyvomicin additionsbereit gegenüber Jodwasserstoff ist, bleibt unklar. Auch in VI hat die Doppelbindung diese Bereitschaft eingebüßt. Daß in I die Fähigkeit zur Aufnahme von Jodwasserstoff an die Gegenwart der zweiten, nicht einmal in Konjugation befindlichen Doppelbindung gebunden ist, vergrößert die Zahl der in der Strychnos-Reihe auftretenden Gruppenbeeinflussungen über Distanz um ein weiteres verblüffendes Beispiel.



Kann somit die Lage der Doppelbindungen in der gelben Base gemäß VII als gesichert gelten, so gilt es, die Ursache der leichten Verschiebbarkeit der Doppelbindung des Lactamrings bei der Isomerisierung zu I zu klären. Die Literatur zeigt, daß die Konjugation einer Kohlenstoff-Doppelbindung mit einer Carbonylgruppe längst nicht so wirksam und energetisch bevorzugt⁷⁾ ist wie das System des Butadiens, zumal wenn wie hier das Carbonyl bereits in einer Säureamid-Mesomerie engagiert ist. Die schönen Untersuchungen von R. P. Linstead und G. A. R. Kon zur Dreikohlenstoff-Tautomerie haben ergeben, daß zuweilen schon untergeordnete energetische Effekte die Doppelbindung ungesättigter Säuren aus der α, β -Position herauszulocken vermögen. Die Gleichgewichtslage folgenden Esters⁸⁾ diene als Illustration:



Eine solche Verschiebung der Doppelbindung gegen ein tertiäres Kohlenstoffatom, die durch Hyperkonjugation begünstigt wird, liegt ja auch beim Desoxyvomicin vor, allerdings mit dem Unterschied, daß die Isomerisierung hier nicht reversibel ist. Daß aber darüber hinaus noch ein handgreiflicher energetischer Effekt vorliegt, vermag die Isomerie der Strychninolone zu zeigen.

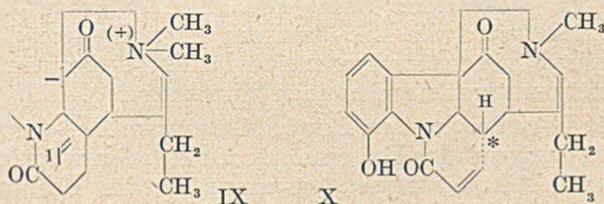
⁷⁾ Nach F. Klages, B. 82, 358 (1949) ist die Mesomerie-Energie dieses Systems gering.

⁸⁾ G. A. R. Kon, R. P. Linstead und G. MacLennan, Soc. 1932, 2454.

Beim Permanganat-Abbau des Strychnins erhielten H. Leuchs und W. Schneider⁹⁾ das Strychninolon a (VIII), das bei der Behandlung mit Alkali über ein Isomeres b in c übergeht¹⁰⁾. V. Prelog, S. Szpilogel und J. Battagay¹¹⁾ konnten jüngst zeigen, daß die Doppelbindung zunächst die α, β -Lage zum Lactamcarbonyl verläßt, dann aber beim Übergang des Isomeren b in c aus der β, γ -Position wieder in die konjugierte Lage zurückkehrt. Dabei entsteht eine mit dem Ausgangsmaterial am C-Atom 13 epimere Base. Ursache dieser Umwandlungen kann nur eine Spannung im Strychninolon a, damit allgemein in den natürlichen Strychnosbasen sein, die durch eine Konfigurationsumkehr an dem betreffenden Kohlenstoffatom gelöst wird. Damit bietet der Übergang des gelben Desoxyvomicins in das farblose Isomere, das dem Strychninolon b entspricht, kein Problem mehr.

Neo-desoxyvomicin

Ist das farblose Desoxyvomicin zu einer erneuten Isomerisierung unter Rückkehr der Doppelbindung in die α, β -Lage befähigt? Bei der Behandlung mit Methyljodid bei 100° wurde schon früher⁴⁾ aus dem farblosen eine kleine Menge Neo-desoxyvomicin neben dessen quartärem Salz erhalten. Da die Neo-Base nicht mehr zur Anlagerung von Methyljodid befähigt ist, muß das Neo-Salz durch nachträgliche Isomerisierung aus dem Jodmethylat des farblosen Desoxyvomicins entstanden sein. Die strukturelle Zusammengehörigkeit von Neo-Base und Neo-Salz — die Reaktionen des letzteren fanden mit der Formel IX eine befriedigende Deutung — ist daher eine zwar naheliegende, aber noch zu beweisende Annahme.



Unter den Desoxyvomicinen besitzt die Neo-Base die geringste Basizität, wie die Unlöslichkeit in *n*/10-Essigsäure und die mangelnde Bereitschaft zur Bildung quartärer Salze zeigt. Die potentiometrische Titration in 80-proc. Methylglykol liefert für die drei

⁹⁾ B. 42, 2494 (1909).

¹⁰⁾ H. Leuchs und G. Schwaebel, B. 47, 1552 (1914); H. Leuchs und W. Bendixsohn, B. 52, 1443 (1919).

¹¹⁾ Helv. 30, 366 (1947).

Tabelle I

Farbloses Desoxyvomycin	7,54
Gelbes „	7,53
Neo-desoxyvomycin	5,16
Vomicin	5,81
Strychnin	7,37
Neostrychnin	3,8

Desoxyvomycin-Basen¹²⁾ die in der Tab. I angegebenen p_K -Werte¹³⁾. Die Zahlen für Vomicin, Strychnin und Neo-strychnin wurden der Arbeit von V. Prelog und O. Häfliger¹⁴⁾ entnommen. Der Basizitätsabfall des Neo-desoxyvomycins gegenüber den beiden

anderen Isomeren um 2,4 p_K -Einheiten ist gut mit Formel X vereinbar. Die im System — N — C = C — mögliche Mesomerie stabilisiert dabei die Base relativ gegenüber dem Salz derartig, daß die freie Energie der Protonaddition um 3,3 kcal vermehrt erscheint.

Ein p_K -Abfall von 2,4 Einheiten steht einem solchen um 3,8 Einheiten beim Übergang des Strychnins in sein Neo-Isomeres gegenüber. Die Ursache für den kleineren energetischen Effekt in der Desoxyvomycin-Reihe liegt wohl darin, daß das Elektronenpaar am Stickstoff sich bereits, wenn auch geringfügig, in einer Mesomerie mit der zwitterionischen Grenzformel betätigt. Erstaunlich und ohne Parallele in der Strychnin-Reihe ist der mit der Eliminierung des Äthersauerstoffs im Vomicin verbundene Basizitätsanstieg um 1,7 p_K -Einheiten. Diese Zahlenwerte spiegeln auch die unterschiedliche Reaktivität von Vomicin und Desoxyvomycin. Basizitätszuwachs bedeutet nämlich auch erhöhte Bereitschaft des Stickstoffs zur Wechselwirkung mit der Carbonylgruppe. Vomicin wird lediglich an der Doppelbindung hydriert, Desoxyvomycin unterliegt in der Betainstruktur dem Emde-Abbau.

Im Neo-desoxyvomycin ist diese Wechselwirkung, dem niedrigen p_K -Wert entsprechend, wieder gering. Bei der katal. Hydrierung wird nur ein Mol Wasserstoff aufgenommen; welche Doppelbindung dabei abgesättigt wird, war nicht Gegenstand weiterer Untersuchung. In siedendem Essigsäureanhydrid unter Zusatz von Natriumacetat wird die Neo-Base am Phenolhydroxyl acetyliert. Vom Neostrychnin unterscheidet sich das Neo-desoxyvomycin durch seine Resistenz gegen naszierenden Wasserstoff¹⁵⁾.

Was die Lage der zweiten Doppelbindung im Neo-desoxyvomycin anbelangt, erscheint das Unvermögen zur Kondensation mit Benzaldehyd unter Alkalikatalyse bemerkenswert im Hinblick auf die Reaktionsfreudigkeit des β, γ -ungesättigten Systems in I. Dabei ist allerdings die außerordentlich geringe Löslichkeit der Neo-Base in Alkohol in Rechnung zu setzen, die evtl. Kondensationsgleichgewichte ungünstig beeinflussen würde. Einen Hinweis auf eine zum Lactamcarbonyl α, β -ständige Doppelbindung gemäß X

¹²⁾ Herr Prof. V. Prelog und Herr Dr. O. Häfliger, Zürich, waren so liebenswürdig, die p_K -Werte aufzunehmen, wofür auch an dieser Stelle bestens gedankt sei.

¹³⁾ p_K = Negativer Logarithmus der Dissoziationskonstanten der Kationsäure.

¹⁴⁾ Helv. 32, 1851 (1949).

¹⁵⁾ R. Robinson und K. H. Pausacker, Soc. 1948, 951.

bietet die Fähigkeit zur Anlagerung von Jodwasserstoff. Wie beim gelben Desoxyvomocin ist das Addukt nur als jodwasserstoffsäures Salz faßbar; die Neigung zur Abspaltung ist hier aber so groß, daß eine reduktive Eliminierung des Jods nicht gelang. Eine Neigung zur Isomerisierung besteht bei der Neo-Base nicht mehr; selbst vorübergehende Öffnung des Lactamringes mit Alkali läßt die ungesättigte Gruppierung unverändert. Eine dem Strychninolon c entsprechende Konstitution und Konfiguration des Lactamringes würde dem chemischen Verhalten der Neo-Base wohl am besten gerecht. Gegenüber dem gelben Isomeren (VII) ist in X das mit Stern gekennzeichnete Zentrum epimerisiert. Eine interessante Bildungsweise des Neo-desoxyvomocins sei noch erwähnt: Beim Kochen von reinem gelben Desoxyvomocin in Eisessig mit Alkaliacetat werden neben dem farblosen Isomeren I wechselnde Mengen (bis zu 20%) an der Neo-Base erhalten. Das farblose Desoxyvomocin ist völlig stabil unter diesen Bedingungen, kann also nicht Vorstufe sein.

Ein mit dem gelben Desoxyvomocin konstitutiv übereinstimmendes chromophores System sollte auch vom Neo-Isomeren ein ähnliches optisches Verhalten erwarten lassen; die Neo-Base ist aber farblos. Vielleicht ist der Basizitätsunterschied hier von Bedeutung, der die evtl. Bildung von Phenolbetain-strukturen beim Neo-Isomeren unterdrücken würde. Eine zweite Möglichkeit, die schwächere Wirkung des Chromophors zu deuten, bietet der konfigurative Unterschied in der Einfügung des Lactamringes, der vielleicht beim Neo-Desoxyvomocin eine stärkere Abweichung aus der koplanaren Lagerung des Chromophors zur Folge hat. Daß die Konfiguration am C-Atom 13 das Absorptionsspektrum tatsächlich im erwarteten Sinne beeinflusst, zeigen die S. 132 erwähnten Benzalverbindungen der hydrierten Basen. Die im Anhang S. 137 diskutierten UltraviolettabSORptionsspektren der drei Desoxyvomocine vermögen leider den Mangel an eindeutigen chemischen Indizien für die Lage der Doppelbindung in der Neo-Base nicht zu beheben.

Die Hydrierung des gelben und farblosen Desoxyvomocins

Diese Reaktion war während zweier Jahrzehnte mehrfach Gegenstand der Bearbeitung¹⁶⁾. Die Bedeutung dieser Hydrierung für die allgemeine Chemie (Emde-Abbau von der Base aus) wurde in der 33. Mitt.⁴⁾ besprochen. Die Hydrierung verläuft nicht einheitlich, sondern liefert einen ganzen Schwarm von teilweise stereo-

¹⁶⁾ H. Wieland und G. Oertel, A. 469, 193 (1929); H. Wieland und G. Varvoglis, A. 507, 82 (1933); H. Wieland und J. Kimmig, A. 527, 151 (1937); H. Wieland und O. Schmauss, A. 545, 72 (1940); H. Wieland und R. Huisgen, A. 556, 162 (1944).

isomeren Hydrierbasen. Gewisse Widersprüche haben uns veranlaßt, reinste Desoxyvomicin-Basen erneut zu hydrieren. Der Hydrierungsablauf hängt stark von äußeren Bedingungen wie Temperatur, Lösungsmittel und Aktivität des Katalysators ab. Da sich

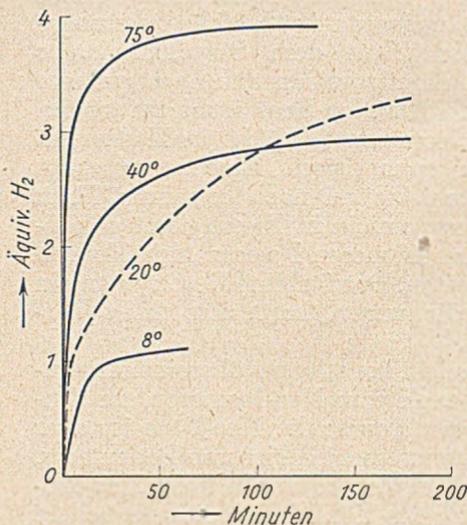


Fig. 1

— Hydrierung mit gealtertem PtO_2
 - - - - - „ „ frischem PtO_2

bei der Aufarbeitung die chromatographische Methode wenig bewährte, war man auf die mühsame fraktionierte Kristallisation angewiesen. Man gelangt relativ rasch zu den Reinheitsstufen der früher beschriebenen Präparate; die endgültige Reinigung bis zur Schmelzpunkts- und Drehwertskonstanz erforderte in einigen Fällen etwa 15-maliges Umlösen. Dieser Müheaufwand war erforderlich, um die Hydrierungsabläufe verschiedener Basen durch gemeinsame Glieder miteinander zu verknüpfen.

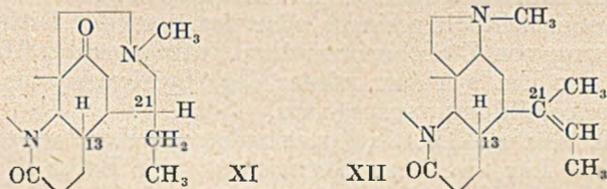
Die Tab. 2 gibt eine Übersicht über die erhaltenen Basen, wobei die Hydrierungsprodukte A, D, E und F erstmalig beschrieben werden. Am auffallendsten und bei der Interpretation zu berücksichtigen ist das Fehlen auch nur einer einzigen gemeinsamen Base in den Hydrierungsreihen des gelben und farblosen Desoxyvomicins. Der primäre Angriffspunkt des Wasserstoffs muß somit schon in beiden Basen verschieden sein.

Im Falle des gelben Desoxyvomicins zeigt die Zeitkurve der Wasserstoffaufnahme nach Verbrauch von 1 Mol einen ausgeprägten Knick, besonders gut erkennbar in Fig. 1 bei einer Hydrierung mit wenig aktivem Platinkontakt bei 8°. Unterbricht man nach Aufnahme von 1 Mol, so läßt sich über das Chlorhydrat in nahezu 50-proc. Rein-Ausbeute eine Base vom Schmp. 168° und hohem Drehwert isolieren, die sich mit Dihydro-desoxyvomicin II (Formel VI) identisch erweist. Die Wasserstoff-Aufnahme setzt also an der Doppelbindung des Lactamringes in VII ein. Hydrierung des gelben Desoxyvomicins mit 1 Mol H_2 sowie Anlagerung von Jodwasserstoff mit nachfolgender Reduktion führen also zur gleichen Base (A in Tab. 2). Bei der Weiterhydrierung teilt sich der Reaktionsweg. In untergeordnetem Maße findet Absättigung der zweiten Doppelbindung statt zur Base $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$ (B), deren Resistenz

Tabelle 2

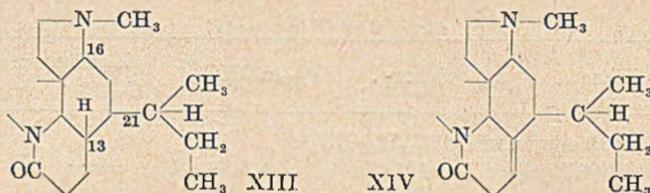
Base	Schmp.	[α] _D in CHCl ₃	Konfiguration am	
			C—13	C—21
Aus gelbem Desoxyvomicin (C ₂₂ H ₂₄ O ₃ N ₂):				
A C ₂₂ H ₂₆ O ₃ N ₂	168°	+345°	nativ	—
B C ₂₂ H ₂₈ O ₃ N ₂	220°	+161°	nativ	iso
C C ₂₂ H ₂₈ O ₂ N ₂	196°	+ 57°	nativ	—
D C ₂₂ H ₃₀ O ₂ N ₂	141°	+ 61°	nativ	} { normal
E C ₂₂ H ₃₀ O ₂ N ₂	150°	+125°	nativ	
Aus farblosem Desoxyvomicin (C ₂₂ H ₂₄ O ₃ N ₂):				
F C ₂₂ H ₂₈ O ₂ N ₂	256°	+ 96°	epi	?
G C ₂₂ H ₃₀ O ₂ N ₂	181°	— 98°	epi	} { normal
H C ₂₂ H ₃₀ O ₂ N ₂	212°	+ 73°	epi	
Aus Dihydrodesoxyvomicin I (C ₂₂ H ₂₆ O ₃ N ₂):				
K C ₂₂ H ₂₈ O ₃ N ₂	246°	+210°	epi	normal
L C ₂₂ H ₂₈ O ₃ N ₂	185°	+270°	nativ	normal

gegen weitere Hydrierung zwangsläufig zur Formel XI führt. Beim größeren Teil von A wird unter Verbrauch von 2 Mol Wasserstoff das Sauerstoffatom eliminiert in einem von der Betainformel ausgehenden Emde-Abbau. Sein Resultat, die Base C der Tab. 2, läßt

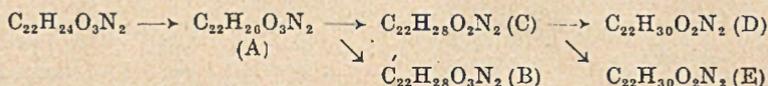


sich fassen, wenn man gelbes Desoxyvomicin oder die Base A mit einem gealterten Platinoxid zu Ende hydriert. Daß dieser Base C wirklich die Formel XII zukommt, die native Doppelbindung des Vomicins also alle vorausgehenden Hydrierschritte überlebt, beweist wieder die Ozonisation, die 40 Proc. Acetaldehyd liefert. An einem aktiven Hydrierkontakt unterliegt schließlich auch diese Doppelbindung der Absättigung, wobei vornehmlich die Base D erhalten wird. Das höherschmelzende Stereoisomere E wurde als Hauptprodukt isoliert, wenn man einen „müden“, mit etwas Salzsäure aktivierten Platinkatalysator verwendet.

Den beiden H₃₀-Basen kommt zweifellos Formel XIII zu, wobei unterscheidendes Merkmal nur eine Epimerie am C-Atom 21 sein kann. Am C-13 besitzen die Hydrierbasen A—E die gleiche Konfiguration wie das gelbe Desoxyvomicin, bzw. Vomicin selbst, eine Konfiguration, die als *nativ* gekennzeichnet sei. Der ganze Hydrier-



ablauf am gelben Desoxyvomycin wird in folgendem, in allen Teilstufen experimentell gesicherten Schema zusammengefaßt:



Die Hydrierkurve des farblosen Desoxyvomycins zeigt keinen Haltepunkt, schließt mit einem Gesamtverbrauch von rund 3,5 Mol Wasserstoff ab. Bei Unterbrechung nach Aufnahme von 1 Mol findet man Ausgangs- und perhydriertes Material nebeneinander. Aus einem solchen partiell hydrierten Ansatz ließ sich die Base F vom Schmp. 256° in geringer Menge isolieren. Sie ist möglicherweise die Vorstufe der als Endprodukt in etwa gleicher Menge auftretenden stereoisomeren Basen $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2$ (G und H der Tab. 2). Die Geschwindigkeitsunterschiede der einzelnen Hydrierschritte sind hier offensichtlich geringer oder liegen in der Richtung, die der Isolierung von Zwischenprodukten entgegensteht. Mit Sicherheit muß der Emde-Abbau wieder der Hydrierung der semicyclischen Doppelbindung vorausgehen.

Auch hier dürfte XIII die Konstitution der H_{30} -Basen G und H wiedergeben. Für die Stereoisomerie der vier Basen $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2$ müssen, wenn man von der weniger wahrscheinlichen Epimerie am C-16 absieht, die Zentren C-13 und C-21 verantwortlich sein. Da für die Basen D und E aus gelbem Desoxyvomycin die Konfiguration am C-13 sicher der nativen entspricht, können die Basen G und H nur noch in bezug auf C-21 stereoisomer sein bei gleicher *epi*-Konfiguration am C-13.

Zu dieser konfigurativen Aussage gelangt man auch auf folgendem Wege: Für den stereochemischen Ablauf der Hydrierung der Lactamring-Doppelbindung gibt es beim gelben Desoxyvomycin (Formel VII) eine, für das farblose Isomere (I) aber zwei Möglichkeiten, von denen die eine zur gleichen Konfiguration am C-13 führt wie sie im gelben Desoxyvomycin vorliegt. Aus dem Fehlen einer gemeinsamen Hydrierbase ergibt sich zwingend, daß bei der Hydrierung der genannten Doppelbindung des farblosen Desoxyvomycins ausschließlich die Alternativ-Möglichkeit genutzt wird, die zur *epi*-Konfiguration am C-13 führt. Diese sterische Auswahl steht bestens im Einklang mit der S. 125 erwähnten thermodynamischen Begünstigung

der *epi*-Konfiguration an diesem Zentrum. Von den beiden stereochemischen Hydrierwegen der Doppelbindung des Lactamringes in I kommt also nur die zum Ringsystem geringerer Spannung führende zum Zug.

Eine entsprechende sterische Auswahl tritt übrigens auch bei der Hydrierung der gleichen Doppelbindung im Dihydro-desoxyvomocin I (Formel V) auf³⁾: Das Hauptprodukt, die in der Tab. 2 mit K bezeichnete Base vom Schmp. 246° muß also auch wieder die C-13-*epi*-Form, die in winziger Menge auftretende isomere Base L das Ergebnis des thermodynamisch ungünstigen Hydrierungsablaufs sein. Die beiden Basen stimmen in der Konstitution XI mit der Hydrierbase B aus gelbem Desoxyvomocin überein.

In dieser Beschränkung auf eine der räumlichen Möglichkeiten bei der Hydrierung der zum Lactamcarbonyl β , γ -ständigen Doppelbindung liegt ein Unterschied zu den Verhältnissen bei den Strychninolonon (VIII). V. Prelog u. M.¹¹⁾ erhielten aus Strychninolon b mit katalytisch erregtem Wasserstoff die beiden am C-13 epimeren Dihydro-strychninolone in vergleichbarer Menge. Abgesehen von der Möglichkeit, daß uns kleine Mengen der sehr leicht löslichen *epi*-Basen D und E bei der Aufarbeitung der Hydrierung von I entgangen sein können, erscheint es durchaus möglich, daß sich in der Vomycinreihe eine Epimerie an C-13 durch Beeinflussung der Wasserstoffbrücke vom Phenolhydroxyl zum Lactamcarbonyl energetisch stärker auswirkt.

Die Basen K und L ermöglichen auch eine Aussage über die Konfiguration am C-21. Solange der den basischen Stickstoff enthaltende große Ring und der untere Ätherring des Vomocins unversehrt sind, findet die Hydrierung der natürlichen Strychnosbasen gemeinsamen Doppelbindung (von C-21 nach C-22) stets sterisch auswählend statt. Aus Vomocin entsteht nur *ein* Dihydrovomocin, dessen Konfiguration am C-21 als *normal* bezeichnet sei. Da das Dihydrodesoxyvomocin I aus Dihydrovomocin erhältlich ist¹⁷⁾, müssen auch die Basen K und L am C-21 *normal*-konfiguriert sein. Der damit isomeren Base B aus gelbem Desoxyvomocin wurde in Tab. 2 per exclusionem die Konfiguration *epi* am C-13 und *iso* am C-21 zugeteilt, wie die konkurrierende Möglichkeit an letzterem Zentrum genannt sei. Die Öffnung der beiden genannten Ringe im Zuge des hydrierenden Abbaus erteilt der die Doppelbindung enthaltenden Seitenkette, wie die Formel XII zeigt, freie Beweglichkeit und die Möglichkeit der Rotation um die zum carbocyclischen Sechsring führende Bindung. Jetzt werden bei der Absättigung der Doppelbindung beide konfigurativen Möglichkeiten genutzt. Die Entscheidung allerdings, welche Glieder innerhalb der Paare D

¹⁷⁾ H. Wieland und R. G. Jennen, A. 545, 99 (1940).

und E sowie G und H die normale und welche die *iso*-Konfiguration besitzen, ist damit noch nicht getroffen.

Zur Vervollständigung des Hydrierschemas sei daran erinnert, daß das quartäre Methyl-vomicinium-salz zu einer Base $C_{22}H_{28}O_2N_2$ vom Schmp. 153° abgebaut wurde⁴⁾, der die Formel XIV zukommt. Da hier die Konfiguration am C-21 normal sein dürfte, sollte die Weiterhydrierung zu einer der Basen G oder H auch deren Konfigurationszuordnung bezüglich C-21 ermöglichen. Leider widerstand die Doppelbindung in XIV bislang den Hydrierungsversuchen.

Ein Kriterium für die Konfiguration am C-13 bildet auch, wie die Erfahrung lehrt, die Farbe der Benzalverbindungen, die aus den Basen durch Kondensation der dem Lactamcarbonyl benachbarten Methylengruppe mit Benzaldehyd hervorgehen. Die Benzalverbindungen des Vomicins, Dihydrovomicins und der Base $C_{22}H_{30}O_2N_2$ (D) sind *gelb*; diese Typen sind an C-13 nativ konfiguriert. Die C_{13} -*epi*-Basen $C_{22}H_{28}O_3N_2$ (K) und $C_{22}H_{30}O_2N_2$ (H) bilden dagegen *farblose* Benzalverbindungen. Die S. 140 angegebenen UV-Spektren zeigen, daß dem groben Unterschied gelb und farblos der sinnlichen Wahrnehmung nur ein geringfügiger im Spektrum entspricht. Der langwellige Abfall liegt bei den farblosen Benzalverbindungen unmittelbar vor dem sichtbaren Gebiet, bei den gelben wird eben dessen Grenze überschritten.

Die Formeln I und VII für das farblose und das gelbe Desoxyvomicin bieten somit die Möglichkeit, die komplexen Hydrierabläufe zwanglos zu interpretieren. Darüber hinaus wurde ein bescheidener Beitrag zur Aufstellung von Konfigurationsreihen erzielt, eine notwendige Vorarbeit zum schwierigen Problem der Konfigurationsbestimmung in der Strychnos-Reihe.

Der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft sei für die Gewährung einer Sachbeihilfe bestens gedankt.

Experimenteller Teil

Neo-Desoxyvomicin

Darstellung.

a) Aus Vomicin mit Kaliumjodid und Phosphorsäure nach den früheren Angaben⁶⁾.

b) Durch Umlagerung von gelbem Desoxyvomicin. 500 mg reine gelbe Base werden in 2 ccm Eisessig gelöst und mit 0,5 g wasserfreiem Natriumacetat 2 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird in Wasser eingegossen, mit Ammoniak übersättigt, die Fällung in Chloroform aufgenommen. Die getrocknete, an Aluminiumoxyd gereinigte Chloroformlösung wird auf wenige ccm eingengt. Beim Versetzen mit Methanol kristallisiert bevorzugt das schwerlösliche Neo-desoxyvomicin aus, das, noch einmal auf die gleiche Art umgelöst, bei 313° schmilzt. Der Mischschmp. mit einem nach a) dargestellten Präparat zeigt keine Depression. Der Identitätsnachweis wird durch die Löslichkeitsbestimmung erhärtet. Von beiden Präparaten lösen sich bei 22° 0,44 mg/ccm Äthanol und 3,40 mg/ccm Benzol.

Aus der Mutterlauge der Neo-Base kristallisiert farbloses Desoxyvomicin vom Schmp. 206°. Die Neo-Base macht maximal 20% des Reaktionsproduktes aus; die Ausbeute ist jedoch wechselnd. 500 mg farbloses Desoxyvomicin werden nach Kochen mit Natriumacetat in Eisessig praktisch quantitativ zurückerhalten.

Einwirkung von Alkali. In eine Natriumalkoholat-Lösung aus 0,5 g Natrium und 13 ccm abs. Alkohol werden 100 mg Neo-Base eingetragen und 1 Std. unter Rückfluß im schwachen Stickstoff-Strom gekocht. Die autoxydable Lösung wird nach dem Erkalten mit 6 ccm konz. Salzsäure versetzt und zur Schließung des Lactamrings noch kurz erwärmt. Nach Aufarbeitung mit wäbrigem Ammoniak und Chloroform werden 65 mg des eingesetzten Materials zurückerhalten.

Anlagerung von Jodwasserstoff. 0,1 g Neo-desoxyvomicin werden in 1,5 ccm Eisessig gelöst und mit 0,3 ccm Jodwasserstoffsäure (d 1,76) in Gegenwart von 50 mg rotem Phosphor 30 Min. am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach Eingießen in 20 ccm Wasser beim Erkalten Kristallisation. Kristalle und Phosphor werden abgesaugt, nach Aufnehmen in heißem Methanol vom Phosphor abgesaugt. Nach Einengen der Methanollösung auf 15 ccm kristallisieren 60 mg derbe braune Nadeln. Nach Umlösen aus Methanol liegt der Zers.punkt bei 218°. Auch nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol in Ggw. von etwas Phosphor bleiben die Kristalle gelbbraun. Analysiert wird ein bei Raumtemp. i. V. über Schwefelsäure getrocknetes Präparat.

$C_{22}H_{21}O_3N_2 \cdot HJ$ (492,36)	Ber. C 53,62	H 4,91	J 25,78
$C_{22}H_{20}O_3N_2J \cdot HJ$ (620,29)	Ber. C 42,60	H 4,22	J 40,92
	Gef. » 39,07	» 4,05	» 42,95

Die Analyse läßt zwar keinen Zweifel daran, daß mindestens 2 Atome Jod pro Basenmolekül gebunden sind. Die Abweichungen deuten auf einen Perjodidgehalt hin, der auch die Farbe erklären würde.

Aus der Mutterlauge des Hydrojodid-jodhydrates wird auch noch eine bescheidene Menge Neo-desoxyvomicin-jodhydrat isoliert. Die beiden Jodhydrate unterscheiden sich in der Löslichkeit: Von dem der Neo-Base lösen sich bei 22° 3 mg/ccm Methanol, vom Jodhydrat des Joddihydro-neo-desoxyvomicins 9 mg.

Beim Durchschütteln des Hydrojodid-jodhydrates mit Ammoniak-Chloroform kann aus der Chloroform-Phase nur Neo-desoxyvomicin isoliert werden. Auch der Versuch einer Entjodung mit 250 mg Hydrojodid-jodhydrat in 5 ccm Eisessig und 0,6 ccm Jodwasserstoffsäure mit 300 mg Zinkstaub gibt bei der Aufarbeitung lediglich 130 mg Neo-Base.

Versuch der Benzal-Kondensation. 200 mg Neo-desoxyvomicin werden in 15 ccm abs. Äthanol und 0,2 ccm frischdest. Benzaldehyd suspendiert. Nach Zusatz von 2 Tropfen 20-proc. methanolischer KOH wird 6 Stunden rückfließend gekocht. Die Base geht dabei nur zum geringen Teil in Lösung. Nach dem Erkalten 170 mg unveränderte Neo-Base zurück.

Versuch der Reduktion mit naszierendem Wasserstoff. 250 mg Neo-desoxyvomicin werden in 8 ccm 50-proc. Essigsäure gelöst und bei 80° mit 5 g 5-proc. Natriumamalgam geschüttelt. Nach der Aufarbeitung 80% des eingesetzten Materials unverändert zurück.

Hydrierung des gelben Desoxyvomicins

Reinigung.

Zur Befreiung von etwa beigemengtem farblosen Isomeren wird das feingepulverte Material gründlich mit Benzol ausgekocht, in dem nur die farblose Base leicht löslich ist. Das abgesaugte gelbe Desoxyvomicin wird dann mehrfach aus Chloroform-Alkohol umgelöst, wobei langes Verweilen im Lösungsmittel vermieden wird. Auf diese Weise erhält man leuchtend gelbe Präparate, die den von Wieland und Schmauß¹⁹⁾ angegebenen Schmp. von 210–211° erreichen.

Partielle Hydrierung zum Dihydro-desoxyvomycin II

4 g gelbes Desoxyvomycin werden in 20 ccm Eisessig gelöst und mit 100 mg frischem Platinoxid bei Raumtemp. unter Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme von 276 ccm Wasserstoff innerhalb 35 Min. geht die Absorptionsgeschwindigkeit stark zurück (für 1 Mol H_2 berechnet 270 ccm). Die Hydrierung wird abgebrochen, die Lösung nach Absaugen vom Platin in Ammoniak unter Eiskühlung eingegossen. Die flockige, sich rasch grau färbende Fällung wird in Chloroform eingeschüttelt, die gewaschene und getrocknete Chloroformlösung nach Passieren einer kurzen Aluminiumoxyd-Säule i. V. eingengt, der Rückstand in Alkohol aufgenommen. Nach Versetzen mit alkoholischer Salzsäure beginnt nach kurzer Zeit die Kristallisation des Dihydrodesoxyvomycin II-Chlorhydrats. Da frühere Erfahrungen³) gezeigt hatten, daß die zugehörige freie Base schwer zu reinigen ist, wurde das Chlorhydrat dreimal aus Alkohol unter Zusatz von etwas alkohol. Salzsäure umgelöst. So werden 2,7 g des reinen, sich gegen 240° zersetzenden Chlorhydrats erhalten. Die mit Ammoniak freigesetzte Base schmilzt nach Umkristallisieren aus Petroläther bei 164—166°. Ausbeute 1,95 g = 49 Proc. d. Th. Nach wiederholtem Umlösen aus wenig Äthanol oder Isopropanol wird der früher angegebene Schmp. 168° erreicht. Mit einem durch Anlagerung von Jodwasserstoff und nachfolgende Entjodung bereiteten Präparat keine Schmp.-Depression.

$C_{22}H_{26}O_2N_2$ (366,2)	Ber. C 72,09	H 7,14	N 7,64	O 13,09
	Gef. » 71,85	» 6,96	» 7,48	» 14,03

$[\alpha]_D^{23} = + 344^\circ$ (Chloroform).

Partielle Hydrierung zur Base $C_{22}H_{28}O_2N_2$ (C)

Diese Base ließ sich am besten fassen beim Arbeiten mit einem mehrere Monate alten Platinoxid, das keinen sonderlich aktiven Kontakt lieferte. 2 g gelbes Desoxyvomycin werden in 20 ccm Eisessig in Gegenwart von Platin aus 100 mg Oxyd bei 40° hydriert. Nach Aufnahme von etwas weniger als 3 Mol ist die Wasserstoffaufnahme abgeschlossen. Mit Ammoniak-Chloroform 1,1 g krist. Rohbase. Nach 6-maligem Umlösen aus Methanol erreicht man den früher angegebenen Schmp. 185°¹⁰). Nach neun weiteren Umkristallisationen abwechselnd aus Äthanol und Petroläther steigt der Schmp. auf 196—197°. $[\alpha]_D^{26} = +57^\circ$ in Chloroform. Der Mischschmp. mit dem aus Dihydro-desoxyvomycin II erhaltenen Präparat zeigt Identität. Ausbeute an Reinprodukt nur 6 Proc. d. Th.

Hydrierung zu den Basen $C_{22}H_{30}O_2N_2$ (D und E)

Obwohl diese Basen das Hauptprodukt der Perhydrierung des gelben Desoxyvomycins bilden, lassen sie sich wegen ihrer großen Löslichkeit nur durch mühsames fraktioniertes Kristallisieren rein gewinnen. Stets findet sich auch die Base $C_{22}H_{28}O_2N_2$ vom Schmp. 220° in den Hydrierlösungen. Es hängt von der Aktivität des Katalysators ab, ob man zur Base D oder E gelangt. Besser gelingt die Isolierung, wenn man vom Reinprodukt der partiellen Hydrierung ausgeht.

Hydrierung von Dihydrodesoxyvomycin II

a) 1 g Base werden in 10 ccm 2n-Essigsäure mit 50 mg frischem Platinoxid hydriert. Nach 6 Stunden sind 202 ccm Wasserstoff aufgenommen; für 3 Mol berechnen sich 215 ccm. Nach Umlösen aus wenig Methanol werden 530 mg einer bei 136—138° schmelzenden Base erhalten. Nach mehrfachem Umlösen aus wenig Äthanol wird der konstante Schmp. von 141—142° erreicht. Farblose, seidige Nadeln. Analysiert wird ein bei 100° i. V. getrocknetes Präparat.

$C_{22}H_{30}O_2N_2$ (354,48)	Ber. C 74,54	H 8,53	N 7,90
	Gef. » 74,58	» 8,42	» 7,84

$[\alpha]_D^{20} = + 61^\circ$ in Chloroform.

Aus der Mutterlauge läßt sich in kleiner Menge die in Methanol schwer lösliche Base $C_{22}H_{28}O_3N_2$ isolieren, deren Schmp. auf 221° gebracht werden konnte. Setzt man der essigsäuren Lösung vor der Hydrierung 3 Tropfen konz. Salzsäure zu, so wird das Verhältnis, in dem die beiden Hydrierbasen entstehen, umgekehrt: Die Base $C_{22}H_{28}O_3N_2$ (B) wird Hauptprodukt. Diese Base zeigt im Gegensatz zu den H_{30} -Basen eine gelbe UV-Fluoreszenz. $[\alpha]_D^{23} = +161^\circ$ in Chloroform.

b) Beim Arbeiten mit einem alten Platinoyd-Kontakt werden bei der Hydrierung in stabilem Eisessig etwas mehr als 2 Mol H_2 aufgenommen. Fraktionierte Krist. gestattet die Isolierung der Base $C_{22}H_{28}O_2N_2$ vom Schmp. 196° . Bei 70° ist die Wasserstoffaufnahme größer; Hauptprodukt ist die weiter unten beschriebene Base $C_{22}H_{30}O_2N_2$ (E).

Methyl-dihydrodesoxy-vomicinium II-salz

1 g Dihydro-desoxyvomicin II werden in 5 ccm trockenem Benzol mit 1,5 ccm wasser- und säurefreiem Dimethylsulfat 5 Stunden gekocht, wobei sich das quartäre Salz in farblosen kristallinen Krusten abscheidet. Eine in wenig Wasser gelöste Probe gibt mit Ammoniak keine Trübung mehr. Zur Charakterisierung eignet sich das aus der wäßrigen Lösung mit Kaliumbromid erhaltliche quart. Bromid, das sich gegen 235° zersetzt. Ausbeute 1,1 g Bromid.

Hydrierung von Methyl-dihydro-desoxyvomicinium II-bromid

1,5 g werden in 40 ccm Methanol gelöst und mit 60 mg Platinoyd unter Wasserstoff geschüttelt; in 9 Stunden werden 225 ccm aufgenommen. Die vom Katalysator befreite Lösung wird eingengt, der Rückstand in verd. Essigsäure aufgenommen, mit Ammoniak das beim Emde-abbau entstandene tertiäre Material ausgefällt. Ausbeute an Rohkristalliat 1,05 g. Fraktionierte Kristallisation aus Methanol liefert als schwerlöslichen Anteil die Base $C_{22}H_{28}O_2N_2$ vom Schmp. $196-197^\circ$ in langen farblosen Nadeln.

$C_{22}H_{28}O_2N_2$ (352,46)	Ber. C 74,97	H 8,01
	Gef. » 75,18	» 8,09

Aus der Mutterlauge wird die leicht lösliche H_{30} -Base D erhalten, die nach Umlösen aus Petroläther bei 139° schmilzt. Die beiden Basen finden sich im Verhältnis 2:3 in der Hydrierlösung.

Hydrierung der Base $C_{22}H_{28}O_2N_2$ (C)

Sie liefert mit aktivem, frischem PtO_2 in Essigsäure die eben genannte H_{30} -Base D. Mit einem Kontakt aus gealtertem Platinoyd verweigert die Base in 2n-essigsaurer Lösung bei Raumtemp. die Wasserstoff-Aufnahme. Nach Zusatz von einem Tropfen konz. Salzsäure wird innerhalb 5 Stunden die ein Mol entsprechende Wasserstoffmenge aufgenommen. Nach Aufarbeitung mit Ammoniak Chloroform erhält man aus Methanol 69 mg einer bei $149-150^\circ$ schmelzenden Base aus 200 mg Base C. Die sehr leicht lösliche, nach Umlösen bei $150-151^\circ$ schmelzende Base wurde mit dem gleichen Katalysator aus gelbem Desoxyvomicin bei 70° erhalten.

$C_{22}H_{30}O_2N_2$ (354,48)	Ber. C 74,54	H 8,53
	Gef. » 74,85	» 8,50

$[\alpha]_D^{23} = +125^\circ$ in Chloroform.

Diese in der Tab. mit E bezeichneter Base wurde in keinem Hydrieransatz neben der H_{30} -Base D gefunden. Das mag aber vor allem an den Isolierungsschwierigkeiten liegen. Von den beiden leicht löslichen Basen erhält man nur den mengenmäßig vorherrschenden Anteil rein. Die beiden Basen geben im Schmp. keine Depression. Abgesehen von der Kristallform läßt aber der große Unterschied in den Drehwerten keinen Zweifel an ihrer Verschiedenheit.

Hydrierung von farblosem Desoxyvomicin

Base $C_{22}H_{28}O_2N_2$ (*F* in Tab. 2). 5 g farblose Base werden mit mäßig aktivem Platinkontakt in Eisessig bei Raumtemp. hydriert, wobei 3,3 Mol Wasserstoff aufgenommen werden. Aus dem nach der üblichen Aufarbeitung erhaltenen Rohkristallinat läßt sich nach achtmaligem Umlösen aus viel Methanol eine sehr schwer lösliche Spitzenfraktion, allerdings nur in 2,5-proc. Ausbeute, erhalten. Farblose Polyeder vom Schmp. 255—256°.

$C_{22}H_{28}O_2N_2$ (352,46) Ber. C 74,97 H 8,01 N 7,95 O 9,08
Gef. » 74,58 » 7,96 » 8,09 » 9,68

$[\alpha]_D^{20} = +96^\circ$ in 2-proc. Lösung in Chloroform.

Die übrigen Hydrierbasen entsprechen den früher beschriebenen¹⁶⁾.

Ozonisationen

Bei der Durchführung der Ozonisation und der Isolierung von Acetaldehyd als flüchtigem Spaltstück wurden die früheren Erfahrungen³⁾ verwertet. Die Basen werden in 2n-schwefelsaurer Lösung bei 0° drei Stunden mit Ozon behandelt. Nach Verdünnen mit Wasser wird mit Wasserdampf destilliert, der Acetaldehyd in einer Lösung von 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazin in n-HCl aufgefangen. Die rohen Hydrazone wurden nach dem Trocknen bei 100° ausgewogen, zeigten nach einmaligem Umlösen aus Methanol Schmelzpunkte zwischen 156° und 161°. Lediglich die aus Dihydro-desoxyvomicin I erhaltene kleine Menge Hydrazon schmolz tiefer. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

mg	Base	Acetaldehyd-dinitrophenyl-hydrazon	
		mg	Proc. d. Th.
200	Gelbes Desoxyvomicin	69	56
100	Neo-desoxyvomicin	0,0	0
95	Dihydrodesoxyvomicin I	1,5	2,4
200	Dihydrodesoxyvomicin II	74	61
320	»	103	53
100	$C_{22}H_{28}O_2N_2$ (<i>C</i> in Tab. 2)	26	41

Benzalverbindungen

a) der Base $C_{22}H_{30}O_2N_2$ (*D*). 200 mg Base werden in 3 ccm abs. Äthanol gelöst und mit 0,2 ccm frisch dest. Benzaldehyd und einigen Tropfen alkohol. Kalilauge 10 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Versetzen mit einem Tropfen Eisessig wird die Lösung i. V. bis 100°-Badtemperatur eingedampft. Der in starker Essigsäure aufgenommene Rückstand wird mit Ammoniak-Chloroform aufgearbeitet. Die die Aluminium-oxydsäule als gelbe Zone passierende Benzalverbindung kristallisiert aus Alkohol: 50 mg vom Schmp. 152—154°. Mehrfaches Umlösen aus Methanol steigert Schmp. auf 154—155°, wobei die gelbe Farbe der Nadeln erhalten bleibt.

$C_{20}H_{34}O_2N_2$ (442,27) Ber. C 78,68 H 7,75 N 6,33
Gef. » 78,80 » 7,72 » 6,32

b) der Base $C_{22}H_{30}O_2N_2$ (*H*). 500 mg der bei 210° schmelzenden Base werden analog umgesetzt. Nach 10 Stunden beginnt die Abscheidung von Kristallkrusten. Nach 12 Stunden Sieden läßt man erkalten, saugt ab und erhält nach Trocknen 350 mg eines hellgelben Rohprodukts. Mehrfaches Umlösen aus Alkohol führt zum Rückgang der Farbe, steigert den Schmp. auf 219—220°. Zur Analyse gelangt ein Präparat, das nur noch einen blaßgelben Oberflächenglanz zeigt.

$C_{20}H_{34}O_2N_2$ (442,27) Ber. C 78,68 H 7,75 N 6,33
Gef. » 78,57 » 7,49 » 6,25

Modellsubstanzen für Vergleich der Spektren

a) *N*-Crotonyl-*o*-amino-phenol wird aus *o*-Amino-phenol und Crotonsäurechlorid in abs. Äther dargestellt, wobei sich das Basen-chlorhydrat abscheidet. Das farblose Anilid schmilzt nach häufigem Umlösen aus Benzol, zuletzt aus wenig Methanol bei 138°. Eisenchlorid-Reaktion und Alkalilöslichkeit zeigen, daß sich die Acylierung auf die Aminogruppe beschränkt.

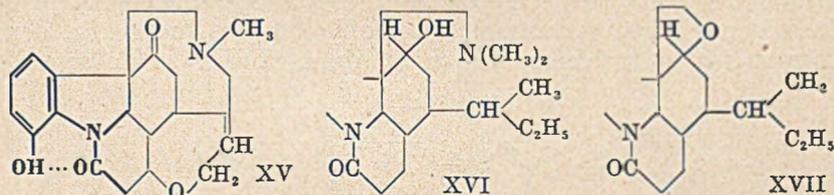
b) *N*-Cinnamoyl-*o*-amino-phenol wird durch Acylierung mit Zimtsäurechlorid in Pyridin bereit. Aus Methanol blaßgelbe Blättchen vom Schmp. 164°.

$C_{15}H_{13}O_2N_2$ (239,26)	Ber. C 75,29	H 5,48
	Gef. » 75,06	» 5,40

Anhang

Die Lichtabsorption des Vomocins und seiner Derivate

Zu dem Zeitpunkt¹⁸⁾, als wir die Ultraviolett-Absorptions-Spektren der Strychnosbasen aufnahmen, waren die heute als gesichert betrachteten Konstitutionsformeln für Strychnin und Vomocin noch nicht bekannt. Wir versprachen uns weniger Aufschlüsse zur Konstitutionsfrage als die Auffindung von Zusammenhängen in der Fülle der damals noch keineswegs befriedigend geklärten Abbauprodukte und Isomeriefälle. Da inzwischen von V. Prelog et al.¹⁹⁾ die Spektren des Strychnins und seiner Derivate mit dem gleichen Ziel gemessen und publiziert wurden, beschränken wir uns hier auf die Diskussion einiger Spektren der Vomocinreihe.



Es war vorauszusehen, daß die Lichtabsorption des Vomocins (XV) wesentlich von dem *N*-Acyl-*o*-amino-phenol-System als dem chromophoren Teil bestimmt würde, die übrigen in das hydroaromatische Gerüst eingebetteten absorbierenden Strukturelemente wie die Doppelbindung und das Ketoncarbonyl das Spektrum, vor allem im nahen UV, kaum beeinflussen würden. Fig. 2 zeigt, wie wenig sich schwere Eingriffe in die Molekel, soweit sie die Acylaminophenol-gruppierung unberührt lassen, spektral auswirken. In

¹⁸⁾ Die Messungen wurden im Jahre 1943, einige Ergänzungen 1947 von Frl. Dr. F. Pruckner und Herrn K. Farmanfarmayan durchgeführt, wofür wir auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen.

¹⁹⁾ V. Prelog und S. Szpilfogel, *Helv.* **28**, 1669 (1945); V. Prelog, S. Szpilfogel und J. Bettégay, **30**, 366 (1947); V. Prelog, M. Kocor und W. I. Taylor, **32**, 1052 (1949).

Fig. 2 werden mit dem Vomicin verglichen die Base K der Tab. 2 (Formel XI), in der der Äthersauerstoff des Vomicins reductiv

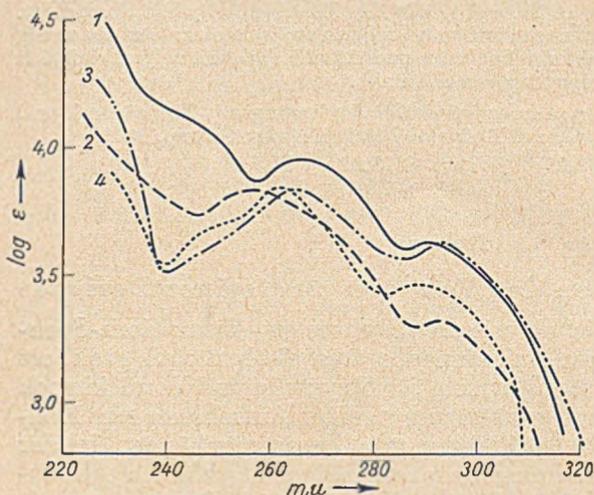


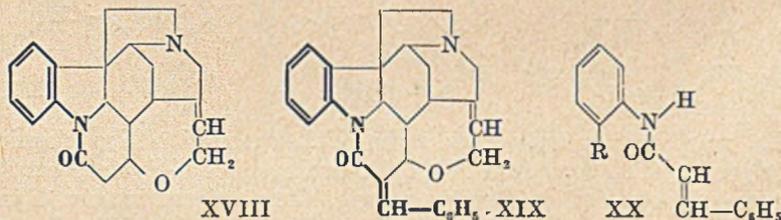
Fig. 2

- 1 Vomicin
- 2 Tetrahydro-desoxyvomicin A
- 3 Base $C_{23}H_{34}O_3N_2$
- 4 Tetrahydro-desaza-desoxyvomicin a

herausgelöst und die Doppelbindung hydriert wurde, eine Base der Formel XVI (Kurve 3 in Fig. 2) bei der noch zusätzlich der Emde-Abbau stattgefunden hat, und schließlich das Produkt der Eliminierung des basischen Stickstoffs⁴⁾ (Formel XVII). Die zweibandigen Absorptionskurven sind im Habitus recht ähnlich, erst unterhalb 260 $m\mu$ treten stärkere Abweichungen auf.

Sprungartige Änderungen werden beobachtet, wenn Doppel-

bindungen in Konjugation zum Chromophor treten. Fig. 3 zeigt den Übergang von Strychnin (Kurve 1, Formel XVIII) zum Benzal-



strychnin (Kurve 2, Formel XIX). Der Vergleich des letzteren mit Zimtsäure-anilid (XX, R=H), der kleinsten Molekel mit gleichem chromophoren System, zeigt, mit welchem Erfolg hier sogar offenkettige Modellsubstanzen herangezogen werden können. Der Unterschied beschränkt sich auf den langwelligen Abfall, der bei Benzalstrychnin sanfter ist. Zimtsäureanilid (Kurve 3) ist farblos, Benzalstrychnin blaßgelb. Dieser Unterschied mag durch den starren Einbau des farbgebenden Systems in das Ringgerüst bei XIX bedingt sein. Die in XX vorhandene freie Drehbarkeit stört die Mesomerie im ungesättigten Carbonamid-system.

Die hier und weiter unten verwendeten Modelle sind allerdings recht grob; günstiger dürften wohl schon am Stickstoff alkylierte Derivate sein. Die an sich zu erwartende Übereinstimmung des Strychnin-Spektrums mit dem des Acetanilids ist schlecht; im N-Acetyl-hexahydrocarbazol wurde von Prelog¹⁹⁾ ein guter Modellkörper gefunden.

Weniger ausgeprägt ist die spektrale Analogie von Benzal-vomicin (XXI) und N-Cinnamoyl-o-amino-phenol (XX, R=OH), wo die Unterschiede im langwelligen Abfall noch größer sind. Besser stimmt die Modellverbindung mit Benzal-tetrahydrodesoxy-vomicin (XXII) überein, das im Gegensatz zum gelben XXI bis auf einen blaßgrünen Oberflächenglanz farblos ist (Fig. 4). Für diesen Farbverlust beim Übergang von XXI zu XXII ist weniger

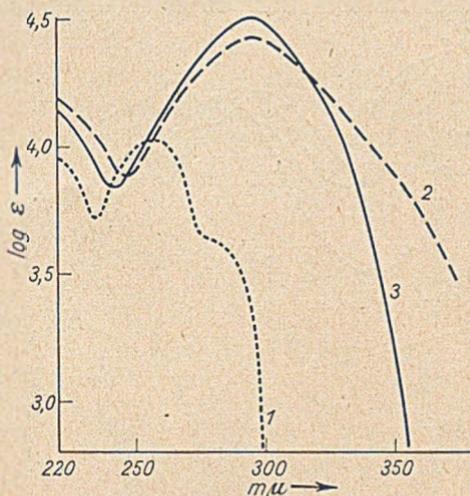
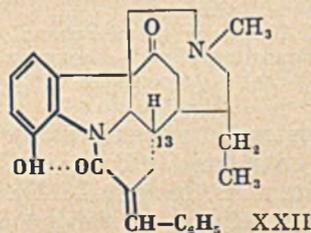
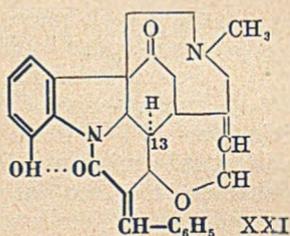
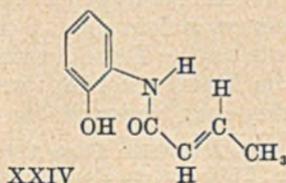
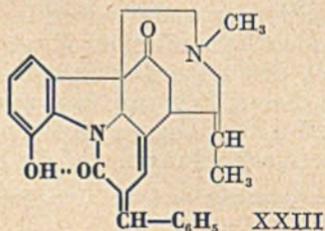


Fig. 3



die Entfernung des Äthersauerstoffs als die Konfigurationsänderung am C-13 (S. 130/131) verantwortlich. Sämtliche Benzal-



verbindungen mit nativer Konfiguration an C-13 sind gelb, die epi-konfigurierten farblos. Es ist überraschend, daß nicht nur der Einbau des absorbierenden Systems in ein Ringgerüst,

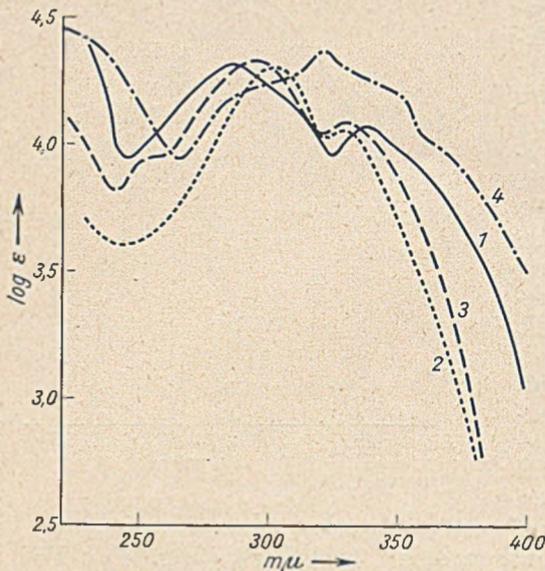


Fig. 4

- 1 Benzal-vomicin
- 2 N-Cinnamoyl-o-aminophenol
- 3 Benzal-tetrahydro-desoxyvomicin A
- 4 Benzal-desoxyvomicin

sondern auch dessen Konfiguration sich auf das Spektrum so stark auswirkt. Die ebenfalls am C-13 epimeren Strychninolone a und c (Form. VIII) zeigen nach Prelog¹⁹⁾ einen in gleicher Richtung liegenden kleinen spektralen Unterschied. In dem in Fig. 4 noch aufgenommenen Benzal-desoxyvomicin (XXIII) ist das farbgebende System um eine weitere Doppelbindung erweitert, was sich nicht nur in einer bathochromen Verschiebung, sondern auch in einer Änderung des Kurvenhabitus äußert.

Erstaunlich groß sind die spektralen Unterschiede der drei isomeren Desoxyvomicine (Fig. 5). Das α,β -ungesättigte Säureamidssystem im gelben Desoxyvomicin (Formel VII) führt zu einem ganz neuen spektralen Typus im Vergleich mit Vomicin und farblosem Desoxyvomicin (Formel I). Das Spektrum des Neo-desoxyvomicins²⁰⁾ ist keinem der beiden anderen Isomeren eindeutig zuzuordnen. Wenn man die Absorptionsbande bei 303 m μ des Neo-Isomeren mit dem nur schwach angedeuteten Buckel im langwelligen Abfall des Spektrums von I bei gleicher Wellenlänge in Beziehung setzen darf, wäre eine konstitutive Beziehung zum farblosen Desoxyvomicin näherliegend als die S. 127 diskutierte zum gelben Isomeren. In der als Arbeitshypothese dienenden Formulierung X würde das Neo-desoxyvomicin an C₁₃ die *epi*-, das gelbe Desoxyvomicin dagegen die native Konfiguration an diesem Zentrum besitzen. Zwar führt die Epimerisierung an C₁₃ zu kurzwelligerer Absorption — neben den eben besprochenen Benzal-verbindungen sind die Kurven

²⁰⁾ Für die Aufnahme dieses Absorptionsspektrums sind wir Herrn Prof. Dr. G. Kortüm, Tübingen, zu Dank verpflichtet.

Nr. 1 und 2 in Fig. 2 zu vergleichen —, der spektrale Unterschied zwischen dem Neo- und dem gelben Isomeren ist jedoch so groß, daß er mit einem lediglich konfigurativen Unterschied im farbgebenden System wohl kaum zu deuten ist.

Das in Fig. 5 noch aufgenommene N-Crotonyl-o-amino-phenol (Formel XXIV) erweist sich als sehr mangelhaftes Modell für das absorbierende System des gelben Desoxyvomycin. Hier dürfen zum

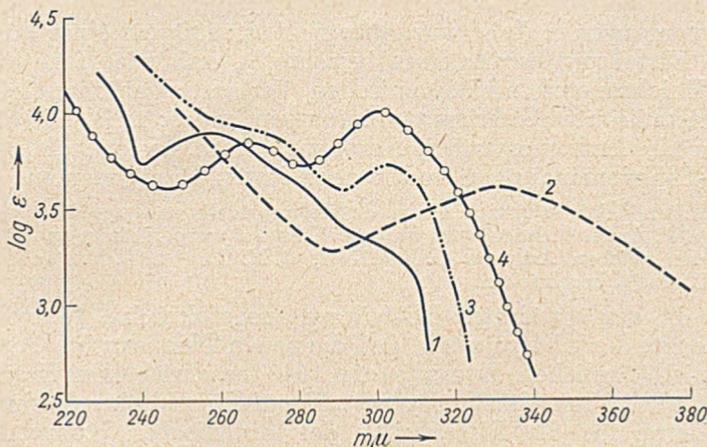


Fig. 5

1 Farbloses Desoxyvomycin
2 Gelbes Desoxyvomycin

3 Neo-desoxyvomycin
4 N-Crotonyl-o-aminophenol

Vergleich offensichtlich doch nur Substanzen herangezogen werden, die das ungesättigte Säureamid-System in einem Ring enthalten. Überhaupt bedarf es in der Vomycinreihe bei Rückschlüssen aus Modell-Spektren großer Vorsicht. In den Acyl-o-amino-phenolen gestattet die freie Beweglichkeit des Acylrestes nicht die Ausbildung einer stabilen Wasserstoffbrücke mit dem Phenolhydroxyl; Acyl-amino-phenole sind alkali-löslich, während Vomycin ein latentes Phenol ist.

Die Thioharnstoff-Addition organischer Verbindungen

Von W. Schlenk jr.

(Aus dem Ammoniaklaboratorium der BASF Ludwigshafen/Rh.)

(Mit 5 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 8. Juni 1951)

Im vergangenen Jahr wurde unter Ankündigung einer ausführlichen Mitteilung bereits kurz berichtet¹⁾, daß wie Harnstoff, so auch Thioharnstoff mit organischen Verbindungen mannigfacher Art kristallisierte Additionsverbindungen bildet: z. B. mit aliphatischen Kohlenwasserstoffen, Ketonen, Estern, Halogeniden, 5-, 6- und 8-Ringverbindungen und kondensierten Ringsystemen.

Die ersten Thioharnstoff-Additionsverbindungen, die zu dieser Reihe gehören, sind von B. Angla²⁾ dargestellt worden. Kürzlich wurden einige weiteren Addukte der gleichen Art von O. Redlich, C. M. Gable, L. R. Beason und R. W. Millar³⁾ beschrieben.

Wie in der erwähnten Mitteilung ausgeführt ist, führten uns Indizien zu der Überzeugung, daß die neuen Thioharnstoff-Addukte prinzipiell ähnlichen Bau wie die 1949 beschriebenen Harnstoff-Addukte⁴⁾ haben dürften, also „Kanal-Einschlußverbindungen“ sind, deren für die Einlagerung der organischen Komponenten maßgeblichen Hohlräumlumina jedoch größer sein müßten als die des Harnstoff-Addukt-Gitters⁵⁾. Die inzwischen von C. Hermann und M. Renninger durchgeführte Strukturanalyse⁶⁾ hat diese Schlüsse als richtig erwiesen. Der Einfachheit der Darstellung halber werden im folgenden die Resultate unserer Untersuchung nicht in der Reihenfolge ihrer chronologischen Entwicklung gebracht, sondern es wird das den Herren C. Hermann und M. Renninger zu dankende Hauptergebnis, die Strukturaufklärung, an die Spitze gestellt.

Die Struktur der Thioharnstoff-Addukte

Von wenigen Ausnahmen abgesehen, haben alle von uns dargestellten neuen Thioharnstoff-Addukte die gleiche Kristallstruktur. Die Elementarzelle ist rhomboedrisch; $a = 10,1 \text{ \AA}$; $\alpha = 104\frac{1}{2}^\circ$; Raumgruppe $R 3c (D_{3d}^6)$; 6 Moleküle Thioharnstoff in der Zelle. Die

¹⁾ *Experientia* **6**, 292 (1950).

²⁾ *C. r. Acad. Sci.* **224**, 402 (1947); *Ann. de Chim.* (12), **4**, 639 (1949).

³⁾ *Am. Soc.* **72**, 4161 (1950).

⁴⁾ *A.* **565**, 204 (1949).

⁵⁾ Vgl. hierzu auch die Darstellung in *Fortschr. d. Chem. Forsch.* **2**, 102 (1951).

⁶⁾ Erstmals vorgetragen auf der Hauptvers. Deutscher Chemiker 1950; vgl. ferner *Fette und Seifen* **52**, 654 (1950).

Anordnung der Thioharnstoff-Moleküle im Kristall ist sehr ähnlich wie die der Harnstoff-Moleküle im Harnstoff-Addukt-Gitter. Sie liegen in den Längskanten regulärer sechsseitiger Prismen. Der Kantenabstand beträgt $5,37 \text{ \AA}$; der Abstand zweier übereinanderliegender Thioharnstoff-Moleküle beträgt $4,2 \text{ \AA}$.

Die Verwandtschaft des Thioharnstoff-Addukt-Gitters mit dem des Harnstoffs ist aus der Fig. 1 zu ersehen.

Das linke Prisma stellt die Elementarzelle des Harnstoff-Addukt-Grundgitters dar, das rechts abgebildete Prisma ist ein Ausschnitt aus dem Grundgitter der Thioharnstoff-Addukte. Der wiedergegebene Bereich ist nicht die einfach primitive Elementarzelle, jedoch volumengleich mit dem Elementarbereich und enthält daher zuordnungsmäßig ebenfalls 6 Moleküle Thioharnstoff.

Als Unterschied fällt zunächst das verschiedene Volumen der einander entsprechenden Bereiche auf: zu 6 Molekülen Harnstoff

gehört ein Hohlraum-Prisma mit der Höhe $11,1 \text{ \AA}$ und der Basiskante $4,8 \text{ \AA}$; zu 6 Molekülen Thioharnstoff gehört ein Hohlraum-Prisma mit der Höhe $12,5 \text{ \AA}$ und der Basiskante $5,37 \text{ \AA}$. Im Grundriß der beiden Figuren ist angedeutet, wie das Lumen des Harnstoff-Addukt-Gitters dem Molekül-Querschnitt eines unverzweigten aliphatischen Kohlenwasserstoffs adäquat ist, während das Lumen des Thioharnstoff-Addukt-Gitters einem mehrfach methylverzweigten Paraffin, z. B. dem 2,2,4-Trimethylpentan, Platz bietet. Außer dem Unterschied in den Abständen der Moleküle in den beiden Gittern besteht auch ein Unterschied in der Art, wie die einzelnen Moleküle im Raum gedreht sind. Die Drehrichtung der Moleküle ist durch die Pfeile in der Weise ausgedrückt, daß diese vom Mittelpunkt des Sauerstoff- bzw. Schwefel-Atoms weg zum Mittelpunkt des C-Atoms hinweisen. Man sieht, daß sich beim Harnstoff-Gitter die 6 dem Elementarbereich zugeordneten Moleküle, welche dem Innern

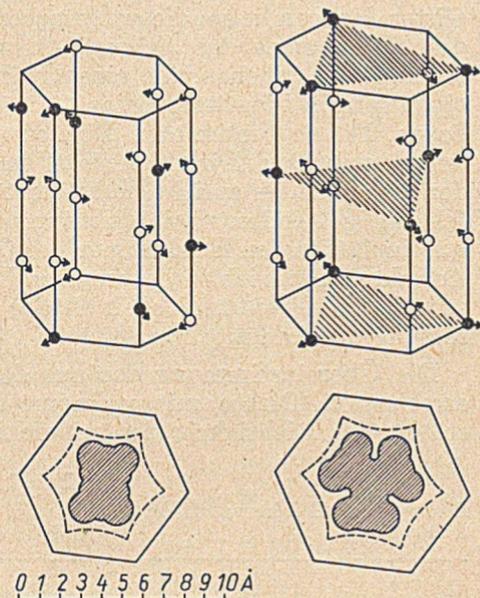


Fig. 1

Grundgitter der Harnstoff-
und Thioharnstoff-Addukte

des prismatischen Hohlraumes das Sauerstoff-Atom zuwenden, die NH_2 -Gruppen dagegen abwenden, schraubig um die Mittelachse anordnen. Hieraus resultiert für den Hohlraum des Prismas ein längs der Richtung *c* nur die kleine Periode von 1,85 Å aufweisendes, also praktisch homogenes Kraftfeld. Beim Thioharnstoff-Adduktgitter dagegen liegen die entsprechenden Moleküle, die dem Innern des Hohlraumes das Schwefel-Atom zukehren, zu je dreien in horizontalen Ebenen, die einen halben bzw. bei identischer Lage einen ganzen Identitätsabstand (12,5 Å) in Richtung *c* auseinanderliegen. Die so bestimmten Ebenen sind in Fig. 1 durch Schraffur angedeutet. Der „Diskontinuität“ in der geometrischen Anordnung der Moleküle entspricht selbstverständlich eine gleichperiodische feldmäßige Änderung in Richtung *c*. Diese kraftfeldmäßige Diskontinuität in den Hohlräumen des Grundgitters der Thioharnstoff-Addukte wirkt sich in bestimmten Fällen durch eine später zu besprechende Eigentümlichkeit in der stöchiometrischen Zusammensetzung der Addukte aus.

Die Übereinstimmung der aus den röntgenographischen Daten errechneten Dichte mit pyknometrisch ermittelten Werten bestätigt die Richtigkeit des entwickelten Strukturbildes (Tab. 1).

Tab. 1

Dichte von Thioharnstoff-Addukten und Dichte des Thioharnstoffs in den Addukten

Addukt-komponente	Molverhältnis im Addukt	Gemessene Dichte des Adduktes d_4^{20}	Dichte des Thioharnstoffs im Addukt d_4^{20}	Aus den Daten der Elementarzelle errechnete Dichte d_4^{20}
<i>trans</i> -Dekalin	1:4	1,172	0,809; 0,806	0,83
tert. Butylcyclohexan	1:4,3	1,149	0,809	
<i>p</i> -Menthan	1:4,7	1,117	0,804; 0,815	
Dicyclohexyl	1:5	1,155	0,808; 0,813	
Pentamethylheptan	1:5,5	1,145	0,807; 0,815	
Dicyclohexylmethan	1:6	1,119	0,803	
Dicyclohexylpropan	1:6	1,177	0,814	

Das Molverhältnis der Komponenten

Der in unserer früheren Veröffentlichung mitgeteilte Befund, daß die pro Mol des Partners gebundene Menge Thioharnstoff annähernd proportional zur Länge des Moleküls ist, wird angesichts der vor-

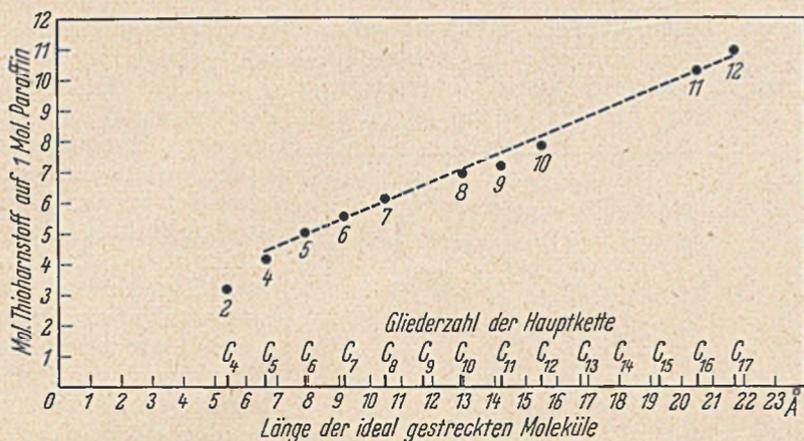


Fig. 2

Thioharnstoff-Addukte von mehrfach verzweigten Paraffinkohlenwasserstoffen, Abhängigkeit des Molverhältnisses von der Moleküllänge. (Die Ziffern neben den Meßpunkten bezeichnen die Versuchsnummern, s. S. 155)

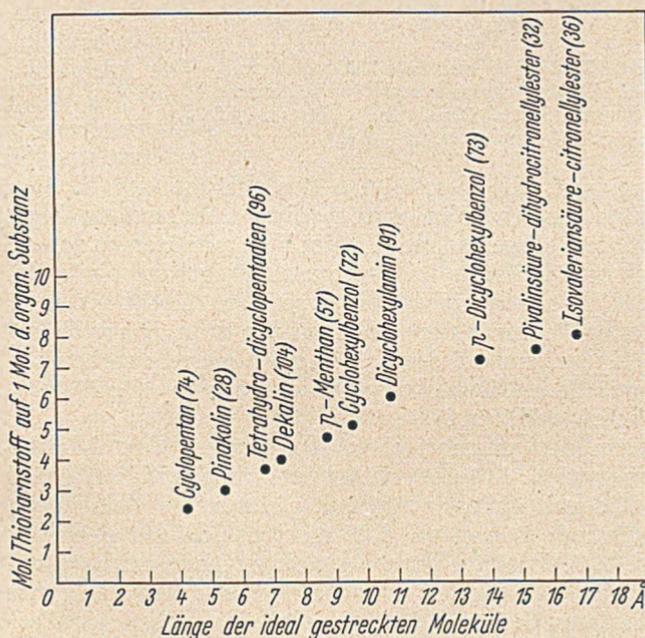


Fig. 3

Thioharnstoff-Addukte von cyclischen und mehrfach verzweigten aliphatischen Verbindungen verschiedener Art, Abhängigkeit des Molverhältnisses von der Länge der Moleküle. (Analytische Daten auf S. 156 bis 159 unter den betr. Nummern)

stehend beschriebenen Struktur unmittelbar verständlich. In Fig. 2 sind die Molverhältnisse für die Addukte einiger mehrfach verzweigter Paraffinkohlenwasserstoffe, in Fig. 3 für die einiger weiterer aliphatischer sowie cyclischer Verbindungen wieder-

gegeben. Insoweit entsprechen die Befunde ganz den bei den Harnstoff-Addukten ange-
troffenen Verhältnissen. Im Verlauf der weiteren Untersuchung stießen wir jedoch bei einer homologen Reihe besonderer Bauart, bei den ω, ω' -Dicyclohexylparaffinen, auf ein neuartiges Bild, nämlich auf un stetigen Anstieg des Molverhältnisses mit dem Längerwerden der Moleküle (Fig. 4). Die Addukte des Dicyclohexyls und des Dicyclohexylmethans weisen ungefähr Mol-

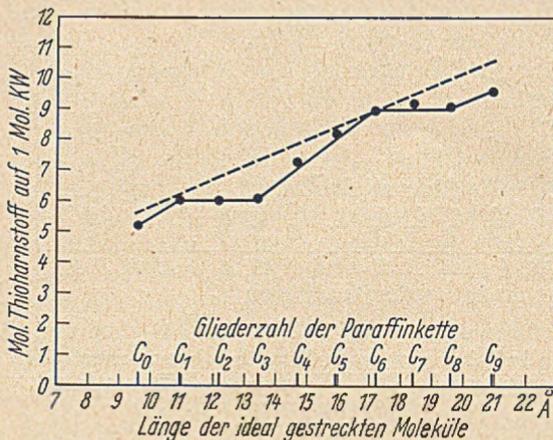


Fig. 4

Thioharnstoff-Addukte von ω, ω' -Dicyclohexylparaffinen, Abhängigkeit des Molverhältnisses von der Moleküllänge. (Analytische Daten auf S. 158 unter Nr. 60—69).

verhältnisse auf, die gemäß der Strecklänge der Kohlenwasserstoffmoleküle zu erwarten waren (die Funktion aus Fig. 2 ist in Fig. 4 punktiert eingezeichnet). Beim Fortschreiten zu den Addukten des Dicyclohexyl-äthans und -propans steigt das Verhältnis Thioharnstoff:KW jedoch nicht weiter, sondern bleibt bei dem Wert 6 stehen. Sodann nimmt der Quotient bis zum Dicyclohexylhexan wieder stetig zu, um bei dem Betrag 9 abermals stehen zu bleiben und erst mit dem Dicyclohexylnonan-Addukt erneut zu wachsen. Wie ist das zu erklären?

Im Innern des prismatischen Hohlraumes des Addukt-Gitters kehren, wie auf S. 144 ausgeführt ist, gleichartige „Wandverhältnisse“ und, damit gleichbedeutend, gleichartige Valenzverhältnisse mit einer Periode von $c/2 = 6,25 \text{ \AA}$ wieder. Dieser Periode $c/2$ sind nun $6/2$, d. h. 3 Moleküle Thioharnstoff zugeordnet. Es dürfte außer Zweifel stehen, daß die festgestellte Bevorzugung des ganzzahligen Molverhältnisses 6:1 und 9:1 die einfache Folge der Periodizität des Kraftfeldes des Kanals darstellt. Welche Zonen dabei als die Stellen maximaler Attraktion wirken, mag zunächst dahingestellt bleiben; es brauchen nicht unbedingt die in der Figur schraffierten Äquipotential-Flächen, welche durch die nach innen gewendeten

S-Atome ausgezeichnet sind, für die Bindung der Gastmoleküle das höchste Potential zu stellen, man könnte als „wichtigste“ Zonen auch die in der Höhe $\frac{1}{6}c$ und $\frac{4}{6}c$ oder die in $\frac{2}{6}c$ und $\frac{5}{6}c$ oder etwa die Felder zwischen $\frac{1}{6}c$ und $\frac{2}{6}c$ und zwischen $\frac{4}{6}c$ und $\frac{5}{6}c$ in Betracht ziehen: Tatsache bleibt für jede dieser Annahmen die Periodizität mit der Zuordnung von 3 Molekülen Thioharnstoff. Es leuchtet wohl unmittelbar ein, daß aus energetischen Gründen Moleküle, wie Dicyclohexyl-alkane, die aus „dicken“ und „dünnen“

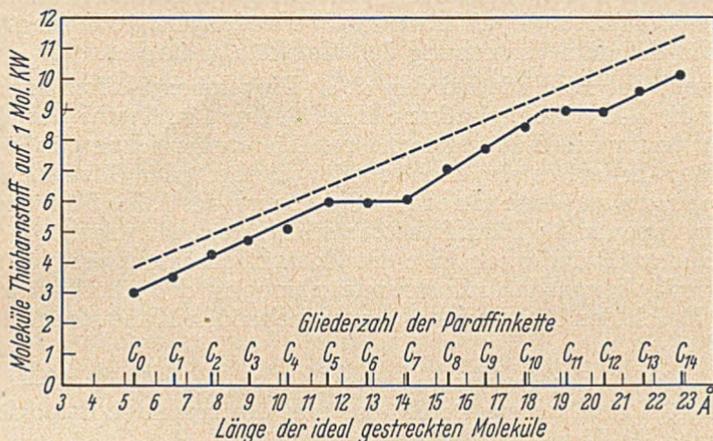


Fig. 5

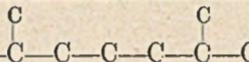
Thioharnstoff-Addukte von ω -Cyclohexyl-paraffinen, Abhängigkeit des Molverhältnisses von der Moleküllänge. (Analytische Daten auf S. 157 unter Nr. 37 bis 51).

Zonen aufgebaut sind, wenn sie einem Kraftfeld der beschriebenen Art ausgesetzt sind, mit ihren dicken Zonen die Kanalzonen höchsten Potentials aufsuchen und zu behaupten trachten werden. Verankerung im Abstand von $c/2$ oder einem Vielfachen davon bedeutet aber eo ipso, daß dabei das Molverhältnis 3:1, 6:1, 9:1 usw. resultiert. Beim Dicyclohexyl-methan entspricht die Erfüllung der Kanalstrecke von 12,5 Å (gleichbedeutend: das Molverhältnis 6:1), der ideal gestreckten Gestalt des Moleküls. Daß Dicyclohexyl-äthan und Dicyclohexyl-propan gleichfalls nur 6 Moleküle Thioharnstoff binden, d. h. trotz größerer Strecklänge mit dem gleichen Kanalstück auskommen, ist ohne Schwierigkeit durch Zusammenschiebung der Paraffinkette auf Grund der freien Drehbarkeit erklärbar: das Lumen des Kanals ist für ein entsprechendes Ausweichen in die Breite groß genug. 1,4-Dicyclohexyl-butan und 1,5-Dicyclohexyl-pentan sind, wie die Molverhältnisse $\sim 7:1$ und $\sim 8:1$ anzeigen, nicht mehr auf 12,5 Å zusammenschiebbar. Beim 1,6-Dicyclohexyl-hexan ist sodann die bevorzugte Kanallänge von

$1\frac{1}{2}$ c erreicht (9 Thioharnstoff:1 KW), bei weiterer Verlängerung der Paraffinkette kann zunächst wieder Platz gespart werden usw.

Eine Bestätigung der Vorstellung über den „Zusammenschiebungs-Mechanismus“ sehen wir in folgendem. Führt man in die Paraffinkette des 1,3-Dicyclohexyl-propans in 1- und 3-Stellung Methylgruppen ein, so bindet das Molekül nicht mehr 6, sondern 7,2 Moleküle Thioharnstoff. Das ist exakt der Wert, welcher der vollen Strecklänge des Moleküls entspricht: wie man es vom Standpunkt der räumlichen Interpretation der Verhältnisse erwarten mußte, wird durch die „Verdickung“ oder „Sperrigmachung“ der Kette die Zusammenschiebung des Moleküls gehindert.

Ein analoges Bild wie bei den ω , ω' -Dicyclohexyl-alkanen ergab sich für die ω -Cyclohexyl-alkane (Fig. 5). Zur Festlegung der Moleküle an den periodisch wiederkehrenden ausgezeichneten Stellen des Kanals bedarf es also nicht zweier „Anker“ der Gastmoleküle, sondern es genügt deren einer (ein Cyclohexyl-rest). Einführung von Methylgruppen in die Paraffinkette verhindert genau wie in der oben besprochenen Reihe auch hier die Zusammenschiebung: während n-Hexylcyclohexan dank Zusammenschiebung des Alkylrestes mit einer 6 Molekülen Thioharnstoff entsprechenden Kanalstrecke aus-

kommt, bindet der Kohlenwasserstoff $H_{11}C_6$  ~ 7 Moleküle Thioharnstoff, füllt also eine der gesamten Strecklänge entsprechende Kanalstrecke aus.

Auch rein aliphatische Verbindungen, deren Moleküle in ihrer Gestalt den genannten Bedingungen genügen, verhalten sich wie die ω -Cyclohexyl-alkane und ω , ω' -Dicyclohexyl-alkane: die Funktion „Molverhältnis in Abhängigkeit von der Moleküllänge“ weist bei den Quotienten 6:1 und 9:1 horizontale Stufen auf. Als Beispiel sei die Reihe der Addukte der ω , ω' -Diisopropyl-paraffine genannt.

Röntgenographisch machen sich die geschilderten Verhältnisse folgendermaßen bemerkbar: Während bei den Addukten mit nicht-ganzzahligen Molverhältnissen die Gastmoleküle, da sie in bezug auf das Grundgitter nicht in spezifischer Stellung gebunden sind, zum Interferenzbild nicht beitragen, tritt bei den 6:1 und 9:1-Addukten, deren organische Komponenten in bestimmter Lage in den Kanälen verankert sind, eine diese Fixierung anzeigende „Überstruktur“ in Erscheinung. Hierüber wird von C. Hermann und Mitarbeitern an anderer Stelle ausführlich berichtet werden.

Wie die Betrachtung der Fig. 4 und 5 zeigt, kommen die „erzwungenen“ Molverhältnisse 6:1 und 9:1 immer unter Zusammenschiebung der Moleküle, also unter Platzeinsparung zustande, niemals auf die andere, ebenfalls denkbare Weise, daß mehr oder weniger große Leerstellen in den Kanälen ausgespart würden. Ein

solcher Fall wäre in den Fig. 4 und 5 daran zu erkennen, daß das betreffende Molverhältnis oberhalb der punktierten Geraden läge. Diese Eigentümlichkeit macht einen auffälligen Unterschied zu den bei den Cholein-Säuren anzutreffenden Verhältnissen aus. Bei den Cholein-Säuren, die ja nunmehr als nahe Verwandte der Thioharnstoff-addukte angesehen werden können, wird bekanntlich das mit der Länge der Gastmoleküle wachsende, aber sprunghaft ansteigende und stets ganzzahlige Molverhältnis der Komponenten nach Kratky so erklärt, daß die Gastmoleküle ihre bevorzugten Plätze, wenn der Raum für die volle Strecklänge nicht mehr ausreicht, unter Freilassung entsprechend großer Leerstellen einnehmen⁷⁾. Vielleicht aber könnte für das bisher rätselhafte „übermäßig lange“ Stehenbleiben beim Molverhältnis 8:1 die Erklärung darin gesucht werden, daß hier im Bereich der über 30 Å langen Gastmoleküle der beim Thioharnstoff entscheidend wichtige Zusammenschiebungs-Mechanismus ebenfalls in Tätigkeit tritt.

Platzeinsparung durch Zusammenschiebung der Paraffinketten tritt bei den Thioharnstoff-Addukten nicht nur in Verbindung mit dem Molverhältnis 6:1 und 9:1, das heißt als Folge der Besetzung bevorzugter Stellen im Kanal auf; die Tendenz zur Raumeinsparung, d. h. zur bestmöglichen Ausfüllung der Kanäle, bedingt durch das Bestreben möglichst vollständiger Absättigung der van der Waals'schen Kräfte, ist ganz allgemein bei allen jenen Verbindungen erkennbar, die eine zusammenschiebbare Zone genügender Länge, d. h. eine unverzweigte, einigermaßen lange Paraffinkette enthalten.

Wenn die Frage gestellt wird, warum Bevorzugung bestimmter Molverhältnisse, treppenförmiger Anstieg derselben innerhalb bestimmter homologer Reihen, und die Erscheinung der Raumeinsparung durch Zusammenschieben der Gastmoleküle nur bei den Thioharnstoff-Addukten, nicht dagegen bei den so nahe verwandten Addukten des Harnstoffs auftritt, so können folgende beiden Gründe angegeben werden: Das Lumen des Harnstoff-Addukt-Gitters ist zu eng, um wesentliche Zusammenschiebung der Paraffinketten zu gestatten. Das Kraftfeld ist zu homogen, als daß Anlaß zur Ausbildung bestimmter ganzzahliger Molverhältnisse und damit zu treppenweisem Anstieg der Mol-Quotienten gegeben wäre.

Welche organischen Verbindungen sind zur Thioharnstoff-Addition befähigt?

Ein Blick auf die Mannigfaltigkeit der im Versuchsteil aufgezählten Thioharnstoff-Addukte zeigt, daß der für die Additionsfähigkeit ausschlaggebende Faktor nicht im chemischen Charakter der Additionspartner, d. h. im Gehalt an bestimmten funktionellen

⁷⁾ O. Kratky und G. Giacomello, *Mh. Chem.* **69**, 427 (1936); vgl. auch das Referat in *Fortschr. d. Chem. Forsch.* **2**, 111 (1951).

Gruppen gesucht werden kann. Das besagt jedoch nicht, daß solche Gruppen für die Eignung zur Addition völlig belanglos wären. Vielmehr sind fördernde und hindernde Einflüsse wie bei der Addition an Harnstoff, auch hier erkennbar. Es sei z. B. vermerkt, daß sich Hydroxyl-Verbindungen in allen bisher untersuchten Fällen als schwieriger addierbar erwiesen als die entsprechenden hydroxylfreien Produkte. Manchmal führt dieser störende Einfluß der Hydroxylgruppen bis zu völliger Additionsunfähigkeit. Ähnliches gilt für Äthylenbindungen. Eingehend kann hierüber erst nach Abschluß der noch im Gang befindlichen energetischen Untersuchungen berichtet werden.

Etwas ausführlicher soll über die Bedeutung der Molekülgestalt für die Addition gesprochen werden. Daß so große Moleküle, wie Triscyclo-trimethylen-benzol, Pyren, Benzanthren, Coronen u. ä., auch in perhydrierter Form, nicht in das Grundgitter eingelagert werden, ist nach den von Hermann ermittelten Maßen der Kanäle zur Selbstverständlichkeit geworden. In der Tat befindet sich unter den vielen von uns dargestellten Addukten kein einziges, das ein Gastmolekül enthielte mit einem Durchmesser, der für den röntgenographisch ermittelten Wabenquerschnitt zu groß wäre. Die obere Grenze der Größe der zur Einlagerung befähigten Moleküle ist also durch das Kanallumen eindeutig bestimmt. Eine in diesem Sinne „passende“ Größe der Moleküle ist jedoch nur die notwendige, nicht die hinreichende Bedingung für Eintritt der Addition. Es werden bei weitem nicht alle größenmäßig passenden Moleküle eingelagert. Trotz des angesammelten großen Erfahrungsmaterials sind wir noch nicht imstande, die „hinreichenden Bedingungen“ exakt zu präzisieren. Wir können die gewonnenen Erfahrungen vorerst nur in Regeln zusammenfassen. Man unterscheidet zweckmäßig drei Fälle: eine Verbindung wird für sich allein, sei es in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, von Thioharnstoff addiert („Spontanaddition“); eine Verbindung wird für sich allein nicht addiert, in Gegenwart eines Spontanaddenden jedoch mit in das Addukt-Gitter eingelagert („Einschleppung“); eine Verbindung läßt sich weder für sich allein noch in Gegenwart eines Spontanaddenden einlagern („Nichtaddition“).

Für die Spontanaddition gilt: Unter den aliphatischen Verbindungen werden in der Regel nur solche addiert, welche wenigstens zwei seitliche Methylgruppen oder andere, etwa gleich große Gruppen, z. B. Halogenatome, enthalten. Der bisher einzige von uns beobachtete Spontanaddend mit nur einer Seitengruppe ist das 2-Brom-oktan; das Addukt zeigt hohe Dissoziationsneigung. (Isomere und Homologe dieser Verbindung werden sich vermutlich ebenso verhalten.) Je mehr Seitengruppen vorhanden sind, desto höher ist die Affinität der Addition. Gegenwart von größeren

Seitengruppen, z. B. Äthyl oder Isopropyl, scheint die Addition zu verhindern; belegt durch Nichtgelingen der Einlagerung von 2,8-Dimethyl-5-äthylnonan, 2,6-Dimethyl-9-äthylundekan und 5-Isopropyl-nonan. Das bisher kleinste, bereits von B. Angla²⁾ als additionsfähig erkannte aliphatische Molekül ist das Chloroform. Das bisher längste addierte aliphatische Molekül ist das 2,6,9,12,16-Pentamethyl-heptadekan; seine Länge ($\sim 22 \text{ \AA}$) bezeichnet jedoch bestimmt nicht die obere Grenze der Addierbarkeit, sofern eine solche überhaupt existiert. Die Bindungsfestigkeit ist in dem bisher studierten Bereich wie bei den Harnstoff-Addukten im allgemeinen desto größer, je länger die Gastmoleküle sind. Die relative Stellung der Seitengruppen ist von Einfluß auf die Bindungsfestigkeit. Während sämtliche bisher untersuchten 2,3-, 2,5-, 2,6-, 2,7-, 2,8-2,9- und 2,10-Dimethyl-paraffine sich als additionsfähig erwiesen, gelang es nicht, 2,4-Dimethyl-Verbindungen zu addieren. Das Ergebnis war negativ mit 2,4-Dimethyl-pentan, 2,4-Dimethyl-hexan, 2,4-Dimethyl-oktan und 2,4-Dimethyl-tetradekan. Einführung einer dritten Methylgruppe in die Moleküle an beliebiger Stelle macht jedoch auch die 2,4-Dimethylprodukte additionsfähig, wie aus zahlreichen, im Versuchsteil angegebenen Beispielen ersichtlich ist.

Bei cyclischen Verbindungen ist die Wahrscheinlichkeit der Addierbarkeit größer für gesättigte als für ungesättigte und aromatische Systeme. Unter den Cycloparaffinen erwiesen sich alle bisher untersuchten als Spontanaddenden (kleinstes untersuchtes Molekül Cyclopentan, größtes Molekül Cyclooctan). Unter den Heterocyclen fanden wir viele als nicht additionsfähig, die rein gestaltungsmäßig wie auch nach dem Sättigungsgrad als „geeignet“ bezeichnet werden müßten. Addierbar sind z. B. 2,2,4,4-Tetramethyl-tetrahydrofuran und 4,4-Dimethyldioxan-1,3. Über zahlreiche Thioharnstoff-Addukte von Heterocyclen, die das Molverhältnis 1:1 aufweisen und offenbar andersartige Struktur besitzen, ist kürzlich von W. Wendt und W. Ried⁸⁾ berichtet worden. Wir selbst stießen auf zwei Heterocyclen-Addukte mit dem Molverhältnis 2:1, deren Strukturuntersuchung noch im Gange ist. (Thioharnstoff + Hexamethylen-tetramin, bzw. + Piperazin.)

Unter den Benzol-Derivaten erwiesen sich das Benzol selbst und seine einfachen niedrigen Homologen als nicht spontan addierbar. Einführung von verzweigten Alkylgruppen sowie von Cycloparaffin-Resten führt zur Additionsfähigkeit. Bei kondensierten cyclischen Systemen ist Additionsfähigkeit weitverbreitet, wenigstens soweit die Systeme gesättigt sind. Die rein aromatischen Verbindungen Naphthalin und Anthracen werden nicht addiert, ebenso wenig Tetrahydro-naphthalin. Abweichend von den Erfahrungen in der

⁸⁾ Z. Angew. Chem. 63, 218 (1951).

Benzolreihe ruft in der Naphthalinreihe aber bereits einfache Methylierung Additionsfähigkeit hervor: 1-Methylnaphthalin, 2-Methylnaphthalin, 2,3-Dimethylnaphthalin und 1,6-Dimethylnaphthalin sind Spontanaddenden.

Sind wir auf Grund des bisher gewonnenen Erfahrungsmaterials, dessen wesentlichste Tatsachen wir in den obenstehenden Absätzen zusammenzufassen versucht haben, imstande, mit einiger Trefferwahrscheinlichkeit für weitere Verbindungen vorausszusagen, ob spontan addierbar oder nicht, so sind andererseits Voraussagen, ob ein Nichtspontan-Addend einschleppbar ist oder nicht, noch recht unsicher. Wir haben diese Frage wegen ihrer Wichtigkeit für das Gelingen analytisch, präparativ und technisch interessierender Gemischtrennungen für sehr viele Einzelfälle studiert, möchten aber im gegenwärtigen Stand der Untersuchung darauf verzichten, die Resultate in extenso wiederzugeben. Wir beschränken uns darauf, mitzuteilen:

n-Paraffine sowie Benzol werden leicht eingeschleppt. Bezüglich der Eignung, als „Schlepper“ zu wirken, gilt wie bei der Harnstoff-Addition⁹⁾, daß ein Spontan-Addend desto williger inerte Moleküle miteinschleppt, je geringer sein Eigenadditions-Bestreben ist. Bezüglich der Folgewilligkeit der Begleiter gilt eine Reihenfolge, die im Sinne des für Spontan-Addenden Gesagten durch Gestalt und Sättigungsgrad mitbestimmt zu sein scheint (Tab. 2).

Tab. 2

Der Einschleppeffekt bei der Thioharnstoff-Addition

Einige Schlepper, nach der Wirksamkeit geordnet:

Diisobutylen > Isooktan > Triisobutylen > 2,2,3-Trimethylbutan > Dekahydronaphthalin > Cyclohexan > Dicyclohexyl

Einige Begleiter, nach der Folgewilligkeit geordnet:

1,3-Dimethylcyclohexan > Dipenten > Benzol > 3-Methylheptan > Heptan, Dekan > Okten-1 > Toluol, meta-Xylol > ortho-Xylol, para-Xylol.

Dissoziation

Für die Dissoziation der Thioharnstoff-Addukte gilt so ähnliches wie für die Harnstoff-Addukte, daß es mit wenigen Bemerkungen über dieses Kapitel sein Bewenden haben kann. Wenn die eingelagerten Verbindungen merklichen Eigendampfdruck haben, zerfallen die Addukte an der Luft in kurzer Zeit vollständig. Isooktan-Thioharnstoff zersetzt sich z. B., offen liegen gelassen, innerhalb 24 Stunden restlos in die Komponenten. Dicyclohexyloktan-Thioharnstoff oder Pentamethyl-heptadekan-Thioharnstoff dagegen sind

⁹⁾ Z. f. Angew. Chem. 62, 301 (1950).

bei Zimmertemperatur praktisch unbegrenzt haltbar. Im geschlossenen System bilden sich Gleichgewichtszustände aus, die von beiden Seiten erreicht werden. Analoges gilt bei Gegenwart von Lösungsmitteln. Da nicht-addierende Lösungspartner immer als Lösungsmittel für die Addukt Komponente wirken, ist 100-proc. Trennung von Gemischen prinzipiell nie erreichbar. In vielen Fällen sind die Dissoziationskonstanten jedoch so gering, daß Trennungen mit bis zu über 99-proc. Reinheit des zurückbleibenden Lösungspartners erzielbar sind. Mitteilenswert ist die Regel, daß die Addukte im allgemeinen in solchen Lösungsmitteln am wenigsten dissoziieren, deren Moleküle ihrerseits mit einschleppbar sind; gleichbedeutend ist die Aussage, daß Spontan-Addenden am vollständigsten dann aus Gemischen abgetrennt werden können, wenn die Gemischbegleiter mit in die Addukte einschleppbar sind. So lassen sich z. B. Isooktan oder Cyclohexan wesentlich vollständiger abtrennen aus einem Gemisch mit Benzol als aus einem Gemisch mit p-Xylol (vgl. Tab. 2). Über Dissoziationskonstanten und technisch interessierende Trenneffekte wurde an Hand von etwa 40 Beispielen vor Jahresfrist auf der Tagung der Deutschen Ges. f. Fettforschung berichtet; die Wiedergabe dieser Resultate soll, da sie für die vorliegende, nur auf das Prinzipielle, nicht auf technische Anwendungen gerichtete Abhandlung unwichtig ist, an anderer Stelle erfolgen¹⁰⁾.

Beschreibung der Versuche

Entsprechend der Ähnlichkeit der allgemeinen Eigenschaften der Harnstoff- und Thioharnstoff-Addukte sind auch die Wege zur Darstellung und analytischen Untersuchung bei beiden Verbindungsklassen nahezu gleich. Bei der überwiegenden Zahl der im folgenden aufgezählten Addukte geschah die Darstellung durch Vermischen eines Überschusses gesättigter methanolischer Thioharnstofflösung mit der betreffenden organischen Verbindung, Wiederauflösen der meist augenblicklich entstandenen Fällung durch Erwärmen und allmähliches Auskristallisieren. Soweit von diesem Standardverfahren abgewichen wurde, ist es in den folgenden Tabellen besonders vermerkt. Die Kristalle wurden abgesaugt, meist mit Isooktan nachgewaschen, in dünner Schicht zwischen Filtrierpapier abgepreßt und sodann zur Verdunstung des noch anhaftenden Isooktans kurz an der Luft liegen gelassen. Durch Probeversuche war sichergestellt, daß bei der kurzen Waschung mit Isooktan die Addukt Komponenten weder herausgelöst noch durch Isooktan verdrängt werden. Dagegen führt die Verwendung geradkettiger Kohlenwasserstoffe, wie n-Heptan, Leichtbenzin, Petroläther, oder auch von Äther in manchen Fällen schon innerhalb der kurzen

¹⁰⁾ Die Publikation ist vorgesehen für die Zeitschr. Fette und Seifen.

Waschdauer merkliche Zersetzung herbei. Statt Isooktan können jeweils auch die betreffenden eingelagerten Verbindungen selber als Lösungsmittel zum Abspülen von Mutterlaugeresten benützt werden, sofern niedriger Siedepunkt und geringe Verdampfungswärme sie dazu geeignet erscheinen lassen. Der Grund dafür, daß Isooktan und andere Spontan-Addenden — im Gegensatz zu Nichtaddenden — ohne Schaden zum Nachwaschen der Kristalle benützt werden können, ist leicht einzusehen. Wohl setzt sich ein Addukt auch mit solchen Flüssigkeiten, die selbst Spontan-Addenden sind, in ein Dissoziationsgleichgewicht. Aber die Dissoziation geschieht in diesem Fall sehr viel langsamer, da sie nur unter einem Platzwechsel der Gastmoleküle von der Oberfläche der Kristalle her und nicht unter lawinenartig umsichgreifendem Gitterzusammenbruch vor sich geht. Nach Waschung mit Isooktan und Abpressen auf Filterpapier sind die Kristalle nach wenigen Minuten Lüftung-gewichtskonstant und analysenfertig. Die Zusammensetzung der Addukte wurde meist durch C-Bestimmung ermittelt. Bei rasch zerfallenden Addukten wurde das Molverhältnis wie bei den Harnstoff-Addukten, aus der Gewichtsabnahme errechnet. Die mitgeteilten Verbrennungswerte sind stets Mittelwerte von mindestens 2 Analysen, die im Resultat höchstens um einen Wert von 0,2% im C-Gehalt differierten. Im allgemeinen ist in den folgenden Tabellen für jedes Addukt nur ein Versuch beschrieben, obwohl wir, um die Aussage über die Zusammensetzung zu sichern, unter Abwandlung der Komponentenverhältnisse und Kristallisationsbedingungen in der Regel mindestens zwei, häufig noch mehr Präparationen durchführten. Nur für einige Beispiele geben wir mehrere Versuchsergebnisse an, um die Unabhängigkeit von den Darstellungsbedingungen zu zeigen. Die Werte für die Zusammensetzung gleicher, jedoch unter verschiedenen Bedingungen hergestellter Thioharnstoff-Addukte weichen im allgemeinen um weniger als 3% im Molquotienten voneinander ab. Diese Toleranz wird man den benutzten Analysenverfahren zubilligen müssen; wir halten jedoch nicht für ausgeschlossen, daß innerhalb dieses Bereiches auch faktische Unterschiede in der Zusammensetzung vorkommen könnten.

Im Habitus sind die Kristalle der Thioharnstoff-Addukte denen der Harnstoff-Addukte äußerst ähnlich; sie erscheinen fast immer in der Gestalt langer Nadeln mit sechseckigem Querschnitt.

Der Übersichtlichkeit halber sind die Einzel-Angaben über Darstellung und Zusammensetzung der Addukte in Tabellen zusammengefaßt.

Addukte von Paraffinen und Olefinen

Vers. Nr.	Komponente	20 ccm ges. methanol. Thioharnstofflösung vermisch mit	Gef.	Mol Thioharnstoff auf 1 Mol KW
1	2,3-Dimethylbutan	3 ccm; Ndschl. nicht umkrist.	25,6% KW (Gew.abn.)	3,3
2	2,2,3-Trimethylbutan	10 ccm; Ndschl. umkrist.; abgetrennt und in reinem KW stehenlassen	29,4% KW (Gew.abn.)	3,2
3	2,2,3,3-Tetramethylbutan	1,5 g	32,4% KW (Gew.abn.)	3,1
4a	2,2,4-Trimethylpentan	6 ccm; Ndschl. behandelt wie unter Nr. 2	26,8% KW (Gew.abn.)	4,1
4b	»	2 ccm	26,0%	4,3
5	2,2,3,5-Tetramethylhexan	3 ccm; wie unter Nr. 1	C 34,23; H 8,06	5,1
6	2,2,4,6,6-Pentamethylheptan	2,5 ccm	C 35,72; H 8,32	5,5
7	2,4,7-Trimethyloktan	2 ccm	C 32,74; H 7,79	6,3
8	2,5,9-Trimethyldekan	3 ccm	C 33,52; H 7,74	7,0
9	2,6,10-Trimethylundekan	2,5 ccm	C 34,10; H 7,98	7,2
10	2,6,9,11-Tetramethyldodekan	3 ccm; auf + 5° abgekühlt	C 34,55; H 7,78	7,9
11a	2,6,11,15-Tetramethylhexadekan	2 ccm; wie Nr. 1	C 34,34; H 7,87	10,1
11b	»	2 ccm; wie Nr. 1	C 34,03; H 7,84	10,4
12a	2,6,9,12,15-Pentamethylheptadekan	2 ccm	C 34,47; H 7,79	11,0
12b	»	2 ccm; wie Nr. 1	C 34,72; H 7,94	10,9
13	2,5-Dimethylhexan	4 ccm	23,5% KW (Gew.abn.)	4,9
14	2,7-Dimethyloktan	2 ccm	C 32,28; H 7,74	5,9
15	2,8-Dimethylnonan	3 ccm	C 33,45; H 7,79	5,9
16	2,9-Dimethyldekan	2 ccm	C 33,91; H 7,87	6,2
17a	2,2,4-Trimethylbuten	2 ccm	27,5% KW (Gew.abn.)	3,9
17b	»	6 ccm	27,2% KW	4,0
18a	2,2,4,6,6-Pentamethylhepten	1 ccm	C 36,43; H 8,03	5,3
18b	»	3,5 ccm	C 36,57; H 8,18	5,2
19	2,6,9-Trimethyldecen	2 ccm	C 32,75; H 7,61	6,9
20	2,6,9,11-Tetramethyldodecen	2 ccm	C 34,64; H 7,76	7,9

Addukte von aliphat. Halogeniden, Alkoholen, Ketonen, Säuren, Estern

Verf. Nr.	Komponente	20 ccm ges. methanol. Thioharnstofflösung vermischt mit	Gef.	Mol Thioharnstoff auf 1 Mol KW
21	Isopropyljodid	3 ccm	42,5% C ₃ H ₇ J (Gew.abn.)	3,0
22	tert. Butylchlorid	2 ccm; auf 0° abgekühlt	26,7% C ₄ H ₉ Cl (Gew.abn.)	3,3
23a	Isobutylchlorid	4 ccm; Ndschl. in C ₄ H ₉ Cl liegen lassen	24,1% C ₄ H ₉ Cl (Gew.abn.)	3,8
23b	»	10 ccm	25,4% (Gew.abn.)	3,6
24	Isobutylbromid	4 ccm	33,3% C ₄ H ₉ Br (Gew.abn.)	3,6
25	Dihydrocitronellylchlorid	4 ccm	C 30,45; H 7,28	6,0
26	2-Bromoktan	6 ccm	C 25,73; H 6,25	6,1
27	Pinakolinalkohol	10 ccm	C 32,67; H 7,49	3,0
28	Pinakolin	8 ccm	30,5% Pinakolin (Gew.abn.)	3,0
29	Pivalinsäure	10 g	Verbr. 168 mg KOH/1 g	3,0
30	Pivalinsäure-isobutylester	7 ccm	C 31,22; H 7,33	5,0
31	Pivalinsäure-isoamylester	5 ccm	C 30,79; H 7,11	5,9
32a	Pivalinsäure-dihydrocitronellylester	6 ccm	C 33,13; H 7,41	7,5
32b	»	3 ccm; wie Nr. 1	C 33,14; H 7,37	7,5
33	Pivalinsäure-citronellylester	4 ccm	C 32,55; H 7,25	8,0
34	Pivalinsäure-geranylester	6 ccm	C 32,42; H 7,07	8,1
35	Isovaleriansäure-isoamylester	8 ccm; wie Nr. 1	C 30,88; H 7,20	5,8
36	Isovaleriansäure-citronellylester	20 ccm	C 32,41; H 7,28	8,0

Addukte von Cyclohexan und Homologen, sowie von Cyclohexen und Cyclohexadien

Vers. Nr.	Komponente	20 ccm ges. methanol. Thioharnstofflösung vermischt mit	Gef.	Mol Thioharnstoff auf 1 Mol KW
37	Cyclohexan	3 ccm	C 33,96; H 7,57	3,1
38	Methyleyclohexan	4 ccm	C 33,09; H 7,53	3,5
39	Äthyleyclohexan	20 ccm; wie Nr. 1	25,4% KW (Gew.abn.)	4,3
40	n-Propyleyclohexan	3 ccm	C 33,93; H 7,65	4,7
41	n-Butyleyclohexan	2 ccm	C 34,20; H 7,68	5,1
42	n-Amyleyclohexan	20 ccm	C 33,51; H 7,64	6,0
43	n-Hexyleyclohexan	3 ccm	C 34,84; H 7,84	5,9
44	n-Heptyleyclohexan	3 ccm; wie Nr. 1	C 35,33; H 7,69	6,1
45	n-Oktyleyclohexan	2 ccm; wie Nr. 1	C 34,31; H 7,80	7,1
46	n-Nonyleyclohexan	2 ccm	C 34,31; H 7,73	7,7
47	n-Decyleyclohexan	2 ccm	C 33,87; H 7,62	8,4
48	n-Undecyleyclohexan	2 ccm; wie Nr. 1	C 33,91; H 7,76	8,9
49	n-Dodecyleyclohexan	1 ccm	C 34,87; H 7,76	8,8
50	n-Tridecyleyclohexan	2 ccm; wie Nr. 1	C 34,47; H 7,74	9,6
51	n-Tetradecyleyclohexan	2 ccm	C 34,41; H 7,51	10,1
52	1,2-Dimethyleyclohexan	2 ccm	C 35,44; H 8,08	3,8
53	1,4-Dimethyleyclohexan	6 ccm	25,0% KW (Gew.abn.)	4,4
54	Isopropyleyclohexan	4 ccm	27,2% KW (Gew.abn.)	4,3
55	tort. Butyleyclohexan	2 ccm	C 36,36; H 8,11	4,4
56	Isobutyleyclohexan	2 ccm	C 35,02; H 7,90	4,9
57a	p-Menthan	2 ccm	C 35,34; H 7,84	4,7
57b	»	4 ccm	C 35,33; H 7,98	4,7
58	Cyclohexon	4 ccm	C 34,60; H 7,33	3,0
59	Cyclohexadien-1,4	3 ccm	25,7% KW (Gew.abn.)	2,9

Addukte von ω, ω' -Dicyclohexyl-paraffinen, Benzolderivaten, 5- und 8-Ringen und Heterocyclen

158

Vers. Nr.	Komponente	20 ccm ges. methanol. Thioharnstofflösung vermisch mit	Gef.	Mol Thioharnstoff auf 1 Mol KW
60	Dicyclohexyl	2 ccm	C 36,66; H 7,65	5,2
61a	Dicyclohexylmethan	0,3 ccm	C 35,83; H 7,70	6,0
61b	»	5 ccm	C 35,76; H 7,87	6,0
62a	1,2-Dicyclohexyläthan	0,3 ccm	C 36,90; H 7,94	6,0
62b	»	4 ccm; wie Nr. 1	C 36,97; H 7,85	6,0
63a	1,3-Dicyclohexylpropan	0,2 ccm	C 37,72; H 7,94	6,1
63b	1,3-Dicyclohexylpropan	2 ccm	C 37,50; H 7,80	6,1
64	1,4-Dicyclohexylbutan	1 ccm	C 35,95; H 7,78	7,3
65	1,5-Dicyclohexylpentan	0,1 ccm	C 35,20; H 7,56	8,2
66	1,6-Dicyclohexylhexan	0,2 ccm	C 34,78; H 7,63	8,9
67	1,7-Dicyclohexylheptan	2 ccm	C 35,02; H 7,62	9,2
68	1,8-Dicyclohexyloktan	2 ccm	C 35,99; H 7,80	9,1
69	1,9-Dicyclohexylnonan	2 ccm; wie Nr. 1	C 35,91; H 7,91	9,6
70	1,3-Dimethyl-1,3-dicyclohexylpropan	3 ccm	C 36,63; H 7,84	7,4
<i>Benzolkohlenwasserstoffe</i>				
71	Isobutylbenzol	10 ccm	C 35,38; H 7,58	4,9
72	Cyclohexylbenzol	4 ccm	C 37,44; H 6,85	5,1
73	p-Dicyclohexylbenzol	warm gesättigt	C 38,15; H 6,94	7,2
<i>5- und 8-Ringe</i>				
74	Cyclopentan	4 ccm; wie Nr. 1	27,7% KW (Gew.abn.)	2,4
75	Cyclopenten	4 ccm; wie Nr. 1	28,8% KW (Gew.abn.)	2,2
76	Cyclopentanon	5 ccm Methanol + 20 ccm Cyclopentanon, warm mit Thioharnstoff gesättigt	29,8% (Gew.abn.) 27,9%	2,6 2,9
77	Cyclooktan	2 ccm; wie Nr. 1	32,1% KW (Gew.abn.)	3,1
78	Cyclooktatetraen	8 ccm	C 39,87; H 6,10	3,0
<i>Heterocyclen</i>				
79	2,2,4,4-Tetramethyltetrahydrofuran		28,7% (Gew.abn.)	4,2
80	4,4-Dimethyldioxan-1,3	4 ccm; Lösg. eindunsten lassen	C 31,20; H 6,95	3,1

Schlenk jr.

Addukte von Cyclohexanderivaten und Verbindungen mit kondensierten Ringen

Vers. Nr.	Komponente	20 ccm ges. methanol. Thioharnstofflösung vermischt mit	Gef.	Mol Thioharnstoff auf 1 Mol KW
<i>Cyclohexanderivate verschiedener Art</i>				
81	Cyclohexanol	10 ccm	C 32,83; H 7,50	3,0
82	Cyclohexanon	4 ccm; auf +5° abgekühlt	C 33,17; H 6,78	3,0
83	Cyclohexylchlorid	8 ccm	C 31,26; H 6,75	3,0
84	1,2-Dibromcyclohexan	4 ccm	C 23,12; H 4,87	2,9
85	Hexahydrobenzoesäure-methylester	20 ccm; auf 0° abgekühlt	C 29,58; H 6,58	5,1
86	Cyclohexyl-hexanol-5	6 ccm	C 34,01; H 7,75	6,0
87	Cyclohexyl-cyclohexanol-2	4 ccm	C 36,33; H 7,41	4,9
88	Cyclohexyl-cyclohexen-2	4 ccm	C 37,39; H 7,42	5,0
89	Cyclohexyliden-cyclohexanon	20 ccm; auf 0° abgekühlt	C 36,67; H 6,83	4,9
90	p-Dicyclohexyl-cyclohexan	heiß mit KW gesättigt	C 36,49; H 7,41	7,9
91	Dicyclohexylamin	4 ccm	C 33,80; H 7,41	6,0
92	Benzyl-cyclohexylamin	8 ccm	C 35,03; H 6,57	6,1
<i>Verbindungen mit kondensierten Ringen</i>				
93	Camphon	0,8 g	C 40,74; H 7,64	3,4
94	Dihydrocamphen	1,5 g	C 40,11; H 7,55	3,5
95	Dicyclopentadien	1 g	C 43,50; H 6,83	3,0
96	Tetrahydrodicyclopentadien	0,1 g	C 39,31; H 7,52	3,7
97	Hydrindan	2 ccm; wie Nr. 1	C 35,20; H 7,62	4,3
98	2-Methylnaphthalin	3 g	C 36,39; H 5,86	5,1
99	2,3-Dimethylnaphthalin	0,5 g	C 38,12; H 6,05	5,0
100	1,6-Dimethylnaphthalin	5 ccm	C 37,94; H 6,09	5,0
101	Dekalin	2 ccm	C 38,14; H 7,93	4,0
102	1-Methyldekalin	4 ccm	C 37,51; H 7,75	4,6
103	2-Methyldekalin	2 ccm	C 37,27; H 7,69	4,6
104	1,6-Dimethyldekalin	3 ccm	C 38,24; H 7,97	4,7
105	2-Äthyldekalin	0,5 ccm	C 37,02; H 7,56	5,1
106	2-Chlordekalin	2 ccm	C 33,78; H 7,00	4,5
107	Perhydrofluoren	2 ccm; wie Nr. 1	C 38,14; H 7,82	5,2
108	Perhydroanthracen	heiß mit KW gesättigt	C 39,39; H 7,79	5,2

Soweit die für die Additionsreaktionen verwendeten Verbindungen in der Literatur nicht oder nur unvollständig beschrieben sind, werden im folgenden der Herstellungsgang und die wichtigsten physikalischen Konstanten mitgeteilt. Die hochsiedenden Substanzen wurden stets i. V. destilliert. Die für Atmosphärendruck angegebenen Siedepunkte sind gesondert bestimmt worden; sie dürften auf $\pm 2^{\circ}$ genau sein.

Der Reinheitsgrad der dargestellten Substanzen entspricht dem präparativ üblichen. Ultra-reinheit und letztmögliche Genauigkeit der Konstanten, wie sie z. B. das Ziel der amerikanischen Arbeiten zur Synthese von KW gemäß API Research Project 45 ist, wurde nicht angestrebt.

2,5,8-Trimethylnonan, dargestellt über das Carbinol aus Isoamyl-magnesiumchlorid und Essigsäureäthylester durch Dehydratisierung und Hydrierung. Sdp. $190^{\circ}/760$; $69^{\circ}/10$; d_4^{20} 0,744; n_D^{20} 1,4192.

2,5,9-Trimethyldekan, analog aus Dihydrocitronellyl-magnesiumchlorid und Aceton. Sdp. $208^{\circ}/760$; $85^{\circ}/10$; d_4^{20} 0,758; n_D^{20} 1,4261.

2,8-Dimethyl-5-äthylnonan, analog aus Isoamyl-magnesiumchlorid und Propionsäuremethylester. Sdp. $206^{\circ}/760$; $84^{\circ}/10$; d_4^{20} 0,755; n_D^{20} 1,4250.

2,6,10-Trimethylundekan, analog aus Isobutyl-magnesiumchlorid und Citronellal. Sdp. $227^{\circ}/760$; $100^{\circ}/10$; d_4^{20} 0,763; n_D^{20} 1,4290.

2,4-Dimethyltridekan, analog aus Isopropyl-magnesiumchlorid und Methylonylacetalddehyd. Sdp. $248^{\circ}/760$; $118^{\circ}/10$; d_4^{20} 0,770; n_D^{20} 1,4312.

2,6-Dimethyl-9-äthylundekan, aus Dihydrocitronellyl-magnesiumchlorid und Diäthylketon. Sdp. $243^{\circ}/760$; $113^{\circ}/10$; d_4^{20} 0,773; n_D^{20} 1,4332.

2,6,9,11-Tetramethyldodekan, analog aus Dihydrocitronellyl-magnesiumchlorid und Methylisobutylketon. Sdp. $250^{\circ}/760$; $115^{\circ}/10$; d_4^{20} 0,769; n_D^{20} 1,4321.

2,6,9,12,16-Pentamethylheptadekan, analog aus Dihydrocitronellyl-magnesiumchlorid und Essigsäureäthylester. Sdp. $321^{\circ}/760$; $156^{\circ}/3$; d_4^{20} 0,793; n_D^{20} 1,4437.

n-Butylcyclohexan, aus Benzalacetone durch Hydrierung, Dehydratisierung und Hydrierung. Sdp. $178^{\circ}/760$; $59^{\circ}/10$; d_4^{20} 0,792; n_D^{20} 1,4412.

n-Amylcyclohexan, aus dem Carbinol aus n-Butyl-magnesiumchlorid und Benzaldehyd durch Dehydratisierung und Hydrierung. Sdp. $200^{\circ}/760$; $77^{\circ}/10$; d_4^{20} 0,804; n_D^{20} 1,4445.

n-Hexylcyclohexan, analog aus n-Amyl-magnesiumchlorid und Benzaldehyd. Sdp. $220^{\circ}/760$; $95^{\circ}/10$; d_4^{20} 0,806; n_D^{20} 1,4463.

n-Heptylcyclohexan, analog aus n-Heptyl-magnesiumchlorid und Cyclohexanon. Sdp. $237^{\circ}/760$; $109^{\circ}/10$; d_4^{20} 0,810; n_D^{20} 1,4486.

n-Oktylcyclohexan, analog aus n-Oktyl-magnesiumbromid und Cyclohexanon. Sdp. $255^{\circ}/760$; $124^{\circ}/10$; d_4^{20} 0,814; n_D^{20} 1,4507.

n-Nonylcyclohexan, analog aus n-Oktyl-magnesiumbromid und Benzaldehyd. Sdp. $272^{\circ}/760$; $138^{\circ}/10$; d_4^{20} 0,817; n_D^{20} 1,4522.

n-Decylcyclohexan, analog aus n-Decyl-magnesiumchlorid und Cyclohexanon. Sdp. $287^{\circ}/760$; $151^{\circ}/10$; d_4^{20} 0,819; n_D^{20} 1,4540.

n-Undecylcyclohexan, analog aus Undecyl-magnesiumchlorid und Cyclohexanon. Sdp. 301°/760; 151°/10; d_4^{20} 0,823; n_D^{20} 1,4550.

n-Dodecylcyclohexan, analog aus Dodecyl-magnesiumchlorid und Cyclohexanon. Sdp. 315°/760; 179°/10; d_4^{20} 0,825; n_D^{20} 1,4570.

n-Tridecylcyclohexan, analog aus Tridecyl-magnesiumchlorid und Cyclohexanon. Sdp. 327°/760; 161°/3; d_4^{20} 0,830; n_D^{20} 1,4595.

n-Tetradecylcyclohexan, analog aus Tetradecyl-magnesiumchlorid und Benzaldehyd. Sdp. 338°/760; 171°/3; d_4^{20} 0,833; n_D^{20} 1,4603.

1,3-Dicyclohexylpropan, aus 1,3-Diphenylpropanol-1 durch Dehydratisierung und Hydrierung. Sdp. 287°/760; 125°/3; d_4^{20} 0,870; n_D^{20} 1,4754.

1,4-Dicyclohexylbutan, durch Kondensation von β -Phenyläthylbromid mittels Natrium in Äther bei Zimmertemperatur und Hydrierung der Benzolringe. Sdp. 299°/760; 136°/3; d_4^{20} 0,870; n_D^{20} 1,4755.

1,5-Dicyclohexylpentan, aus Dibenzalacetone durch Hydrierung, Wasserabspaltung und Hydrierung. Sdp. 311°/760; 147°/3; d_4^{20} 0,872; n_D^{20} 1,4763.

1,6-Dicyclohexylhexan, durch Kondensation von γ -Phenylpropylbromid mittels Natrium in Äther bei Zimmertemperatur, und Hydrierung der Benzolringe. Sdp. 323°/760; 158°/3; d_4^{20} 0,870; n_D^{20} 1,4765.

1,7-Dicyclohexylheptan, aus Benzal-cinnamylidenacetone durch Hydrierung, Dehydratisierung und Hydrierung. Sdp. 333°/760; 167°/3; d_4^{20} 0,870; n_D^{20} 1,4760.

1,8-Dicyclohexyloktan, durch Reduktion von δ -Phenylbuttersäureäthylester zum δ -Phenylbutylalkohol, Überführung in das Chlorid, Kondensation desselben mittels Natrium in Äther bei Zimmertemperatur und Hydrierung der Benzolringe. Die Ausbeute bei der Wurtz'schen Synthese war im Gegensatz zu den vorausgehenden analogen Beispielen nur schlecht. Sdp. 341°/760; 174°/3; d_4^{20} 0,867; n_D^{20} 1,4755.

1,9-Dicyclohexylnonan, aus Dicinnamylidenacetone durch Hydrierung, Dehydratisierung und Hydrierung. Sdp. 350°/760 (extrapoliert, nicht gemessen); 182°/3; d_4^{20} 0,878; n_D^{20} 1,4768.

1,3-Dimethyl-1,3-dicyclohexylpropan, aus dem in guter Ausbeute erhältlichen Carbinol aus Hydratpropyl-magnesiumchlorid und Acetophenone durch Dehydratisierung und Hydrierung. Sdp. 135°/3; d_4^{20} 0,886; n_D^{20} 1,4829.

Pivalinsäure-isopropylester, aus Pivalinsäurechlorid und Isopropylalkohol. Sdp. 126°/760; d_4^{20} 0,831; n_D^{20} 1,3902.

Pivalinsäure-isobutylester, aus Pivalinsäure und Isobutylalkohol. Sdp. 151°/760; d_4^{20} 0,848; n_D^{20} 1,4012.

Pivalinsäure-isoamylester, aus Pivalinsäurechlorid und Isoamylalkohol. Sdp. 174°/760; d_4^{20} 0,846; n_D^{20} 1,4088.

Pivalinsäure-dihydrocitronellylester, aus Pivalinsäurechlorid und Dihydrocitronellol. Sdp. 251°/760, 100°/3; d_4^{20} 0,849; n_D^{20} 1,4298.

Pivalinsäure-citronellylester, aus Pivalinsäurechlorid und Citronellol. Sdp. 251°/760; 104°/3; d_4^{20} 0,863; n_D^{20} 1,4380.

Pivalinsäure-geranylester, aus Pivalinsäurechlorid und Geraniol. Sdp. 108°/3; d_4^{20} 0,912; n_D^{20} 1,4644.

Die in Rede stehenden Hydrierungen wurden mittels Raney-Nickel und zwar meist unter 250 at Wasserstoff bei 250° ausgeführt; nur bei der Reduktion des δ -Phenylbuttersäureesters zum Alkohol wurde ein Kupferchromit-Katalysator benützt. Die Dehydratisierung der Alkohole zu den betreffenden Olefinen geschah, soweit es sich um sekundäre Alkohole handelte, über Tonerde bei 300°. Für die als Zwischenprodukte genannten tertiären Alkohole bedurfte es zur Wasserabspaltung keines Katalysators, sie vollzog sich entweder bereits bei der Destillation oder gleichzeitig mit der Hydrierung im Autoklaven.

(Abgeschlossen am 30. Juli 1951)

PETER PRINGSHEIM und MARCEL VOGEL

Lumineszenz von Flüssigkeiten und festen Körpern

Wissenschaftliche Grundlage und praktische Anwendung

Berichtete und auf den neuesten Stand ergänzte deutsche Ausgabe

1951. Gr.-8°. 256 Seiten mit 73 Abbildungen. Ganzleinen DM 18,60

Die praktische Anwendung der Lumineszenz hat in den letzten 10 Jahren sehr an Bedeutung gewonnen, und zwar auf den verschiedensten Gebieten, wie Vitaminanalyse, Fernsehen, Beleuchtung bei Verdunkelung, Petroleumprospektierung. Das vorliegende Buch behandelt das Thema vor allem im Hinblick auf die Möglichkeiten in der Praxis, unter Besprechung der theoretischen Grundlagen und der Herstellungstechnik. Zahlreiche Abbildungen erläutern den Text.

Aus einer Besprechung der amerikanischen Originalausgabe:

„... Das vorliegende Buch ist das beste der bisher in englischer Sprache erschienenen einschlägigen Werke und dürfte für jeden Leser wertvoll sein... Es kann allen denen empfohlen werden, die eine gute Übersicht über dieses interessante Gebiet gewinnen wollen.“

(Review of Scientific Instruments, April 1944)

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTRASSE

Demnächst erscheint:

KURT G. WAGNER

Autoren-Namen als chemische Begriffe

Ein alphabetisches Nachschlagebuch

1951. 264 Seiten. Ganzleinen DM 14,80

Dieses Buch ist ein kurzes lexikalisches Werk für 1500 chemische Begriffe (Gesetze, Konstanten, Reaktionen, Substanzen, Geräte usw.), die nach Forschern und Erfindern benannt sind. Damit soll eine rasche Orientierungsmöglichkeit über solche chemische Begriffe gegeben werden, die sich von Autoren-Namen herleiten, deren Inhalt also nicht durch Überlegung erschlossen werden kann, sondern einfach gewußt werden muß, sofern man sich ihrer zu bedienen hat.

Nicht alle diese Begriffe können jedem Chemiker gleichermaßen gedächtnismäßig greifbar sein, zumal dann nicht, wenn sie Spezialgebieten angehören. Noch weniger wird der auf Grenzgebieten der Chemie Arbeitende, der Biologe, Mediziner, Pharmazeut, der Geologe, Geochemiker, Mineraloge, Metallurge usw. alle diese chemischen Begriffe stets gegenwärtig haben. Das Nachschlagen in der Literatur aber ist mühsam und zeitraubend. Hier nun will dies kleine Lexikon ein leichthandliches Hilfsmittel für den täglichen Gebrauch sein.

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTRASSE

Soeben erschien:

ALWIN MITTASCH

Geschichte der Ammoniaksynthese

1951. 196 Seiten gr.-8° mit 12 Bildtafeln
und 4 Abbildungen im Text. Ganzleinen DM 13.20

Ein halbes Jahrhundert erlebter Geschichte der Chemie

ist in diesem Buch des bekannten Forschers auf dem Gebiete der Ammoniaksynthese, A. MITTASCH, dargelegt. Die Entwicklung vom ersten Erfassen der chemischen Zusammensetzung des Ammoniaks durch J. Priestley bis zur großindustriellen Auswertung dieser epochemachenden Erfindung wird mit wissenschaftlicher Gründlichkeit aufgezeigt.

Die Darstellung berücksichtigt sowohl die wissenschaftlich-chemische als auch die technische Seite der Ammoniaksynthese mit ihren vielfältigen Anforderungen an Material und Apparat.

Für den Chemiker, der dem Werdegang der Stickstoff-Frage nachgehen will, wird dieses Werk als lückenlose geschichtliche Darstellung speziell der Ammoniaksynthese unentbehrlich sein. Zahlreiche bekannte Forscherpersönlichkeiten begegnen dem Leser (das Personenverzeichnis umfaßt 373 Namen).

Das dankenswerte Entgegenkommen der BASF ermöglichte es, auch eine Niederschrift aus dem Jahre 1920, der Entstehungszeit der jungen Industrie des synthetischen Ammoniaks, erstmalig der Fachwelt zu übermitteln.

Ausführlicher Prospekt auf Wunsch

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM / BERGSTRASSE

Wichtige Nachdrucke

ausländischer wissenschaftlicher Zeitschriften

hergestellt durch

JOHNSON REPRINT CORPORATION, NEW YORK

Journal of the American Chemical Society

Vols. 1—25 (Proceedings 2 Vols., Journal Vols. 1—25,
1879—1903; General Index to Vols. 1—20).

Ganzleinen DM 2250.—

Kartoniert DM 1875.—

Einzelbände, kartoniert je DM 75.—

Chemical Reviews

Vols. 1—25, 1924—1939.

Ganzleinen DM 1875.—

Vols. 26—41, 1940—1947.

Ganzleinen DM 1300.—

Einzelbände, kartoniert je DM 75.—

Journal of Organic Chemistry

Vols. 1—12, 1936—1947.

Kartoniert DM 900.—

Einzelbände, kartoniert je DM 75.—

Journal of Physical Chemistry

Vols. 37—52, 1933—1948.

Kartoniert DM 1925.—

Einzelbände, kartoniert je DM 125.—

(Die Bände 40—52 wurden in einem leicht
verkleinerten Format nachgedruckt)

Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas

Vols. 1—38, 1882—1919.

Kartoniert DM 2850.—

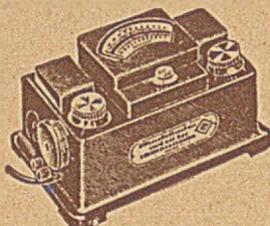
Einzelbände, kartoniert je DM 75.—

Zu beziehen durch:

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM / BERGSTRASSE

Abteilung Sortiment und Antiquariat

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

Demnächst erscheint:

HERMANN STETTER

Enzymatische Analyse

1951. Gr. 8°. 210 Seiten mit 8 Abbildungen. Ganzleinen etwa DM 17.50

Zum ersten Male wird in diesem Buche eine zusammenfassende Darstellung über das Gebiet der enzymatischen Analyse gegeben. Mit den Fortschritten der Fermentchemie hat die enzymatische Analyse für die Untersuchung von Naturstoffen eine ständig wachsende Bedeutung erlangt. Wir verfügen heute über eine außerordentlich große Anzahl von enzymatischen Analysemethoden, die bei der Analyse von Naturstoffen wertvolle Dienste leisten. Die in- und ausländische Literatur über dieses Gebiet wurde weitgehend erfaßt, und zwar bis zum 1. 1. 1950.

Die Bedeutung des Buches wird wesentlich dadurch erhöht, daß einige der wichtigsten Analysemethoden in ihrer Ausführungsform wiedergegeben sind und ein eigenes Kapitel über die Herstellung wichtiger, in der enzymatischen Analyse benutzter Fermentpräparate mit aufgenommen wurde.

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Soeben erschien:

Katalog Nr. 4 Chemie.

Bücher und Zeitschriften aus dem Gebiete der Angewandten Chemie. Ca. 1100 Nrn.

In Vorbereitung:

Katalog Nr. 5 Chemie.

Bücher und Zeitschriften aus dem Gebiete der Reinen Chemie Ca. 1000 Nrn.

Kostenlose Zusendung auf Verlangen.

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM/BERGSTRASSE

Abt. Sortiment und Antiquariat