



JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON
HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 568 · HEFT 1

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Inhalt

W. Flaig, Einige neue Umwandlungen des Crotonaldehyds. (Mit 2 Figuren im Text)	1
Franz Wille und Ludwig Saffer (mitbearbeitet von Wilhelm Weißkopf), Zur Kenntnis des Propargylaldehyds I. Darstellung, Polymerisation und Reaktion mit Aminen. (Mit 2 Figuren im Text)	34
Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann und Magdalene Bohlmann, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, VI. Darstellung der Vitamin A-Säure und einer isomeren C ₂₀ -Säure. (Mit 1 Figur im Text) 47	
Hans Herloff Inhoffen, Georg Stoeck, Georg Kölling und Ursula Stoeck, Untersuchungen an Steroiden, XXX. Zur Umwandlung von Steroiden mit <i>cis</i> -Verknüpfung der Ringe A und B in die isomeren <i>trans</i> -Verbindungen und über das Verhalten von Enol-Estern und -äthern bei der Hydrierung	52
Hans Fernholz, Über die Umlagerung des Colchicins mit Natriumalkoholat und die Struktur des Ringes C	63
Heinrich Jensch, Die Bedeutung von Kern-Methylgruppen in einigen chemotherapeutisch wirksamen Verbindungen der 4-Amino-chinolin-Reihe	73

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 „Methylnaphthylketon“.

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

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

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

Die Redaktion

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

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten.

Einzelheft DM 6.50.

Copyright 1950 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

Ausgegeben am 20. April 1950



JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

568. Band

Einige neue Umwandlungen des Crotonaldehyds

Von *W. Flaig*¹⁾

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Halle und dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Kohlenforschung, Mülheim-Ruhr)²⁾

(Mit 2 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 28. Oktober 1949)

Die vorliegende Arbeit ist aus dem Wunsch heraus entstanden, unsere Kenntnis der Abkömmlinge des 1-Oxybutadiens, der Enolform des Crotonaldehyds, zu erweitern. Auf diesem Gebiet ist von anderen Autoren schon Vorarbeit geleistet worden.

Die Alexander-Wacker-Ges. weist in einem Patent darauf hin, daß sich 1-Acetoxybutadien leicht beim Kochen von Crotonaldehyd mit Acetanhydrid und Natriumacetat bildet³⁾. Wichterle⁴⁾ und später G. Meier⁵⁾ haben 1-Alkoxybutadiene beschrieben, W. Langenbeck, Gödde, Weschky und Schaller⁶⁾ Derivate des 1-Aminobutadiens. Das Gebiet wird in diesen Veröffentlichungen nur lückenhaft behandelt⁷⁾,

¹⁾ Auszug aus der Habilitationsschrift von W. Flaig, Halle (Saale), 1944. Die Arbeit war in wesentlichen Punkten schon Ende 1942 abgeschlossen. — Diese sind in den (geheimen) Berichten des Reichsamts für Wirtschaftsausbau 1942, 1073—1108, niedergelegt. Hiervon ist bereits ein ausführliches Referat in die Chemical Abstracts, 1947, 6189g übergegangen. Einige Einzelheiten aus vorliegender Arbeit sind auch in den von K. Alder verfaßten FIAT-Bericht über Dien-Synthese übergegangen (FIAT-Review, Preparative Org. Chem., Teil II, S. 133—136 [1948]).

²⁾ Aus dessen Außenstelle in Halle (Saale), die 1943—1945 bestand. Herrn Professor Dr. Karl Ziegler, dem Direktor des Kaiser-Wilhelm-Institutes für Kohlenforschung, Mülheim-Ruhr, möchte ich an dieser Stelle für die großzügige Unterstützung der Arbeit meinen besten Dank aussprechen.

³⁾ E. P. 493 196. — C. 1939 I, 796.

⁴⁾ Coll. Trav. chim. Tschéc. 10, 497 (1938); C. 1939 II, 1467; Böhmen-Mähren P. 3189—38 V. 1. 39b.

⁵⁾ B. 77, 108 (1944).

⁶⁾ B. 75, 232 (1942). — Dort auch einige weitere hierher gehörende Literatur.

⁷⁾ Besser ist unsere Kenntnis der 2 Derivate des 2-Oxybutadiens. Die einschlägige Literatur findet sich in einer Arbeit von H. Fiesselmann, B. 75, 881 (1942), zitiert.

es schien mir aber eine ausführlichere Bearbeitung zu verdienen. Mein Interesse wandte sich dabei zunächst den 1-Alkoxybutadienen, den Enoläthern des Crotonaldehyds⁸⁾ zu.

Wichterle⁴⁾ erhielt diese Verbindungen durch Erhitzen der β -Chlorbutyracetale, der lange bekannten Einwirkungsprodukte von Alkoholen und Salzsäure auf Crotonaldehyd, mit Kaliumhydroxyd. Nach der älteren Literatur⁹⁾ sollen hierbei ausschließlich Acetale des Crotonaldehyds entstehen. Wichterle beobachtete, daß bei künstlich verlängerter Einwirkung des Kalis unter Benutzung einer Kolonne ein gewisser Teil des Acetals Alkohol verliert, so daß ein Vorlauf von Alkohol und Crotonaldehyd-enoläther abdestilliert. Der Erfolg dieser Operation ist aber nach des Autors eigenen Angaben wechselnd. Bald ist das Reaktionsprodukt — wie früher allein bekannt — fast ausschließlich Crotonaldehydacetal, bald bilden sich unter praktisch gleichen Bedingungen ansehnlichere Anteile der 1-Alkoxybutadiene. Wichterle vermutet noch unerkannte katalytische Einflüsse. In den besten Versuchen scheinen die Ausbeuten an 1-Äthoxybutadien etwa 40% betragen zu haben. Beim 1-Propoxybutadien sind gegen 15% erreicht worden, beim 1-Butoxybutadien bei wieder stark wechselnden Ausbeuten bestenfalls 30%.

Die Nachprüfung der Wichterleschen Angabe zeigte, daß eine einigermaßen befriedigende Darstellung der 1-Alkoxybutadiene in dieser Weise nicht möglich ist, was auch mit Erfahrungen Rappens¹⁰⁾ übereinstimmt. Dieser hat Crotonenoläther auf dem Wege der Alkoholabspaltung aus den Acetalen überhaupt nicht erhalten, und zwar — wie er meint — deshalb nicht, weil die Äther zu rasch polymerisieren.

Darstellung der 1-Alkoxybutadiene

1-Alkoxybutadiene bilden sich jedoch, wie ich fand, leicht und glatt, wenn man die Dämpfe der Acetale im Vakuum an geeigneten und genügend hoch erhitzten Kontaktsubstanzen vorbeiführt. So entstand 1-Äthoxybutadien bei 350° an primärem Natriumphosphat mit 84% der theoretischen Ausbeute. Andere geeignete Katalysatoren sind unten genannt. Bei Atmosphärendruck versagen auch die besten Kontakte.

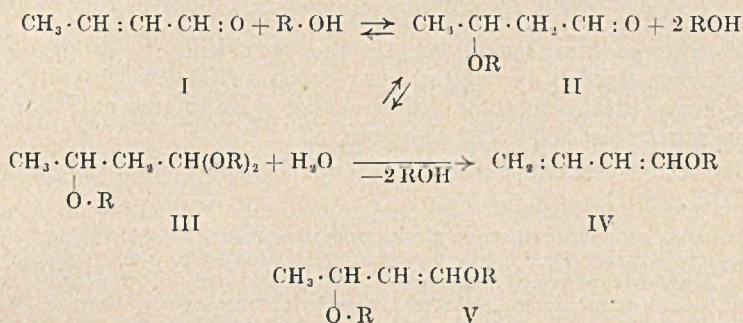
Der Anwendung von Vakuum ist unzweifelhaft die ausreichende Verdünnung mit einem Trägergas äquivalent. Dieses Kunstgriffs hat sich G. Meier⁵⁾, dessen Arbeit erst nach Abschluß meiner Versuche erschienen ist, bedient. Sein Verdünnungsgrad entspricht einem Vakuum von etwa 20 mm Hg.

⁸⁾ Ganz neuerdings hat A. Treibs (Ang. Chem. [A] 60, 289 [1948]) über die Darstellung der 1-Alkoxybutadiene aus Vinylacetylen berichtet. Auch diese Arbeit geht auf Versuche aus der Zeit vor 1943 zurück (vgl. deren Anm. 1)).

⁹⁾ Wohl, B. 35, 1905 (1902).

¹⁰⁾ Journ. prakt. Chem. (2) 157, 177 (1941).

Da Crotonaldehydacetale als Ausgangsstoffe immer noch gewisse Unbequemlichkeiten boten, suchte ich mein Ziel durch zweimalige Alkoholabspaltung (III → IV) aus 1,1,3-Trialkoxybutanen (III) zu erreichen. Diese Verbindungen — Acetale der β -Alkoxybutyraldehyde (II) — bilden sich bei der Behandlung von Crotonaldehyd mit Alkoholen bei Gegenwart von Mineralsäuren, worüber, gleichfalls nach Abschluß der vorliegenden Arbeit, der schon genannte G. Meier¹¹⁾ bereits berichtet hat:



Die Mehrzahl meiner Versuche wurde mit 1,1,3-Triäthoxybutan (III, $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$) angestellt. Die Verbindung verliert an dem oben schon genannten Phosphatkontakt bei 350° recht glatt 2 Moleküle Alkohol, bildet dabei 1-Äthoxybutadien (IV, $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$) und ist dem Crotonaldehyd-diäthylacetal als Ausgangsmaterial vorzuziehen.

Damit wird 1-Äthoxybutadien nunmehr ganz analog dem 2-Äthoxybutadien zugänglich, das Dykstra¹²⁾ aus dem 1,3,3-Triäthoxybutan hergestellt hat.

Außer dem primären Natriumphosphat sind noch viele andere Kontaktsubstanzen brauchbar. Versucht man, die Kontakte nach bestimmten gemeinsamen Eigenschaften zusammenzufassen, so lassen sich beim bisher erreichten Stand meiner Versuche zwei Gruppen von Kontakten unterscheiden: Solche von „schwach saurem“ Charakter und solche, die ohne spezielle chemische Reaktionsfähigkeit als allgemein oberflächenaktiv bezeichnet werden müssen.

Geeignete „schwach saure“ Kontakte sind z. B., nach steigender Wirksamkeit geordnet, Aluminiumsulfat, Bortrioxyd, Magnesiumsulfat, Borphosphat ($3\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{P}_2\text{O}_5$), primäres Natriumphosphat, Silicagel, sek. Magnesium- und Aluminiumphosphat (beide mit Wasserglas gekörnt). Wirksame oberflächenaktive Substanzen sind Frankonit, Fullererde, aktive Tonerde (nach Brockmann), A-Kohle.

¹¹⁾ B. 76, 1016 (1943).

¹²⁾ Am. Soc. 56, 1169 (1934).

Meine Einteilung schließt eine gewisse Willkür in sich insofern, als z. B. Silicagel ebensogut in die zweite Gruppe eingereiht werden könnte und man außerdem über den „sauren Charakter“ einiger Vertreter der ersten Gruppe in Zweifel sein kann. Sicherlich wird es noch viel mehr brauchbare Kontakte für diese Alkoholabspaltung geben, und es ist sehr wohl möglich, daß mit fortschreitender Kenntnis solcher Stoffe die oben angeführten Merkmale überhaupt gegenstandslos werden. G. Meier hat in der oben zuerst zitierten Arbeit einen Bariumoxyd-Kieselsäure-Kontakt angegeben, den man eher als basisch bezeichnen könnte.

Die Temperaturoptima liegen für die verschiedenen Katalysatoren verschieden. Bei den niedrigsten Temperaturen (200—250°) wirkten bisher Silicagel und Aktivkohle, bei den anderen Kontakten muß man das Temperaturgebiet 250—350° einhalten.

Die besten erreichten Ausbeuten liegen bei 80%, die schlechtesten bei 30%.

Den eben genannten überhaupt wirksamen Substanzen steht eine große Zahl völlig unwirksamer Produkte gegenüber, z. B. Zinkwolle, Kupferfolie, Eisen-späne, Kupfer-Kupferoxyd-Wasserglas, Calciumoxyd und -chlorid, Quarzkörner (nach Dennstedt), Quarzwolle, Asbest, Bimsstein, Tonscherben, Glaswolle, Koks-körner. Bei allen diesen Substanzen geht das Triäthoxybutan bei 350°, in einzelnen Fällen sogar bei 450° völlig unverändert durch. Die Versuche mit diesen Kontakten wurden mit Rücksicht auf diesbezügliche Angaben in der oben zitierten Wichterleschen Patentschrift angestellt. Wichterles Erfahrungen konnten bei meinen — allerdings nicht genau mit den Wichterleschen identischen — Versuchen nicht bestätigt werden. Auch viele andere Angaben dieser Schrift halten einer Nachprüfung nicht stand, worauf hier im einzelnen nicht eingegangen werden soll.

Als Nebenprodukte entstanden in meinen Versuchen bei verminderter Aktivität der Kontakte gelegentlich Crotonaldehydacetale, wobei nur 1 Mol Alkohol abgespalten wird. Unter anderen Bedingungen — Kochen der Trialkoxybutane mit aktivierter Tonerde — fand eine partielle Alkoholabspaltung in anderer Richtung statt, indem sich (III→V) 1,3-Dialkoxabutene-(1), Enoläther (V) der 3-Alkoxybutyraldehyde (II) bildeten. Die Verhältnisse liegen demnach ähnlich wie sie Dykstra¹²⁾ beim 1,3,3-Triäthoxybutan auffand.

Umwandlungen der Alkoxybutadiene über Bromierungsprodukte

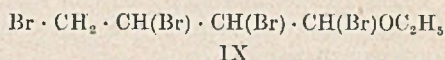
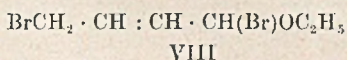
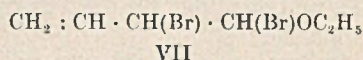
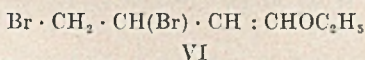
Einige Reaktionen der Alkoxybutadiene hat bereits Wichterle flüchtig überprüft. Er fand, daß die Substanzen sich beim Stehen, vor allem in der Wärme, zu kautschukartigen Massen polymerisieren, er stellte ihre Kupplungsfähigkeit gegenüber Diazverbindungen fest und führte eine Reihe von Dien-Synthesen durch, auf die noch zurückzukommen sein wird.

Mir schien zunächst das Verhalten des 1-Äthoxybutadiens gegen Brom einiges Interesse zu bieten: Bromiert man nicht zu verdünnten Lösungen der Substanzen bei nicht zu tiefen Temperaturen, so tritt binnen kurzem eine stürmische Spontanreaktion unter Schwarzwerden und völliger Verharzung ein. Das findet auch mit Brom im Unterschub statt.

Bromiert man konzentrierten Crotonaldehyd-enoläther bei -80° , so tritt die gleiche Erscheinung kurze Zeit nach dem Herausnehmen aus der Kühlung ein, auch wenn zunächst nur mit ganz wenig Brom versetzt wurde. Diese Erscheinungen stehen sicherlich im Zusammenhang damit, daß, wie ich feststellen konnte, 1-Alkoxybutadiene (vielleicht auch Vinyläther?) ganz allgemein von Substanzen vom Typ des Monochlor-methyläthers — $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$ — rasch und vollständig polymerisiert werden. Das Bromadditionsprodukt, etwa von der Formel VII, enthält Brom in der gleichen Bindung wie im Halogen-methyläther, womit die Erscheinung erklärt wäre.¹³⁾

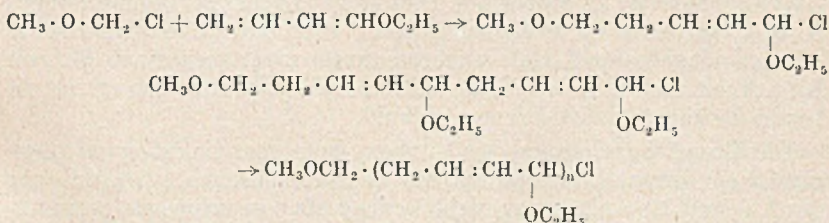
Anders werden die Erscheinungen bei vorsichtiger Bromierung in ätherischer Lösung bei -80° . Man kann hier deutlich die beiden möglichen Reaktionsstufen unterscheiden. Die erste, das Dibromid, ist bei tiefer Temperatur kristallin nachgewiesen. Die zweite, das Tetrabromid IX ist auch bei Zimmertemperatur fest, zersetzt sich allerdings durch Feuchtigkeit sehr leicht.

Für die Struktur des Dibromids kommen die 3 Formeln VI—VIII



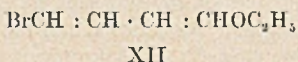
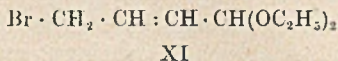
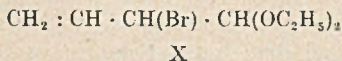
in Betracht. VIII ist wohl die wahrscheinlichste. Ihr entsprechen gewisse unten zu erläuternde Reaktionen. Infolge der möglichen Allylverschiebung ist es natürlich schwer, sichere Schlüsse aus dem Ablauf von Umwandlungsreaktionen zu ziehen.

¹³⁾ Die polymerisierende Wirkung selbst erklärt sich vielleicht nach folgendem Schema:



deren einzelne Phasen der von F. Straus und W. Thiel (A. 525, 151 [1936]) ausführlich beschriebenen Reaktion entsprechen würden.

Behandelt man die ätherische Lösung des Dibromids mit 1 Äquivalent Natriumalkoholat, so verliert es rasch ein Atom Brom, was auf Formel VII oder VIII hindeutet. Für das Reaktionsprodukt kommen die Formeln X und XI in Betracht,



die zueinander im Verhältnis der Allyltautomerie stehen. XI sollte begünstigt sein. Darauf deuten auch weiter unten beschriebene Umsetzungen dieses Bromacetals hin. Beim Destillieren über Kaliumcarbonat i. V. verliert diese Verbindung ziemlich leicht ein Molekül Alkohol. Diese Zersetzung tritt demnach viel leichter ein als die analoge Bildung des 1-Äthoxybutadiens selbst aus Crotonaldehyd-acetal. Das Ergebnis ist ein Bromäthoxy-butadien, das bei starker Abkühlung erstarrt und dann bei -4° wieder schmilzt und danach einheitlich zu sein scheint. Mit salzsauerm p-Nitrophenylhydrazin geschüttelt, liefert es unter Abspaltung der Äthoxygruppe ein kristallisiertes Nitrophenylhydrazon (Schmp. $107-108^\circ$), das vom analogen Derivat des α -Brom-crotonaldehyds verschieden ist. Das Bromäthoxy-butadien hat hiernach wohl die Formel XII, und das führt für die Vorstufe, das Brom-crotonaldehyd-acetal, zu Formel XI.

Das Tetrabromid IX gibt mit Alkoholat ein Tribrom-butyrinaldehyd-acetal, dessen mögliche weiteren Umwandlungen bisher nicht näher untersucht wurden.

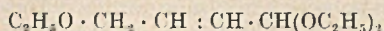
Arbeitet man bei diesen Bromierungen ursprünglich in Alkohol statt in Äther als Lösungsmittel, so sind die Reaktionsprodukte andere, weil allem Anschein nach der Alkohol mitreagiert. Es findet, zum mindesten teilweise, auch Anlagerung von Alkylhypobromit statt.

Um auch diesen Reaktionsverlauf genauer kennenzulernen, war es zweckmäßig, von vornherein auf die ausschließliche Anlagerung von Alkylhypobromit hinzuarbeiten. Dies ist nach neueren Untersuchungen A. A. Petrows¹⁴⁾ am Butadien möglich, wenn man Alkoxybutadien in Alkohol mit gewissen N-Halogenverbindungen zusammenbringt. Petrow hat vornehmlich mit Benzolsulfo-dibromamid gearbeitet, ich erhielt die besten Resultate mit N-Bromsuccinimid.

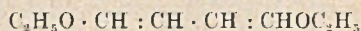
Die Bromäthoxylierung des 1-Äthoxy-butadiens liefert erwartungsgemäß ein Brom-diäthoxybuten, für das grundsätzlich bei Beachtung der 1,2- und 1,4-Anlagerung nicht weniger als 6 verschiedene Strukturformeln in Frage kommen, die hier nicht alle angeführt werden sollen,

¹⁴⁾ C. 1939 I, 1957, Orig. russisch.

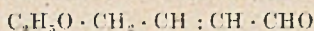
weil es sich ganz offensichtlich wieder um das oben schon erwähnte γ -Bromcrotonaldehyd-diäthylacetal XI handelt. Alkoholische Kalilauge ersetzt das Brom gegen Äthoxyl und das entstehende Triäthoxybuten kann in verschiedener Weise in Furan oder auch Pyrrol übergeführt werden, es dürfte demnach die Formel XIII des γ -Äthoxy-crotonaldehydacetals haben.



XIII



XIV



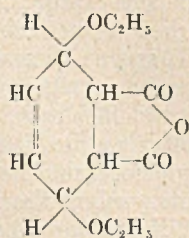
XIIIa

Furan bildet sich beim Erhitzen des Triäthoxybutens mit Wasser im Bombenrohr oder beim Kochen mit verd. Salzsäure. Gibt man nach dem Erwärmen mit verd. Salzsäure noch Eisessig und Ammoniak zu, so entsteht Pyrrol.

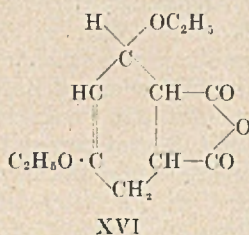
Das Triäthoxybuten geht weiter an Silicagel bei 250° i. V. in ein Diäthoxybutadien über, das nach Lage der Dinge nur das 1,4-Derivat (XIV) sein kann. Obwohl die Reaktion bisher nur im kleinen Maßstab durchgeführt werden konnte, war ein Konstitutionsbeweis durch folgende Reaktionen möglich:

1. Das Diäthoxybutadien gibt, mit verd. Salzsäure erhitzt, Furan.

2. Die Verbindung liefert, in geeigneter Weise (vgl. weiter unten) mit Maleinsäureanhydrid behandelt, glatt ein wohl kristallisierendes Additionsprodukt, dessen Zusammensetzung auf die Formel XV stimmt. Dieses Produkt geht bei der Destillation glatt unter Verlust zweier Moleküle Alkohol in Phthalsäureanhydrid über. Das stellt die angenommene Konstitution des Diäthoxybutadiens wohl endgültig sicher, denn alle



XV



XVI

etwa denkbaren isomeren Formeln müßten wenigstens eine Äthoxylgruppe an einem mittelständigen Kohlenstoffatom des Butadiens tragen, womit für das Produkt der Dien-Synthese etwa Formel XVI in Frage käme, mit der die Leichtigkeit der Bildung von Phthalsäureanhydrid nicht in Einklang stehen würde.

Das 1,4-Diäthoxy-butadien wäre ein Dienoläther des Succindialdehyds, dessen ausführliche Untersuchung geplant ist. Eine glatte Verseifung zu diesem Aldehyd war indes bisher nicht möglich, weil das Molekül sich offenbar nach Abspaltung der ersten Äthoxylgruppe zunächst zum γ -Äthoxy-crotonaldehyd (XIIIa) stabilisiert und dieser dann erst unter energischen Bedingungen, die gleich zum Furan führen, weiter reagiert. Jedenfalls gibt das 1,4-Diäthoxy-butadien mit salzsaurem Nitrophenylhydrazin das Nitrophenylhydrazon des γ -Äthoxy-crotonaldehyds, das in gleicher Weise auch aus dem Triäthoxybuten (XIII) erhalten werden kann.

Es sei im übrigen noch erwähnt, daß die gleichen Umwandlungsprodukte auch aus dem Bromdiäthoxy-buten erhalten werden können, das über das Anlagerungsprodukt von Brom an 1-Äthoxy-butadien in Äther zugänglich ist.

Polymerisation der 1-Alkoxybutadiene

Über die Polymerisationsfähigkeit des 1-Acetoxybutadiens hat Rappen¹⁰⁾ schon berichtet. Er fand, daß die Substanz bereits bei Zimmertemperatur in kautschukartige Massen übergeht. Bei höherer Temperatur soll allerdings die Polymerisation von einer Essigsäure-abspaltung begleitet sein.

Über die Polymerisationsfähigkeit des 1-Äthoxybutadiens gibt Wichterle⁴⁾ nur kurz an, daß dieser Stoff sich beim Stehen gleichfalls zu kautschuk-ähnlichen, mehr oder minder zähen Massen polymerisiert.

Nach meinen Erfahrungen ist die Neigung der 1-Alkoxybutadiene zur Polymerisation nicht sehr groß, was mit der allgemeinen Regel übereinstimmt, daß Substituenten in 2-Stellung Butadiene stärker aktivieren als solche in 1-Stellung.

Reine 1-Alkoxybutadiene polymerisieren sich unter Luftausschluß erst nach Monaten. Auch bei 100—150° ist die Polymerisation nur langsam, und es bilden sich erhebliche Anteile flüssiger Dimerer.

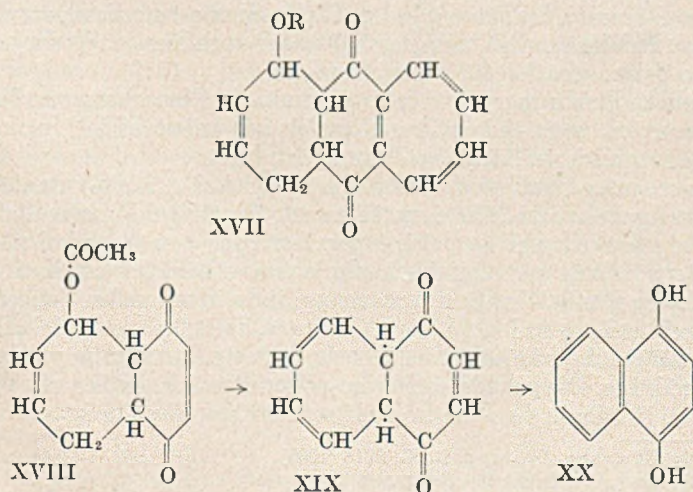
Bei Luftzutritt oder auf Zusatz von Peroxyden tritt Polymerisation zu höher molekularen Produkten ein, die meist farblos sind, aber, insbesondere mit Benzoylperoxyd, auch gelblich werden können. Gegen Kontakte wie Mineralsäure, Chlorzink, Acetylchlorid sind die Substanzen sehr empfindlich. Es treten lebhaftere Spontan-polymerisationen, meist von Verfärbungen begleitet, ein. Auf die Wirkung von α -halogeniertem Äther wurde schon verwiesen.

Das Verhalten der 1-Alkoxybutadiene bei der Mischpolymerisation soll noch geprüft werden. Bisher lagen hier lediglich Beobachtungen Wichterles⁴⁾ vor, nach denen Maleinsäureanhydrid mit 1-Alkoxybutadienen in lebhafter Reaktion Heteropolymerisation gibt, was Rappen¹⁰⁾ auch für das 1-Acetoxy-butadien konstatiert hat. Auf diese Prozesse wird weiter unten noch ausführlich eingegangen.

Reaktionen von Abkömmlingen des Enol-crotonaldehyds mit dienophilen Komponenten

Über das Verhalten der Abkömmlinge des Enol-Crotonaldehyds gegenüber dienophilen Stoffen lagen bereits etwas ausführlichere Beobachtungen vor. Wichterle⁴⁾ hat Alkoxybutadiene in normaler Weise mit Acrolein und Crotonaldehyd zusammengelagert, Langenbeck⁶⁾ in grundsätzlich gleicher Weise 1-Dialkylamino-butadien mit Acrolein und Chinonen. Dialkylamino-butadiene traten weiter unzweifelhaft als Zwischenprodukte auch bei Reaktionen auf, die in einem Patent¹⁵⁾ neueren Datums beschrieben und als unmittelbare Dien-Synthesen zwischen Chinonen und Enol-croton-aldehyd gedeutet werden könnten. Ich habe zunächst das Beobachtungsmaterial etwas ergänzt: Auch 1-Alkoxybutadiene reagieren mit Chinonen, z. B. α -Naphthochinon, wobei zwar als Endprodukte wie bei Langenbeck und wie in dem Patent Anthrachinon entsteht, mit dem Unterschied jedoch, daß unschwer das erste Additionsprodukt (XVII, R = C₂H₅) zu fassen ist, das dann nach Dehydrierung und Alkoholabspaltung Anthrachinon liefert. Analog verläuft die Reaktion mit 1-Acetoxy-butadien. Das erste Additionsprodukt ist XVII, R = COCH₃. Kocht man dieses mit Essigsäureanhydrid bei Gegenwart von etwas Natriumacetat, so tritt zunächst ohne Dehydrierung nur 1 Mol Essigsäure aus, und es bildet sich Anthrahydrochinon-monoacetat.

p-Benzochinon als Reaktionskomponente wurde gegenüber dem 1-Acetoxy-butadien erprobt: Mischt man in Eisessig die beiden Stoffe in äquivalenten Mengen zusammen, so fällt nach kurzer Zeit das normale Additionsprodukt (XVIII) aus,



¹⁵⁾ D.R.P. 715 201; C. 1942 I, 1811.

das dann beim Kochen mit Natronlauge oder mit Essigsäureanhydrid — Natriumacetat Essigsäure abspaltet und gemäß XVIII→XIX→XX (über Zwischenformen mit anderer Lage der Doppelbindungen) Naphthohydrochinon (XX) bzw. dessen Diacetat liefert. Ganz anders verläuft der Prozeß, wenn Natriumacetat — auch in Spuren — schon beim Zusammenkommen von Chinon und Enolacetat vorhanden ist. Das Salz katalysiert die Abspaltung von Essigsäure aus XVIII ungemein stark. Es entsteht Naphthohydrochinon bereits, während noch unverändertes Benzochinon in der Lösung vorhanden ist. Naphthohydrochinon wird dann durch Benzochinon zu 1,4-Naphthochinon dehydriert, Naphthochinon aber reagiert mit Enolacetat weiter unter Bildung von Anthrachinon. Die auch in dieser Phase nochmals nötige Dehydrierung besorgt wieder das Benzochinon, das sich am Schluß des Versuches in Form von Hydrochinon-diacetat vorfindet.

Handelte es sich in diesen Versuchen lediglich um Sicherstellung von Analogien zu bekannten Reaktionstypen, so führte das ausführlichere Studium der Reaktion zwischen 1-Alkoxy- bzw. Acetoxybutadien und Maleinsäureanhydrid zu neuen, und wie mir scheint, methodisch und theoretisch weiterführenden Erkenntnissen.

Die — oben schon flüchtig erwähnte — Einwirkung von Maleinsäureanhydrid auf Abkömmlinge des Enol-crotonaldehyds ist von Wichterle⁴⁾ (Enoläther), Rappen¹⁰⁾ (Enolacetat) und Langenbeck⁶⁾ (Dialkylamino-butadien) beschrieben worden. Alle Autoren stimmen darin überein, daß die im übrigen lebhaften Reaktionen keine normale hexacyclischen Additionsprodukte liefern. Vielmehr findet unter Verharzung Hetero-polymerisation¹⁶⁾ statt. Langenbeck spricht allerdings nur von einer „Verharzung“ der Dialkylamino-butadiene durch das „saure“ Maleinsäureanhydrid, ich halte aber auch hier das Vorliegen von Hetero-polymerisation für wahrscheinlich.

Ähnliche Erfahrungen sind beim Studium der Einwirkung von Maleinsäureanhydrid auf 2-Alkoxy-butadiene¹⁷⁾, 1-Cyanbutadien¹⁸⁾ und einige andere komplizierte Butadiene¹⁹⁾ gemacht worden.

Ein erneutes Studium der Reaktion zwischen 1-Äthoxy-butadien und Maleinsäureanhydrid führte zunächst zur Bestätigung dieser Befunde. Die Substanzen vereinigen sich kurze Zeit nach dem Vermischen unter Selbsterwärmung und schließlich sehr lebhafter Reaktion zu einem zähen Harz. Eine Dunkel- bis Schwarzfärbung findet aber nur bei Verwendung von technischem Anhydrid statt. Reinstes, mehrfach i. V. destilliertes Maleinsäureanhydrid liefert helle, beim Arbeiten in Lösung völlig farblose Produkte. Die gebildeten Hetero-polymerisate lösen sich nur unvollkommen in Alkali, sie sind also wohl sehr hochmolekular.

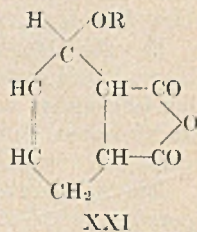
¹⁶⁾ Vgl. Wagner-Jauregg, B. 63, 3218 (1930).

¹⁷⁾ Petrow, C. 1937 I, 1921 (Orig. russ.).

¹⁸⁾ Coffmann, Am. Soc. 57, 1981 (1935).

¹⁹⁾ Dykstra, Am. Soc. 58, 1747 (1936) und ¹³⁾ S. 1978.

Ich setzte mir nun zunächst zum Ziel, diese Reaktion umzulenken und die normale Dien-Synthese zum Vorschein zu bringen. Da Chinone sich normal addieren, kann es sich im Falle der Reaktion des Maleinsäureanhydrids eigentlich nur um starke Geschwindigkeitsunterschiede zweier miteinander konkurrierender Vorgänge handeln. Durch Arbeiten in verd. Lösung gemäß einer von K. Ziegler²⁰⁾ und Mitarbeitern erprobten Ausführungsform der Dien-Synthese kann man in der Tat die Heteropolymerisation zurückdrängen und auch das normale Additionsprodukt XXI, $R = C_2H_5$ erhalten. Das so erstmals synthetisierte 3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäureanhydrid (XXI) ist eine destillierbare, kristalline Substanz vom Schmp. 38°.



Nachdem die Verbindung einmal bekannt war, machte es keine Schwierigkeiten, sie zu etwa 20% auch in dem harzigen Produkt der Vereinigung von Äthoxybutadien und Maleinsäureanhydrid im conc. System nachzuweisen.

Verhinderung der Hetero-polymerisation durch Inhibitoren („Methylenblau-effekt“)

Die Umlenkung der Reaktion durch Verdünnung entspricht dem, was man auf Grund statistischer reaktionskinetischer Überlegungen erwarten sollte. Nicht vorauszusehen war die Beobachtung, daß man die Mischpolymerisation durch geeignete Inhibitoren weitgehend unterdrücken kann. Dann wird die Dien-Synthese zur Hauptreaktion. Als besonders wirksam hat sich Methylenblau erwiesen. Spuren dieses Farbstoffes unterdrücken die Heteropolymerisation im conc. System stark²¹⁾. Arbeitet man außerdem in mäßiger Verdünnung, so kann man praktisch das gesamte Material der Dien-Synthese zuführen. Dieser neue („Methylenblau“-)Effekt tritt besonders augenfällig in Erscheinung, wenn man in 2 Vergleichsversuchen je 5 g Äthoxybutadien und Maleinsäureanhydrid in 100 ccm thiophenfreiem Benzol mit und ohne Zugabe von 1 mg Methylenblau erhitzt. Beim Kochen trübt sich dann die Lösung ohne Methylenblau alsbald, und es fällt, ziemlich fest an der Glaswand haftend, ein sehr hochmolekulares Harz aus, das sich in Lauge nicht löst und mit organischen Lösungsmitteln höchstens quillt. Das Produkt macht etwa 10% der Gesamtmenge aus. Aus dem Benzol kann man weiter 45% alkalilösliches und demnach niedriger molekulares Harz isolieren, dazu 35% des Körpers XXI, der sich bei der gewählten Concentration (0,5 molar) schon in dieser Menge bildet.

²⁰⁾ A. 551, 13, 49ff. (1942).

²¹⁾ Es ist mir nachträglich bekanntgeworden, daß bei der technischen Erzeugung von Acrylsäure und deren Ester Methylenblau als Inhibitor der Polymerisation verwandt wird.

Die Lösung mit Methylenblau bleibt völlig klar und liefert, neben 14% löslichem Harz, über 80% des cyclischen Produkts.

Die Wirkung des Methylenblaus in diesen Versuchen ist vergleichbar mit der Wirkung des Pyrogallols auf den Ablauf der Reaktion zwischen SO_2 und Butadien. Die reinen Komponenten geben ein hochmolekulares Polysulfon, mit Pyrogallol entsteht das cyclische Butadiensulfon²²⁾ (2,4-Dihydrothiophensulfon).

Für die Dien-Synthese wird die Möglichkeit eines ähnlichen Effekts hiermit zum ersten Male klar erwiesen. Zwar sind schon Dien-Synthesen bei Gegenwart von Inhibitoren durchgeführt worden. So setzten Alder und Rickert²³⁾ bei der Zusammenlagerung von je 1 Molekül Styrol und Butadien etwas Acetylendicarbonsäure zu.

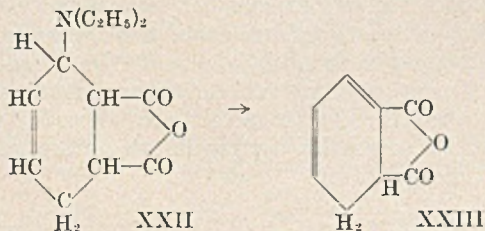
Die Anlagerung wird durch langes Erhitzen (14 Stdn.) auf hohe Temperaturen (80°) erzwungen. Hierbei müssen die „Kettenpolymerisationen, die bekanntlich sowohl beim Styrol als auch beim Butadien sehr leicht vor sich gehen, in bekannter Weise durch Inhibitoren zurückgedrängt werden“.

Die Verhältnisse liegen hiernach anders als in meinem Fall. Unter den Versuchsbedingungen — normale bis mäßig erhöhte Temperatur in Benzol — würden sich weder Maleinsäureanhydrid noch 1-Äthoxybutadien mit merklicher Geschwindigkeit polymerisieren. Erst die gegenseitige Steigerung der Reaktionsfähigkeit führt zur störenden Heteropolymerisation, und diese wird durch den Inhibitor unterdrückt.

Theoretisch bedeutet die Entdeckung dieses „Methylenblau-Effekts“ offenbar, daß die Aktivierungsmechanismen der Heteropolymerisation und der Dien-Synthese von ganz verschiedener Art sind. Nur der erste wird durch Methylenblau beeinflusst.

Es war zu erwarten, daß man mit dem gleichen Kunstgriff auch noch andere, bisher nicht durchführbare Dien-Synthesen würde verwirklichen können. Das ist in der Tat der Fall:

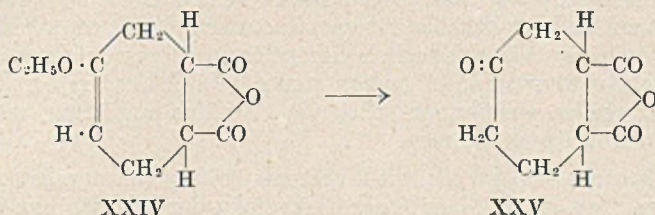
1-Acetoxybutadien liefert so glatt das gut kristallisierende Addukt XXI ($\text{R} = \text{COCH}_3$), 1-Diäthylamino-butadien die Verbindung XXII, die beim Kochen mit Salzsäure Diäthylamin verliert und in 2,3-Dihydro-phthalsäure (XXIII) übergeht



²²⁾ Staudinger und Ritzenthaler, B. 68, 463 (1935).

²³⁾ B. 71, 379, 380 (1938).

2-Äthoxybutadien, von dem, wie weiter oben erwähnt, bisher auch nur die Hetero-polymerisation mit Maleinsäureanhydrid bekannt war, liefert 4-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäureanhydrid (XXIV), dessen Konstitution aus seinem Übergang in die bekannte 4-Keto-hexahydrophthalsäure (XXV) mit Salzsäure folgt.



Der Anwendungsbereich der Dien-Synthese ist durch diese Beobachtungen erweitert worden.

Tab. 1. Versuche in Äther

100 ccm Äther + 2 mg bzw. 100 mg „Zusatz“, 10 g Maleinsäure-anhydrid + 10 g 1-Äthoxybutadien

Zusatz	Ausbeute an cyclischem Additionsprodukt in %	
	2 mg Zusatzsubstanz	100 mg Zusatzsubstanz
kein Zusatz	20	
Anthrachinon	19	22,2
Indanthrenkhaki	19	unwirksam 30,3
Fluorescein	27	—
Indigotin	28	47
Alizarin	30	52
Dimethylnaphthochinon	31	schwache Wirksamkeit 31
Indigotrisulfonat	32	—
Thionin	32	—
Indanthrenblau B.C.S.	33	—
Bismarekbraun R	39	87
Kristallviolett, Carbinolbase	40	—
Toluylenblau	45	mäßige Wirksamkeit —
α-Naphthochinon	49	70
Malachitgrün	50	49
Neutralrot	54	—
Phenanthrenchinon	57	90
Safranin T	63	—
Methylenblau B. Extra Merck	65	gute Wirksamkeit —
2,6-Dichlorphenol-indophenol	65	—
Pyrogallol	65	—
β-Naphthochinon	70	sehr gute Wirksamkeit 75
Methylenblau, kristallisiert	84	—

Natürlich bot die Frage einiges Interesse, welche Verbindungen ähnlich dem Methylenblau zu wirken vermögen. Da nicht ersichtlich war, auf welcher Eigenschaft des Methylenblaus die Wirkung beruht, habe ich zunächst einmal ziemlich empirisch eine Reihe von Zusatzsubstanzen durchgeprüft, und zwar in 2 Versuchsserien in Äther mit je 2 mg und 100 mg Zusatzsubstanz und einer Serie in Aceton mit 2 mg Zusatz. In Äther ist ein Teil der Zusätze nur unvollkommen löslich, so daß die Versuche wegen der Verschiedenheit der gelösten Mengen nicht sämtlich streng vergleichbar sind. In Aceton sind die Löslichkeiten der Zusätze durchweg größer. Im übrigen gehen viele Zusätze in Lösung, wenn die Reaktionen in Gang kommen.

Die Versuche sind jeweils mit 2 und mit 100 mg Zusatzsubstanz ausgeführt worden, sie sind hier in der Reihenfolge der Wirksamkeit der Zusätze im 2-mg-Versuch angeordnet. Die Zahlen sind auf etwa 5% richtig, d. h. die Reihenfolge der Substanzen hat nur orientierenden Charakter. Ich habe die Zusätze roh in Gruppen eingeteilt. Bei Ausbeuten bis 20% sind die Produkte unwirksam, da auch im Blindversuch 20% erreicht werden. Bis etwa 33% Ausbeute zähle ich die schwache, bis 60% die mäßige, bis 70% die gute und darüber die sehr gute Wirksamkeit.

Bei 100 mg Zusatz sind die Ausbeutezahlen meist nur schwach erhöht wegen der geringen Löslichkeit der Zusätze. Lediglich mit 100 mg Bismarckbraun und Phenanthrenchinon werden sehr hohe, präparativ gut brauchbare Ausbeuten erzielt. Beim Bismarckbraun, das ja eine sehr wenig definierte Substanz ist, wird vielleicht der eigentliche Polymerisations-verzögerer aus den zugegebenen 100 mg durch das Lösungsmittel extrahiert.

Es sind außer den oben beschriebenen noch einige orientierende Versuche mit Zusätzen von 5 bis 10 mg einiger weiterer organischer Substanzen angestellt worden.

Je 10 mg Thioharnstoff, Thiocarbanilid, Äthylmercaptan, Diäthylsulfid und Diphenylamin waren schwach bis mäßig wirksam (30—50% Ausbeute), 5 mg Chinon führten zu einer Ausbeute von 50%, waren also gut wirksam. Diese organischen Verbindungen werden vielfach in Patentschriften als Polymerisations-verzögerer genannt.

Bei den Versuchen in Aceton fällt auf, daß bereits ohne Zusatz die hohe Ausbeute von 45% an normalem Additionsprodukt erreicht wird. Es scheint hiernach auch ein starker Einfluß des Lösungsmittels auf den Gang der Reaktion zu existieren, sind doch auch in Benzol die Ausbeuten höher als in Äther. Ausführlicher wurde dies bisher nicht studiert. Ein solcher Einfluß würde aber kaum wundernehmen, da die Lösungsmittel selbst auch als mehr oder weniger wirksame Inhibitoren wirken könnten.

Tab. 2. Versuche in Aceton

100 ccm Aceton, 2 mg Zusatz, 10 g Maleinsäureanhydrid, 10 g l-Äthoxybutadien

Nr.	Zusatz	Ausbeute	Redoxpotential
1	ohne Zusatz	43%	
2	Indigotrisulfonat	47%	—0,07
3	Alizarin	55%	
4	Anthrachinon	56%	
5	Indigotin	56%	
6	Indigotetrasulfonat	67%	—0,03
7	Methylenblau, B „extra“ Merck	70%	0,01
8	Thymolindophenol	70%	0,18
9	Methylenblau krist.	76%	
10	Indigodisulfonat	77%	—0,11
11	Safranin T	77%	—0,29
12	Neutralrot	85%	0,32
13	Pyrogallol	85%	
14	2,6-Dichlorphenol-indophenol	92%	0,23
15	Hydrochinon	92%	
16	Toluylenblau	93%	0,11
17	Thionin	94%	0,06

Die Reihenfolge der Wirksamkeit der Polymerisations-verzögerer ist eine andere als in Äther. Das kommt, wie oben schon angedeutet, daher, daß sämtliche geprüften Substanzen in Aceton völlig löslich sind. Besonders auffällig ist die hohe Wirksamkeit des Thionins in Aceton. Es ist in diesem Lösungsmittel der beste bisher gefundene Polymerisations-verzögerer. In Äther ist die gleiche Substanz wegen zu geringer Löslichkeit fast unwirksam.

Unter den untersuchten Verbindungen findet sich eine ganze Reihe sog. Redoxfarbstoffe, weil ursprünglich ein Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit und dem Redoxpotential vermutet wurde. Die zugesetzten kleinen Farbstoffmengen entfärben sich während des Versuchs. Diese Farbstoffe wurden der Kollektion „Indikatoren zur Bestimmung des Redoxpotentials“ von Merck entnommen.

In der Tab. sind die zugehörigen Redoxpotentiale (für wäßrige Lösungen) verzeichnet. Der vermutete Zusammenhang besteht offenbar nicht. Allerdings könnte die Reihenfolge der Redoxpotentiale in Aceton eine andere sein.

Im ganzen ist festzustellen, daß sehr viele verschiedenartige Produkte die Mischpolymerisation mehr oder weniger weitgehend verhindern können. Eine klare Beziehung zwischen Wirksamkeit und Konstitution ist vorläufig nicht erkennbar.

Es ist zu Beginn dieses Abschnitts davon die Rede gewesen, daß Chinone im Gegensatz zum Maleinsäureanhydrid glatte Dien-Synthesen mit Äthoxybutadien liefern. Da Chinon und Anhydrid beide mit Bezug auf die addierende Doppelbindung ganz symmetrisch gebaut sind, war

bisher nicht recht einzusehen, warum das Anhydrid eine so ganz andere Reaktion bevorzugt. Da Chinone, wie die Zusammenstellungen oben zeigen, stark hemmend auf die Mischpolymerisation wirken können, so vermögen sie offenbar auch als Inhibitoren ihrer eigenen Mischpolymerisation aufzutreten, womit der erwähnte Unterschied seine ganz einfache Deutung fände. Es ließ sich übrigens zeigen, daß die Dien-Synthese gegenüber der Mischpolymerisation auch durch Temperaturerhöhung begünstigt werden kann. Erhitzte man Maleinsäureanhydrid und Äthoxybutadien im gleichen Lösungsmittel (Dichlordiäthyläther) in möglichst conc. Lösung einmal auf 125°, das andere Mal auf 30—40°, so bildeten sich im ersten Fall 35% des normalen cyclischen Additionsproduktes, im zweiten konnte dieses gar nicht gefaßt werden.

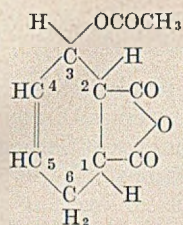
Hydrierte Phthalsäuren aus Crotonaldehyd²⁴⁾

Hydrierte Phthalsäuren verschiedener Art (Gegenstand klassischer Arbeiten A. v. Baeyers) sind durch die Dien-Synthesen von Butadien mit Maleinsäureanhydrid und Acetylendicarbonsäure bzw. -ester zugänglich geworden. Die im vorigen Abschnitt beschriebenen Versuche eröffnen einen neuen Weg zu verschiedenen Dihydrophthalsäuren, der in der gleich noch zu beschreibenden Variante bequemer sein dürfte als der Weg über die Acetylen-dicarbonsäure oder gar der v. Baeyersche über die partielle Hydrierung der Phthalsäure.

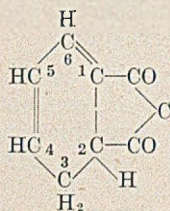
Als Vorstufe zur Darstellung von Dihydrophthalsäuren ist vor allem das 3-Acetoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäureanhydrid (XXVI) interessant, da, wie sich herausstellte, zu seiner Darstellung die Anwendung des reinen 1-Acetoxybutadiens nicht nötig ist. Kocht man vielmehr, wie in dem eingangs zitierten Wacker-Patent beschrieben, Crotonaldehyd einige Zeit mit Acetanhydrid und Natriumacetat und destilliert dann, am besten nach vorherigem Absaugen des kalt wieder auskristallisierten Acetaus, das Gemisch i. V., so enthält das Destillat so reichliche Mengen des Enolacetats, daß es nach Zusatz von etwas Methylenblau oder Thionin ohne weiteres mit Maleinsäureanhydrid verkuppelt werden kann. Abermalige Destillation liefert Eisessig, etwas Crotonaldehyd sowie dessen Diacetat zurück, die sicherlich in geeigneter Weise wieder in den Prozeß zurückgeführt werden könnten. Im Rückstand verbleibt das gut kristallisierende Acetoxy-tetrahydrophthalsäure-anhydrid (XXVI).

Diese Verbindung kann nun leicht durch Entzug eines Moleküls Essigsäure weiter verändert werden. Je nach den Bedingungen bilden sich dabei verschiedene Produkte.

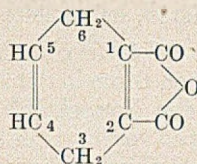
²⁴⁾ Vor kurzem erschien eine Arbeit von Alder und Schuhmacher (A. 564, 96 [1949]) über hydrierte Phthalsäuren, in der auf die Ergebnisse meiner hier vorliegenden Publikation bereits mehrfach Bezug genommen wird.



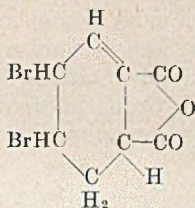
XXVI



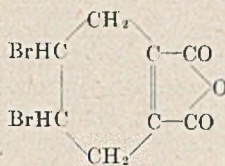
XXVII



XXVIII



XXIX



XXX

Thermische Zersetzung bei der Destillation unter Atmosphärendruck führt, indem auch noch Dehydrierung eintritt, zu Phthalsäureanhydrid, was nicht weiter interessant ist. I. V. destilliert das Acetoxy-produkt unzersetzt. Die Substanz verträgt auch Erwärmen mit Acetanhydrid auf dem Wasserbad, ist aber sehr empfindlich gegen die gleiche Behandlung bei Gegenwart von Spuren Natriumacetat. Unter diesen Umständen bildet sich glatt 3,6-Dihydrophthalsäureanhydrid (XXVIII).

Das gleiche Produkt entsteht auch aus dem Acetoxykörper mit Pyridin bei 100°.

Bei dieser Reaktion findet Verlagerung einer Doppelbindung statt, normal sollte 2,3-Dihydrophthalsäureanhydrid (XXVII) entstehen. Dieses bildet sich in mineral-saurer Lösung.

Kocht man das Acetoxy-tetrahydrophthalsäure-anhydrid kurze Zeit mit conc. Salzsäure auf, so scheiden sich schon in der Wärme Kristalle der freien 2,3-Dihydrophthalsäure (XXVII entspr.) ab, und nach dem Abkühlen kann man diese Säure in vorzüglicher Ausbeute aus der Lösung abfiltrieren. Vorsichtige Behandlung der Säure mit Acetanhydrid führt zum Anhydrid XXVII, weiteres Kochen dieses Anhydrids mit Acetanhydrid namentlich bei Gegenwart von Natriumacetat wieder zum Anhydrid XXVIII.

Auf dem eben beschriebenen Wege läßt sich 2,3-Dihydrophthalsäure auch aus 3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid (XXI, R = C₂H₅) gewinnen.



Um die beiden Dihydrophthalsäure-anhydride noch näher zu charakterisieren, behandelte ich sie mit Brom.

Das 3,6-Dihydrophthalsäureanhydrid (XXVIII) reagiert mit zwei Atomen Brom in der Kälte in Chloroform unter Bildung eines Dibromids mit der Formel XXX. Die Doppelbindung zwischen den Carboxylgruppen addiert dabei kein Brom (vgl. die Reaktionsfähigkeit des Dimethylmaleinsäureanhydrids mit Brom). Auch die Anlagerung von katalytisch erregtem Wasserstoff findet leicht nur in 4,5-Stellung statt.

Unter den gleichen Bedingungen lagert auch das 2,3-Dihydrophthalsäureanhydrid (XXVII) nur zwei Atome Brom an. Es ist anzunehmen, daß auch dieses Mal die Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatom 4 und 5 reagiert. Die entstehende Bromverbindung müßte demnach die Konstitution eines 4,5-Dibrom-2,3,4,5-tetrahydrophthalsäure-anhydrids (XXIX) haben. Mit Kaliumacetat in Essigsäureanhydrid geben beide Dibrom-anhydride Phthalsäureanhydrid.

Unter verschiedenen Bedingungen scheinen Umwandlungen der beiden hier beschriebenen Dihydrophthalsäuren bzw. -anhydride in weitere isomere Formen möglich zu sein. Meine diesbezüglichen Untersuchungen sind vorläufig lückenhaft geblieben. Es dürfte sich aber wohl lohnen, mit meinen leicht zugänglichen Produkten als Ausgangsstoffen nochmals das ganze, von A. v. Baeyer eröffnete formenreiche Gebiet der Dihydrophthalsäuren durchzuarbeiten, denn die klassischen Arbeiten A. v. Baeyers scheinen nach gewissen neueren Befunden²⁵⁾ an einigen Stellen etwas durch die Unvollkommenheit der damals angewandten Methoden belastet gewesen zu sein. Unter den verschiedenen isomeren Dihydro-säuren finden sich Formen, die als Dien, als dienophile Komponente und als cyclische Acrylsäuren aufgefaßt werden können, womit sie der verschiedensten Reaktionen fähig erscheinen, die sie vielleicht für das Kunststoffgebiet interessant machen, wenn sie nur bequem genug zugänglich sind.

Beschreibung der Versuche

Ausgangsmaterialien

Meine Erfahrungen bei der Darstellung der Trialkoxybutane decken sich im wesentlichen mit denen G. Meiers¹⁰⁾, der seine Ergebnisse nach Abschluß meiner Versuche publiziert hat. Ich kann daher hier von einer nochmaligen ausführlichen Wiedergabe absehen und auf diesen Autor verweisen. Einige von mir bestimmte physikalische Konstanten seien mitgeteilt:

²⁵⁾ Diels und Alder, A. 460, 104, 105 (1928); B. 62, 2087 (1929); Alder, Backendorf, B. 71, 2205 (1938) und ¹⁹⁾.

	d_4^{20}	n_D^{20}	n_D^{20}	n_D^{20}	n_D^{20}
1,1,3-Trimethoxy-butan:	0,9180	1,40073	1,40268	1,40735	1,41083
1,1,3-Triäthoxy-butan:	0,8750	1,40429	1,40620	1,41105	1,41455

Hieraus errechnen sich für beide Körper völlig normale Werte der Molekularrefraktion und -dispersion.

Apparaturen für die katalytische Zersetzung der Trialkoxybutane

a) Kleine Apparatur

Zur Darstellung kleiner Mengen von 1-Alkoxybutadienen und zum Ausprobieren verschiedener Substanzen als Katalysatoren diente die oben abgebildete „kleine Apparatur“. Aus einem Claisenkolben von 50 bis 100 ccm, in dessen einem Schenkel ein Manometer, und in dessen anderem ein Tropftrichter und eine Einleitungskapillare für Stickstoff steckten, wurden die Ausgangsmaterialien bei Drucken von 15 bis 20 mm vor der Pumpe in rascher Tropfenfolge in das auf 250—350° erwärmte Kontaktrohr destilliert. Zwischen dem Anfang und dem Ende der Apparatur war durchschnittlich eine Druckdifferenz von 15 bis 30 mm Hg. Das Rohr lag in einem regulierbaren, elektrischen Ofen. Die Temperaturkontrolle erfolgte mit einem im Kontaktrohr liegenden Thermometer. Der Claisenkolben wurde im Ölbad je nach Versuchsdauer 15—70° über den Siedepunkt des jeweiligen Ausgangsmaterials erwärmt. Am Ende des Rohres war eine Vorlage angebracht, die mit Kohlensäure-Aceton, und eine zweite, die mit flüssiger Luft gekühlt wurde. Diese Anordnung bewährte sich für Versuchszwecke deshalb sehr gut, weil bei verschiedenen Katalysatoren auch sehr niedrig siedende Fraktionen entstanden und diese meist nur durch die flüssige Luft zurückgehalten werden konnten.

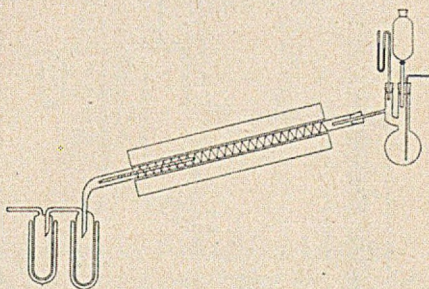


Fig. 1

Bei einem Rohrquerschnitt von 2,3 cm und einer Kontaktfüllung von 30 cm Länge konnten 100 g Ausgangsmaterial in etwa 45 Minuten bis zu einer Stunde durchgeschickt werden.

b) Große Apparatur

Um die Umsetzung von 1 kg und mehr in verhältnismäßig kurzer Zeit zu ermöglichen und nicht umgesetztes Material kontinuierlich dem Prozeß wieder zuführen zu können, wurde die „große Apparatur“ (Fig. 2) gebaut.

Das diesmal senkrecht stehende Kontaktrohr A aus Duranglas hat einen Querschnitt von 40 mm und ist bis zu dem oberen seitlichen Ansatz B, der zum Ableiten der Reaktionsprodukte dient, 800 mm lang, etwa 400 mm über diesem Ansatz ist es mit einer Schliffkappe (NS 36) C verschlossen. Durch diese führt ein unten zugeschmolzenes Glasrohr bis ungefähr in die Mitte der Kontaksubstanz hindurch. Dieses Rohr ist nicht mit der Schliffkappe verschmolzen, sondern

mittels eines Stückes Gummischlauch verschiebbar abgedichtet. Dieses Rohr dient zur Aufnahme dreier Thermoelemente, die eine ihrer Ableitungen gemeinsam haben, mit denen man die Temperatur des Kontaktes oben, in der Mitte und unten feststellen kann, oder aber zur Aufnahme eines Quecksilberthermometers T_1 , das an einem Draht herabgelassen und zur Temperaturablesung jeweils für einen Moment hochgezogen werden kann. Es stellte sich als praktisch heraus, die Temperatur im oberen Drittel der Füllung zu messen.

Die Heizung erfolgte durch einen elektrischen Ofen D. Er besteht aus einem mit Asbestpapier belegten Eisenrohr, auf dem 28 m Chromnickeldraht von 2,14 Ohm pro m aufgewickelt waren. Zur besseren Wärmeisolierung werden hierüber noch 3 Lagen Asbestschnur umgelegt. Die Temperatur des Ofens wird über einen Stufentransformator gesteuert. Der Abstand zwischen der Wand des Kontaktrohres und der des Eisenrohres beträgt 5 mm.

Das Kontaktrohr trägt unten mittels Schiffs den Verdampfungskolben E von 250 ccm Inhalt, der im Ölbad passend geheizt wird und in den man das Ausgangsmaterial mittels des Tropftrichters G eintropfen lassen kann. Die hier verdampfte Substanz durchstreift den Kontakt und verläßt den Kontakt-

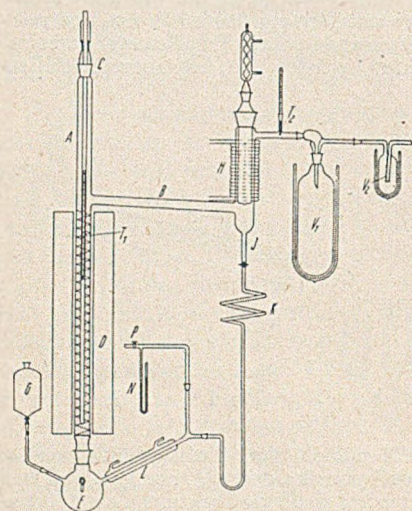


Fig. 2

kontakt Raum bei B. Die Dämpfe gelangen zunächst in den Kühler H, der innen ein Rohr mit unter Rückfluß siedendem Äther und außen eine zusätzliche Kühlung durch eine wasserdurchflossene Bleischlange trägt. Der hier kondensierte Anteil gelangt durch eine Rückleitung über die Glasspirale K und den kleinen Kühler L in den Kolben E zurück. In den Kolben E wird schließlich in der auf -80° gekühlten Vorlage V_1 endgültig niedergeschlagen. V_1 steht über eine weitere, mit flüssiger Luft gekühlte Vorlage V_2 mit der Pumpe in Verbindung.

In den Verdampfungskolben E kann durch einen dritten Ansatz mittels einer Kapillare Stickstoff eingeleitet werden. In die Rücklaufleitung zwischen Kühler H und Kolben E sind ein Hahn J, ein Manometer N sowie eine weitere Einlaßstelle für Stickstoff mit Hahn P eingeschaltet.

Ein Thermometer T_2 zwischen Kühler H und Vorlage V_1 zeigt die Temperatur der Dämpfe an.

Zum Versuch wird der Kolben E im Ölbad auf eine Temperatur von etwa 50° über dem Siedepunkt des Ausgangsmaterials unter dem betreffenden Druck gebracht und die Substanz eingetropft, wobei Hahn J zunächst geschlossen bleibt. Haben sich über J 15—20 ccm Flüssigkeit angesammelt, so öffnet man J, und die Apparatur arbeitet von da an mit selbsttätigem Rücklauf des nicht umgesetzten Materials weiter. Die Druckdifferenz, zwischen N und der Pumpe gemessen, beträgt etwa 25 mm, der absolute Druck hinter der Pumpe 5—20 mm je nach der durchgesetzten Substanz.

In dieser großen Apparatur ist mit primärem Natriumphosphat, Silicagel und Aktivkohle als Kontakten gearbeitet worden. Die Herstellung des Phosphatkontaktes wird weiter unten beschrieben. Der Kontaktraum faßt 600—700 g des Kontakts.

Herstellung einiger Kontakte

Zur Darstellung der Natriumphosphat- und Magnesiumsulfat-Kontakte dienten die kristallwasserhaltigen Salze $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$ und $\text{MgSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Erwärmte man diese durch zwei Bunsenbrenner von oben in einer Porzellanschale, die von unten noch durch einen weiteren Brenner schwach angewärmt wurde, so schmolzen die Salze erst in ihrem Kristallwasser, durch weiteres vorsichtiges Erwärmen und dauerndes Umrühren mit einem Metallspatel wurde die Konsistenz der Schmelze immer dickflüssiger. Bei einer Zähflüssigkeit, die ungefähr einem Brotteig gleichkam, drückte man diesen Brei durch ein Sieb von 2 mm Maschenweite hindurch und erzielte damit eine einheitliche Korngröße. Zur vollständigen Entwässerung erhitze man die Katalysatoren im Kontaktrohr auf 350° bei einem Druck von 15 mm und vertrieb so die letzten Wasserreste.

Zur Darstellung des Boroxyd-katalysators erhitze man Bortrioxyd bis kurz vor dem Schmelzen und drückte die weiche Masse wiederum durch das Sieb.

Die Wasserglas enthaltenden Katalysatoren wurden in dem unten zusammengestellten Verhältnis gemischt. Man erhielt krümelige Massen, die vor ihrer Verwendung bei 200° im Trockenschrank $2\frac{1}{2}$ Stdn. von Wasser befreit wurden.

1. 87 g Al_2O_3	66 g Wasserglas	40 Bë
2. 85 g AlPO_4	227 g	40 „
3. 80 g MgHPO_4	150 g	40 „
4. 40 g Fullererde	54 g	40 „
5. 54 g Frankonit	30 g	40 „
6. 247 g Glasperlen (2 mm \varnothing)	18 g	40 „
7. 205 g CuO	105 g	40 „

1-Äthoxybutadien-(1,3) (IV)

Das allgemeine Verfahren der katalytischen Darstellung der Alkoxybutadiene ist bei der Besprechung der zwei Apparaturen beschrieben. Zur Herausarbeitung der reinen Alkoxybutadiene wurde der Inhalt der mit Kohlensäure-Aceton gekühlten Vorlage dreimal mit dem gleichen Volumen Wasser geschüttelt, mit Pottasche getrocknet und dann bei 40 mm an der Widmerkolonne fraktioniert. Sdp. des Äthoxybutadiens 37—38°.

Die auf der folgenden Seite tabellarisch zusammengefaßten Versuche wurden in der „kleinen Apparatur“ ausgeführt, sie dienten zur Erprobung verschiedener Katalysatoren. Als Ausgangsmaterial wurden in den Versuchen 1—4 jeweils 100 g Crotonaldehyd-diäthylacetal, in den Versuchen 5—19 je 100 g Triäthoxybutan angewandt.

Beim Ausschütteln von Alkohol-1-Äthoxybutadien-Gemischen mit Wasser im Verlauf der Aufarbeitung zur Entfernung des Alkohols geht — wie auch Blindversuche ergeben — ein beträchtlicher Anteil des Enoläthers in die wäßrige Phase.

Bei Gegenwart von Triäthoxybutan vermindert sich dieser Verlust stark. Dies hat zur Folge, daß die Ausbeuten an isoliertem Äthoxybutadien, bezogen auf verschwundenes Triäthoxybutan (Spalte G) häufig dann höher erscheinen, wenn die Versuche nicht zum vollen Umsatz geführt haben. Die Kontakte in den Versuchen 9 und 10 sind sicher auch sehr gute. Die Ausbeute-verminderung ist in diesen Fällen sicher nur eine scheinbare, da hier mit einem Umsatz von 100% gearbeitet wurde.

Katalysator:	g	Temperatur	Zeit Std.	A	B	C	D	E	F	G	
		(100 g Crotonaldehyd-acetal)									%
1. prim. Na-Phosphat	60	350°	1,5	14	100	—	63	49	11	81	
2. Al ₂ (SO ₄) ₃	50	300—350°	0,8	14	90	8	50	35	5	52	
3. MgSO ₄	60	350—370°	1,5	14	90	10	54	40	8	59	
4. B ₂ O ₃	35	350°	1,0	18	100	—	40	30	6	45	
		(100 g Triäthoxy-butan)									
5. Al ₂ (SO ₄) ₃	50	350°	1,5	15	80	20	31	14,5	7	30	
6. B ₂ O ₃ ·P ₂ O ₅	62	250°	1,1	12	99	0	44	24,5	9	56	
7. NaH ₂ PO ₄	66	320°	2,5	10	100	0	49	31	7	65	
8. SiO ₂ -Gel	77	98°	0,7	14	97	0	56	2	17	5	
9. SiO ₂ -Gel	69	200°	1,3	12	98	0	36	28	0	50	
10. SiO ₂ -Gel	65	300°	1,3	12	91	0	35	27	0	57	
11. MgHPO ₄ Wasserglas	48	350°	1,1	8	92	8	37	35	1	74	
12. AlPO ₄ Wasserglas	35	300°	1,0	10	97	0	42	40	1	82	
13. Frankonit Wasserglas	43	350°	1,1	8	99	0	74	5	61	20	
14. Fullererde	30	300°	0,6	10	93	5	39	15	16	37	
15. Fullererde	35	350°	1,1	10	99	0	60	11	41	39	
16. Al ₂ O ₃ (aktiv)	10	350°	1,6	11	97	0	55	28	16	69	
17. Al ₂ O ₃ (aktiv) Wasserglas	34	350°	1,0	10	99,7	0	79	5	65	35	
18. Aktivkohle	25	350°	1,6	11	93	1	37	33	3,5	72	
19. Aktivkohle	25	200°	1,5	10	94	0	67	14	46	69	

A = Druck in mm Hg

B = Kondensat in der mit Kohlensäure-Aceton gekühlten Vorlage in g

C = Kondensat in der mit flüssiger Luft gekühlten Vorlage in g
(läßt auf tieferegreifende Zersetzung schließen)

D = Anzahl g nach dem Ausschütteln mit Wasser und Trocknen mit Kaliumcarbonat

E = g Äthoxybutadien

F = g zurückgewonnenes Ausgangsmaterial

G = % Ausbeute an 1-Äthoxybutadien, auf verschwundenes Ausgangsmaterial bezogen.

Die besten Kontakte sind hiernach primäres Natriumphosphat, Silicagel, Magnesiumphosphat — Wasserglas, Aluminiumphosphat — Wasserglas, aktive Tonerde und Aktivkohle.

Anschließend stellte ich größere Mengen des Äthoxy-butadiens in der großen Apparatur an Natriumphosphat her. Im Verlaufe von 2 ½ Stdn. wurden bei 300—320° und 10 mm Druck 389 g über den Kontakt geleitet. Das in Menge des Ausgangsmaterials erhaltene Kondensat hinterließ nach Schütteln mit Wasser noch 189 g, woraus an der Kolonne i. V. 120 g reines 1-Äthoxy-butadien zu gewinnen waren (65% d. Th.).

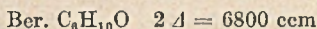
Im Kolben blieben 29 g einer Mischung von Crotonaldehyd-acetal und Trioxybutan. Als Vorfraktion entstanden noch 30 g einer Flüssigkeit vom Sdp. 85° bei Normaldruck. Vielleicht liegt hier 3-Äthoxybutin-(1) vor, das bei 88° sieden soll. Diese Fraktion wurde nicht in jedem Versuch erhalten.

In gleicher Weise verlief die Darstellung von Äthoxy-butadien, wenn man statt prim. Natriumphosphat Aktivkohle oder Silicagel in der „großen Apparatur“ als Katalysator verwandte.

In zahlreichen weiteren Versuchen konnten mit den gleichen Kontakten immer durchschnittlich 65% und maximal 70% d. Th. erhalten werden.

1-Äthoxy-butadien ist eine leichtbewegliche Flüssigkeit, die selbst bei der Temperatur der flüssigen Luft nicht kritallisiert, sondern nur zu einem zähen Gummi erstarrt. Ihr Geruch ist etwas dumpf und leicht stechend, sie ist mischbar mit den gebräuchlichsten organischen Lösungsmitteln.

1-Äthoxybutadien wurde in Substanz mit Palladium-Bariumsulfat-Katalysator unter Wasserstoff geschüttelt. 13,316 g Substanz nahmen 6750 ccm H₂ auf (23°/759 mm).



Das hydrierte Produkt wurde vom Katalysator abfiltriert und hatte den in der Literatur für n-Butyläther beschriebenen Sdp. von 92°. Weitere Reaktionen, wie von Wichterle beschrieben.

1-Methoxybutadien

Durch die „kleine Apparatur“ wurden im Laufe von 40 Minuten bei 350° und 18 mm 100 g Crotonaldehyd-dimethylacetal über prim. Natriumphosphat durchgeschickt. In der mit Kohlensäure-Aceton gekühlten Vorlage kondensierten sich 100 g; mit Wasser zur Entfernung des Alkohols mehrmals ausgeschüttelt, blieben 80 g zurück.

Die Destillation bei 87 mm über eine Widmerkolonne gab folgendes Bild:

5 g Vorfraktion Sdp.₈₇ 29°
 24 g Methoxybutadien Sdp.₈₇ 44—46°
 16 g Zwischenfraktion Sdp.₈₇ 48—55°
 27,5 g Crotonaldehyd-dimethylacetal Sdp. 57°
 im Kolben blieben 2 g Rückstand.

Berechnet auf 57 g verbrauchtes Crotonaldehyd-dimethylacetal beträgt die Ausbeute an Methoxybutadien 58%.

1-Methoxybutadien läßt sich aus 1,1,3-Trimethoxy-butan mittels oberflächenaktiver Katalysatoren ungefähr mit der gleichen Ausbeute herstellen.

1,3-Diäthoxybuten-1 (V)

100 g Triäthoxybutan wurden an einer Kolonne über 50 g Aluminiumoxyd (nach Brockmann) gekocht und davon 90 g zwischen 130—150° überdestilliert. Nach dem Ausschütteln mit Wasser blieben noch 66 g zurück, diese wurden über eine Widmerkolonne destilliert.

- 3,7 g Vorfraktion Sdp.₁₃ bis 53°
- 5,1 g 1,3-Diäthoxybuten Sdp.₁₃ 60—62°
- 26,6 g 1,1,3-Triäthoxybuten Sdp.₁₃ 76°.

In einer tiefgekühlten Vorlage konnte noch eine niedrig siedende Fraktion aufgefangen werden, deren Hauptmenge unter normalem Druck bei 74—76° übergang.

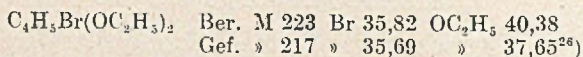
1,3-Diäthoxybuten-1 gab nach dem Erwärmen mit verd. Salzsäure kein festes Semicarbazon, jedoch leicht ein p-Nitrophenylhydrazon vom Schmp. 172—173°; das p-Nitrophenylhydrazon des β -Äthoxybutyraldehyds, gewonnen durch Verseifung von 1,1,3-Triäthoxybutan, schmolz auch bei 172—173°. Ein Mischschmp. mit dem p-Nitrophenylhydrazon aus 1,3-Diäthoxybuten-1 gab keine Depression. Der Mischschmp. Crotonaldehyd-p-nitrophenylhydrazon Schmp. 183—184° und p-Nitrophenylhydrazon aus 1,3-Diäthoxybuten-1 lag bei 165—170°.

Bromierung von 1-Äthoxybutadien

1 Mol Brom: Dibromid VIII und γ -Brom-crotonaldehyd-diäthylacetal (XI)

Zu 10 g (etwa $\frac{1}{10}$ Mol) 1-Äthoxybutadien in 75 ccm abs. Äther wurden unter kräftigem Rühren und Kühlen mit Kohlensäure-Aceton 5 ccm ($\frac{1}{10}$ Mol) Brom im Laufe von 20 Minuten zugetropft. Bei dieser tiefen Temperatur kristallisierte das Dibromid im Äther aus.

Anschließend wurde $\frac{1}{10}$ Atom Natrium in 50 ccm abs. Alkohol zugegeben, über Nacht stehengelassen, von dem ausgeschiedenen NaBr abfiltriert, Alkohol und Äther i. V. bei 20° abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Sdp._{0,3} 74—75°, Ausbeute 8,5 g, neben erheblichen Anteilen Harz. γ -Bromcrotonaldehyd-acetal ist frisch destilliert eine farblose Flüssigkeit, die sich jedoch an der Luft schon bei Zimmertemperatur rasch unter Braunfärbung zersetzt. Bei -20° ist diese Substanz einige Tage unzersetzt haltbar. Sie ist in den gebräuchlichsten Lösungsmitteln löslich, und ihre Dämpfe reizen die Augenschleimhaut.



²⁶⁾ Die Zeiselbestimmung in ihrer normalen Ausführung erwies sich bei den hier in Untersuchung stehenden Acetalen vielfach als unzureichend. So findet man beim Triäthoxybutan nur 68—69% OC_2H_5 statt 71,4%. Dieser Erscheinung soll noch nachgegangen werden.

Konstanten: $d_4^{20} = 1,2424$ $n_D^{20} = 1,46997$ $n_D^{20} = 1,47309$ $n_D^{20} = 1,48159$
 $n_D^{20} = 1,48899$

Daraus nach der Ber. für $C_8H_{15}O_2Br$ \bar{r} :

$$EM_\alpha + 0,72 \quad EM_D + 0,75 \quad EM_\beta - M_\alpha + 0,15 \quad EM_\gamma - M_\alpha + 0,28$$

$$E\Sigma_\alpha + 0,32 \quad E\Sigma_D + 0,33 \quad E\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha + 18\% \quad E\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha + 20\%$$

Vgl. $CH_2=CH-CH_2Br^{27)}$

$$E\Sigma_\alpha + 0,59 \quad E\Sigma_D + 0,60 \quad E\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha + 10\% \quad E\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha + 13\%$$

Wurde das Bromacetal mit Kaliumcarbonat bei etwas höherem Druck destilliert, so trat Abspaltung von 1 Mol Alkohol ein (Sdp. 92°) und das Produkt kristallisierte beim Abkühlen aus (Schmp. -4°).

$C_8H_7Br(OC_2H_5)$	Ber. Br 45,14	OC_2H_5 25,46
	Gef. » 45,16	» 26,64

In Gegenwart von verd. Salzsäure kondensierte sich das Brom-äthoxybutadien in wässrig-alkoholischer Lösung mit p-Nitrophenylhydrazin zu einem Hydrazon vom Schmp. 107—108° (Methanol), das in hellbraunen Schuppen kristallisierte. Es muß sich um das p-Nitrophenylhydrazon des γ -Brom-crotonaldehyds handeln.

$C_{10}H_{16}O_2N_2Br$ Ber. N 14,79 Gef. N 14,50

2 Mol Brom: Tetrabromid IX, α, β, γ -Tribrom-butyr-aldehyd-diäthylacetal
 $Br \cdot CH_2 \cdot CH(Br) \cdot CH(Br) \cdot CH(OC_2H_5)_2$

10 g Äthoxybutadien wurden in 100 cem abs. Äther unter kräftigem Rühren bei -70° im Laufe von $\frac{3}{4}$ Stdn. mit 10 cem Brom versetzt. Nach dem Abdestillieren des Äthers i. V. hinterblieb ein Rückstand von nadelförmigen Kristallen (Schmp. oberhalb 30°). Diese wurden wieder in wenig Äther gelöst, mit $\frac{1}{10}$ Atom Natrium in 50 cem Alkohol umgesetzt und 20 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dieser Zeit hatte sich die dem Natriumalkoholat äquivalente Menge Natriumbromid ausgeschieden und wurde abgetrennt. Nach Entfernen des Äthers und Alkohols i. V. destillierte die Hauptmenge des Rückstandes (18 g) im Hochvakuum bei 92—93°.

$C_8H_{15}O_2Br_3$ Ber. Br 62,65 Gef. Br. 62,99

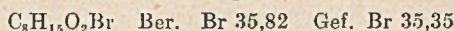
Der Äthoxylgehalt war etwas zu niedrig, da sich das Produkt sehr rasch zersetzte und dabei bräunte.

Bromalkozylierung von 1-Äthoxybutadien. γ -Bromcrotonaldehyd-diäthylacetal (XI)

50 g ($\frac{1}{2}$ Mol) 1-Äthoxybutadien wurden in 100 cem abs. Alkohol bei 0—5° unter kräftigem Rühren im Laufe von 20 bis 30 Minuten mit 86 g ($\frac{1}{2}$ Mol) feingepulvertem und bei 50°/10⁻³ mm getrocknetem N-Bromsuccinimid portionsweise versetzt. Man ließ den Ansatz auf Zimmertemperatur kommen und rührte noch 2 Stdn. bis zum Verschwinden des aktiven Broms kräftig nach. Dann saugte man das ausgeschiedene Succinimid ab, wusch mit wenig Äther und destillierte

²⁷⁾ Ber. aus den Daten von J. W. Brühl, A. 235, 6 (1886).

das Alkohol-Äthergemisch i. V., wobei sich nochmals eine geringe Menge Succinimid abschied, die wieder abgesaugt wurde. Durch Fraktionierung im Hochvakuum (10^{-3} mm) konnten 70 g (64% d. Th.) an reinem Produkt (Sdp. 47–51°) erhalten werden. Im Kolben blieben 19 g zurück.



Konstanten: $d_4^{20} = 1,2378$ $n_D^{20} = 1,46884$ $n_D^{20} = 1,47237$ $n_D^{20} = 1,48064$
 $n_D^{20} = 1,48743$.

Daraus nach der Ber. für $\text{C}_8\text{H}_{15}\overset{\vee}{\text{O}}_2\text{Br} \text{ } \bar{\Gamma}$:

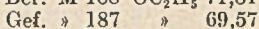
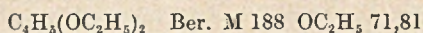
$$\text{EM}_\alpha + 0,85 \quad \text{EM}_D + 0,91 \quad \text{EM}_\beta - M_\alpha + 18 \quad \text{EM}_\gamma - M_\alpha + 0,25$$

$$\text{E}\Sigma_\alpha + 0,38 \quad \text{E}\Sigma_D + 0,40 \quad \text{E}\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha + 20\% \quad \text{E}\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha + 17\%$$

Die Konstanten stimmen annähernd mit denen des auf andere Weise gewonnenen Produktes (s. oben) überein. Ob die Produkte wirklich identisch sind, ist noch nicht sicher erwiesen. Sie wurden hier jedenfalls beide nach XI formuliert.

γ -Äthoxy-crotonaldehyd-diäthylacetal XIII

42 g γ -Brom-crotonaldehyd-diäthylacetal wurden langsam in eine Lösung von 12 g KOH in 50 ccm Äthanol bei 0° eingetropt. Anschließend erwärmte man noch 15 Minuten auf dem siedenden Wasserbad. Nach dem Abkühlen trennte man von dem ausgeschiedenen Kaliumbromid ab und versetzte die alkoholische Lösung mit dem fünffachen Volumen Wasser. Das ausgeschiedene Äthoxyacetal wurde noch dreimal mit Wasser durchgeschüttelt, mit Pottasche getrocknet und über eine Widmerkolonne destilliert. Sdp. 52°, 23 g (65% d. Th.).



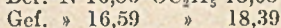
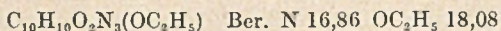
Konstanten: $d_4^{20} = 0,9168$ $n_D^{20} = 1,42512$ $n_D^{20} = 1,42759$ $n_D^{20} = 1,43344$
 $n_D^{20} = 1,43781$.

Daraus nach der Ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\overset{\vee}{\text{O}}_3 \text{ } \bar{\Gamma}$:

$$\text{EM}_\alpha - 0,09 \quad \text{EM}_D - 0,08 \quad \text{EM}_\beta - M_\alpha + 0,02 \quad \text{EM}_\gamma - M_\alpha - 0,03$$

$$\text{E}\Sigma_\alpha - 0,05 \quad \text{E}\Sigma_D - 0,04 \quad \text{E}\Sigma_\beta - \Sigma_\alpha + 2\% \quad \text{E}\Sigma_\gamma - \Sigma_\alpha - 2\%$$

Das p-Nitrophenylhydrazon wurde durch Umsetzen mit dem Hydrazin in Gegenwart von verd. Salzsäure in wässrig-alkoholischer Lösung dargestellt und mehrmals aus Cyclohexan umkristallisiert. Es besaß nach dem Trocknen im Hochvakuum einen Schmp. von 94° (goldgelbe Schuppen).



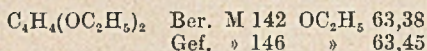
γ -Äthoxy-crotonaldehyd-diäthylacetal ließ sich unter den in diesem Absatz gegebenen Bedingungen ungefähr mit der gleichen Ausbeute ebenfalls aus dem Brom-diäthoxykörper darstellen, der durch Bromierung von 1-Äthoxybutadien und anschließende Behandlung mit Natriumalkoholat entstand. Das daraus hergestellte p-Nitrophenylhydrazon war mit dem eben beschriebenen identisch.

Furan aus γ -Äthoxy-crotonaldehyd-diäthylacetal

7 g Diäthylacetal wurden mit 10 ccm Wasser im Bombenrohr 16 Stdn. auf 180° erwärmt. Nach Öffnen des Rohres unter Kühlung konnten aus dem Ansatz 1—2 g Furan abdestilliert werden. Im Bombenrohr blieb ein Rückstand an dunklem Harz.

1,4-Diäthoxy-butadien (XIV)

25 g γ -Äthoxy-crotonaldehyd-diäthylacetal wurden bei 250° und 14 mm im Laufe einer Stunde durch die kleine Apparatur über 20 g Silicagel geschickt. In der mit Kohlensäure-Aceton gekühlten Vorlage kondensierten sich 24 g, die dreimal mit Wasser geschüttelt und über Pottasche getrocknet wurden (14 g). Nach dem Trocknen destillierte der Butadienkörper bei 4 mm zwischen 52—54° (11 g). Die an sich farblose Substanz veränderte sich rasch unter Gelbfärbung.

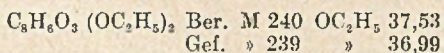


Mit p-Nitrophenylhydrazin in salzsaurer Lösung erhielt ich ein Hydrazon, das nach Umkristallisieren aus Cyclohexan in goldgelben Schuppen vorlag und einen Schmp. von 94° besaß. Ein Mischschmp. mit dem p-Nitrophenylhydrazon, das aus dem Äthoxy-crotonaldehyd-acetal durch Verseifung gewonnen wurde, gab keine Depression, auch die Analysendaten stimmten.

3,6-Diäthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid (XVI)

4,3 g 1,4-Diäthoxybutadien wurden mit einer Lösung von 3,1 g Maleinsäureanhydrid und 2 mg Methylenblau in 50 ccm thiophenfreiem Benzol 3 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Entfernen des Benzols destillierte aus dem Rückstand im Hochvakuum eine Hauptfraktion bei 126° (3 g) als zähes Öl über, das jedoch bald kristallin erstarrte.

Die Kristalle hatten aus Äther-Petroläther umkristallisiert einen Schmp. von 91°. Bei langsamem Erwärmen begann schon eine Alkoholabspaltung bei 85—90°. Das Produkt wurde dann wieder fest und schmolz gegen 130° (Phthalsäureanhydrid).



Beim Destillieren des Säureanhydrids unter Atmosphärendruck entstand Phthalsäureanhydrid, das durch Schmp. und Mischschmp. identifiziert wurde.

Anlagerung von 1-Äthoxybutadien an 1,4-Naphthochinon (XVII, R = C₂H₅)

8 g 1,4-Naphthochinon und 10 g 1-Äthoxybutadien wurden in 30 ccm Benzol 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Benzols hinterblieb das Anlagerungsprodukt in Form

bräunlich-schwarzer Kristalle, die, aus Alkohol umkristallisiert, farblos waren und einen Schmp. von 251° hatten.

Das Produkt wurde in alkoholischer Natronlauge gelöst und durch die braune Lösung bis zur Gelbfärbung Luft hindurchgeleitet. Nach dem Versetzen mit Wasser konnte Anthrachinon isoliert werden, das, durch Sublimation gereinigt, den in der Literatur angegebenen Schmp. von 284° hatte.

Anlagerung von 1-Acetoxybutadien an 1,4-Naphthochinon

(XVII, R = COCH₃)

20 g 1,4 Naphthochinon wurden ungefähr mit einem doppelten Überschuß an 1-Acetoxybutadien in 100 cem Eisessig durch Erwärmen auf dem Wasserbad zur Reaktion gebracht. Nach dem Erkalten schieden sich 5 g Anthrachinon aus, die abgesaugt wurden. Das Filtrat befreite man durch Destillation i. V. vom Eisessig. Als Rückstand hinterblieb eine dunkle Flüssigkeit, die nach einiger Zeit kristallin erstarrte. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol konnten 22,5 g des normalen Adduktionsprodukts erhalten werden. Die Verbindung kristallisierte in farblosen Nadeln und besaß einen Schmp. von 115°.

C₁₆H₁₄O₄ Ber. C 71,10 H 5,22
Gef. » 71,22 » 5,25

Nach dem Aufkochen der Anlagerungsverbindung mit methylalkoholischer Kalilauge und nach Ansäuern mit verd. Schwefelsäure entstand infolge gleichzeitig eingetretener Oxydation durch Luft nahezu quantitativ Anthrachinon.

Anthrahydrochinon-mono-acetat

Durch Aufkochen von 5 g des eben beschriebenen Produkts mit 10 cem Essigsäureanhydrid + 50 mg wasserfreiem Natriumacetat konnte die genannte Verbindung in fast quantitativer Ausbeute in Form von schwach gelbgefärbten, kleinen, verfilzten Nadeln erhalten werden.

Die Löslichkeit in den meisten organischen Lösungsmitteln war gering. Aus Eisessig umkristallisiert, Schmp. 236°.

C₁₆H₁₂O₃ (252,2) Ber. C 76,16 H 4,79
Gef. » 75,92 » 4,55

Nach Behandeln des Acetats mit methylalkoholischer Lauge in der Wärme und anschließendem Ansäuern wurde auch hier Anthrachinon isoliert.

5-Acetoxy-5,8,9,10-tetrahydronaphthochinon (XVIII)

In eine Lösung von ungefähr einem Mol 1-Acetoxybutadien in 500 cem Eisessig wurden 106 g Chinon eingetragen, die in 250 cem Aceton gelöst waren. Es entstand dabei eine Gelbfärbung, die sehr bald nach schwarz umschlug. Nach halbstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad hatte der Ansatz eine grüne Farbe. Anschließend wurden die niedrigsiedenden Anteile i. V. bei 75° abdestilliert. Als

Rückstand hinterblieben 218 g einer dunkelgefärbten Substanz, die, mit Äther zerrieben, nach einiger Zeit auskristallisierte. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol hatte das hydrierte Naphthochinonderivat einen Schmp. von 64°. Es ist in den gebräuchlichsten organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Petroläther ziemlich gut löslich.

$C_{12}H_{12}O_4$ Ber. C 65,45 H 5,49
Gef. » 65,64 » 5,44

1,4-Naphthohydrochinon-diacetat

20 g der Substanz XVIII wurden zusammen mit 0,1 g wasserfreiem Natriumacetat in 25 ccm Eisessig gelöst und 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen schieden sich sofort 16,5 g des Diacetats vom Schmp. 130° aus. Aus der Mutterlauge konnte noch ein kleinerer Anteil gewonnen werden. Durch gleichzeitige Oxydation hatte sich auch etwas 1,4-Naphthochinon gebildet (Analyse).

Kondensation von Chinon mit 1-Acetoxybutadien in Gegenwart von Natriumacetat

660 g Essigsäureanhydrid, 360 g Crotonaldehyd und 300 g wasserfreies Natriumacetat wurden 4 Stdn. im Ölbad unter Rückfluß auf 160° erwärmt. Nach dem Erkalten filtrierte man von dem ausgeschiedenen sauren Natriumacetat ab. Das Filtrat wog 769 g und enthielt ungefähr noch 10 g Natriumacetat gelöst. Der Gehalt an 1-Acetoxybutadien eines solchen Ansatzes war im Mittel 1 Mol.

Nach Zugabe von 100 g Chinon und halbstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad kristallisierte schon in der Wärme Anthrachinon aus. Nach dem Erkalten des Ansatzes konnten 42 g Anthrachinon durch Filtration abgetrennt werden.

Das Filtrat wurde von den niedrigsiedenden Anteilen durch Destillation über eine Vigreuxkolonne i. V. bei 75° befreit und der Destillationsrückstand mit Äther versetzt. Der unlösliche Teil wurde abfiltriert und wog 130 g. Nach dem Umkristallisieren konnte er durch Schmp. und Mischschmp. als Hydrochinondiacetat identifiziert werden.

Die gefundene Menge Anthrachinon entspricht ungefähr einem Drittel, die des gefundenen Hydrochinondiacetats zwei Drittel des eingesetzten Chinons.

Der Reaktionsverlauf könnte sicherlich durch Zugabe des Chinons im richtigen Mengenverhältnis (3 Mol) wesentlich verbessert werden.

1-Äthoxybutadien und Maleinsäureanhydrid

Schon Reagenzglasversuche lassen deutlich den Unterschied der Kondensation ohne und mit Methylenblau erkennen.

Maleinsäureanhydrid und 1-Äthoxybutadien ergeben im conc. Ansatz ein schmutzig-braunes Harz, das sehr zähflüssig ist und nach einiger Zeit nicht mehr fließt. Bei Zusatz von Bruchteilen eines Prozents von Methylenblau ist die Reaktion unter den gleichen Bedingungen nicht minder heftig, jedoch bleibt der Ansatz dünnflüssig und nach einiger Zeit kristallisiert das Anhydrid der 3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydro-phthalsäure aus.

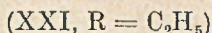
Ohne Methylenblau: Heteropolymerisation

10 g Maleinsäureanhydrid wurden in 100 ccm abs. Äther gelöst und mit 10 g 1-Äthoxybutadien versetzt. Beim Zugeben des Enoläthers trat sofort eine Gelbfärbung auf. Schon nach wenigen Minuten verschwand die Farbe wieder, und der Ansatz trübte sich. Bereits nach einer Stunde schied sich eine reichliche Menge von zähem Harz aus. Der Ansatz wurde über Nacht stehengelassen und am anderen Tag das jetzt feste Harz (17 g) nach Durchkneten mit Äther durch Zentrifugation abgetrennt. Das farblose Heteropolymerisat war nur in Aceton etwas löslich und quoll beim Kochen mit Dioxan.

Die ätherische Lösung wurde eingedampft und ein Rückstand von 2,7 g im Hochvakuum destilliert. Bei 110—120° gingen 2 g 3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid über.

In Benzol. 5 g Maleinsäureanhydrid puriss. wurden in 50 ccm Benzol (thiophenfrei) gelöst, und auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt, dann auf einmal 5 g 1-Äthoxybutadien in 50 ccm des gleichen Benzols zugesetzt und 1½ Stdn. am Rückfluß gekocht. Beim Zusammengeben der beiden Komponenten trat eine hellgelbe Färbung auf, die nach 5 Minuten verschwand, gleichzeitig begann die Abscheidung eines Harzes, das fest an den Glaswänden haftete. Nach Beendigung des Kochens war der Ansatz wieder schmutzig-gelb gefärbt. Die Lösung wurde von dem ausgeschiedenen Harz (1 g) abgegossen, das Harz mit Benzol nachgewaschen und das Benzol von den vereinigten benzolischen Lösungen i. V. abdestilliert, der hinterbliebene Rückstand von 9 g wurde im Hochvakuum fraktioniert. Dabei erhält man 4,4 g 3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid. 4 g eines braunen, zähen Harzes blieben als Rückstand im Kolben zurück.

Mit Methylenblau; 3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid



5 g Maleinsäureanhydrid puriss. wurden in 50 g thiophenfreiem Benzol gelöst und 1 mg Methylenblau zugesetzt. Die Lösung war intensiv kornblumenblau. In die auf dem Wasserbad zum Sieden gebrachte Lösung wurden 5 g Äthoxybutadien in 50 ccm des gleichen Benzols auf einmal gegeben und am Rückfluß gekocht. Die Färbung schlug über grün nach schwach gelb innerhalb von 10 bis 20 Minuten um. Es wurde dann noch eine weitere Stunde gekocht. Die Lösung blieb bis zum Schluß klar.

Nach Beendigung der Reaktion wurde das Benzol i. V. abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum bei etwa 10^{-3} mm fraktioniert.

Bei 116—118° ging eine schwach gelb gefärbte Fraktion (8,0-8,5 g) über, die nach einiger Zeit in derben, prismatischen Kristallen, die in Drusen angeordnet waren, vollkommen durchkristallisierte. Schmp. 38° (Äther, Petroläther).

Als Rückstand blieben 1,4 g eines in verd. NaOH, Alkohol und Aceton löslichen Harzes.

Das Ergebnis ist praktisch dasselbe, wenn man anfangs nur gerade eben bis zum Verschwinden der blauen bis grünen Farbe (5 Min.) kocht.

Es wird dann nur ein wenig nicht umgesetztes Maleinsäureanhydrid als Vorlauf erhalten.

$C_8H_7O_3$ (OC_2H_3)	Ber. C 61,22	H 6,16	OC_2H_3 22,95
	Gef. » 61,32	» 6,25	» 22,99

3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure. Das Anhydrid wurde in verd. Natronlauge gelöst, die alkalische Lösung mit verd. Salzsäure kongosauer gemacht, die Lösung mit Äther erschöpfend extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und der Äther abdestilliert. Die Säure kristallisierte aus Xylol in stumpfen Säulen mit einem Schmp. 139—140°.

$C_8H_9O_4$ (OC_2H_3)	Ber. Äquival. 107,1	OC_2H_3 21,03]
	Gef. » 107,5	» 20,94

Versuche zu den Tab. 1 und 2 im allgemeinen Teil

Bei diesen Versuchen wurden jeweils 10 g Maleinsäureanhydrid mit der in der Tabelle angegebenen Menge Zusatzsubstanz in 100 ccm Lösungsmittel gelöst und dann 10 g 1-Äthoxybutadien zugegeben. Die Ansätze ließ man jeweils ungefähr 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Wenn sich nach dieser Zeit ein Harz abgeschieden hatte, wurde die Lösung davon abgegossen, das Heteropolymerisat mehrere Male mit Äther durchgeknetet, die ätherischen Auszüge mit der Lösung vereinigt, und der Äther und das Lösungsmittel abdestilliert. Durch Fraktionieren des Rückstandes erhielt man dann 3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäureanhydrid.

Häufig hinterblieb nach der Destillation ein geringer Rückstand, der sich im Gegensatz zu dem Harz (ohne Methylenblau) leicht löste.

Die meisten der als Zusatzsubstanzen verwandten Farbstoffe zeigten bei der Reaktion einen Farbumschlag, der durch Einleiten von Luftsauerstoff wieder rückgängig gemacht werden konnte.

Versuche bei sehr verschiedenen Temperaturen

Tiefe Temperatur (40°). Zu einer Lösung von 10 g Maleinsäureanhydrid in 30 ccm Dichlordiäthyläther wurden im Laufe von 20 Minuten 10 g 1-Äthoxybutadien in 8 Portionen zugegeben, so daß die Temperatur des Ansatzes nicht über 40° stieg. Beim Eintragen des Enoläthers trat jedesmal eine Gelbfärbung auf, die nach wenigen Minuten immer wieder verschwand. Nach 16 Stdn. wurde der Dichlordiäthyläther bei 10⁻³ mm beseitigt. Der Rückstand war ein nichtdestillierbares Harz und gab auch im höchsten Vakuum keinerlei flüchtige Anteile her.

Hohe Temperatur (125°). Eine Lösung von 10 g Maleinsäureanhydrid in 30 ccm Dichlordiäthyläther wurde auf dem Ölbad in einem Rundkolben mit Rückflußkühler auf 125° erwärmt und mit 10 g 1-Äthoxybutadien in 10 ccm Dichlordiäthyläther auf einmal versetzt. Nach 3 Stdn. weiteren Erhitzens auf 125° hatte sich der Ansatz etwas braun gefärbt. Der Dichlordiäthyläther wurde durch Destillation entfernt und der Rückstand fraktioniert. Im Hochvakuum gingen bei 115—120° 7,0 g 3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäureanhydrid über. Im Kolben hinterblieben 11 g braunes, brüchiges Harz, die sich in Aceton lösten.

3-Methoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid (XXI, R = CH_3). Darstellung, wie beim Äthoxybutadien beschrieben, Schmp. 105° aus Essigester.

$C_9H_{10}O_4$	Ber. C 59,33	H 5,53
	Gef. » 59,38	» 5,44

Reaktion Croton-enolacetat und Maleinsäureanhydrid

Reaktion ohne Zusatzsubstanz (Heteropolymerisation und Dien-Synthese)

50 g Maleinsäureanhydrid wurden in 500 ccm Benzol auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt, auf einmal 57 g Croton-enolacetat in 500 ccm Benzol zugegeben und am Rückfluß gekocht. Schon nach kurzer Zeit trübte sich die Lösung und nach 10 Minuten schied sich ein Harz an der Kolbenwand ab. Nach einer Kochdauer von $1\frac{1}{2}$ Stdn. goß man das Benzol von dem Harz ab, dieses wurde mit Benzol nachgewaschen, i. V. getrocknet (7,7 g) und war in verd. Alkali und den gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich.

Von den benzolischen Lösungen wurde das Benzol i. V. abdestilliert und der hinterbleibende Rückstand (93 g) bei 10^{-3} mm fraktioniert, hierbei gingen 55 g 3-Acetoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid (XXI, R = COCH₃) als Hauptfraktion über. Im Kolben blieb ein in organischen Lösungsmitteln z. T. unlösliches Harz als Rückstand zurück (10,5 g).

Gegenüber den Literaturangaben (Rappen) erscheint schon in diesem Versuch die Ausbeute an Harz vermindert und die an cyclischem Addukt vermehrt. Dies ist eine Folge des Arbeitens in Lösung und auch wahrscheinlich eine Folge des Arbeitens in gewöhnlichem Benzol, das bereits gewisse, die Heteropolymerisation hemmende Substanzen zu enthalten scheint.

3-Acetoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid

In einem gleichen Ansatz wurden vor dem Eingießen der benzolischen Lösung des Croton-enolacetats 10 mg Methylenblau zugegeben. Selbst nach $\frac{1}{2}$ stündigem Erhitzen war noch keine Harzabscheidung zu bemerken. Das Methylenblau hatte sich hier, wie bei dem Versuch mit 1-Äthoxybutadien, entfärbt. Nach der oben geschilderten Aufarbeitung betrug die Ausbeute an 3-Acetoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid 71,5 g (68% d. Th.) und der im Kolben als Harz hinterbleibende Rückstand wog 7 g. Das für den Versuch benutzte Enolacetat war, wie sich später herausstellte, noch nicht ganz rein, sonst wäre die Ausbeute sicher noch höher.

Das Säureanhydrid kristallisierte in derben Prismen und hatte einen Schmp. von 58°.

C₁₀H₁₀O₅ Ber. C 57,14 H 4,79
Gef. » 57,18 » 4,77

Bequemste Darstellung von 3-Acetoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid

660 g Essigsäureanhydrid, 350 g Crotonaldehyd und 300 g wasserfreies Natriumacetat wurden 5 Stdn. am Rückfluß im Ölbad auf 160° erwärmt. Nach dem Abkühlen konnten aus dem nun gelben Ansatz durch Filtration 550 g saures Natriumacetat entfernt werden. Das Filtrat (750 g) wurde über eine Vigreuxkolonne bei 10 mm Druck destilliert, die Hauptmenge (600 g) ging bei 35–40° über, und es hinterblieb ein Rückstand von 100 g. Man versetzte das Destillat mit 0,2 g Thionin (Methylenblau wäre auch brauchbar) und 100 g Maleinsäureanhydrid in 200 ccm Aceton und erwärmte $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbad. Die niedrigsiedenden Anteile wurden dann über eine Widmerkolonne bei 10 mm und 70° abdestilliert. Der Rückstand war ein braungefärbtes Öl, das bei 0° nach kurzer Zeit durchkristallisierte. Durch Abschleudern mittels eines Siebeinsatzes in einem Zentrifugenbecher konnten 80% d. Th. an schon fast vollkommen

reinem Äthoxykörper abgetrennt werden. Durch Destillieren des Zentrifugats ließen sich noch 20—30 g an kristallisiertem Produkt gewinnen. Die Gesamtausbeute betrug bis zu 95 % d. Th. bezogen auf verbrauchtes Maleinsäureanhydrid.

3,6-Dihydrophthalsäure-anhydrid (XXVIII)

1. Zur präparativen Darstellung dieses Säureanhydrids wurde zunächst nach der eben geschilderten Weise verfahren, jedoch mit dem Unterschied, daß man zu dem Destillat außer Maleinsäureanhydrid, Thionin und Aceton noch 1 g wasserfreies Natriumacetat zugeb. Die Aufarbeitung erfolgte gleichfalls in der dort angegebenen Art, durch Zentrifugieren ließen sich jetzt durchschnittlich 80 g, durch Hochvakuumdestillation (K_p 135°/10⁻³ mm) des Zentrifugats im Säbelchaisenkolben noch weitere 25—35 g Dicarbonsäureanhydrid gewinnen. Dies entspricht einer Ausbeute von 70 bis 75 % d. Th.

Das Anhydrid hatte den in der Literatur angegebenen Schmp. von 148°. Die freie Säure schmolz je nach Erhitzungsdauer zwischen 150—153° (u. Zers.) (Analysen).

2. 20 g Acetoxkörper wurden mit 5 ccm Pyridin 10 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Entfernen des Pyridins i. V. erhielt man das Säureanhydrid in fast quantitativer Ausbeute.

4,5-Dibrom-3,4,5,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid (XXX)

2 g 3,6-Dihydrophthalsäure-anhydrid wurden in 15 ccm Chloroform gelöst und unter Kühlung mit Eiswasser tropfenweise mit 2 Atomen Brom versetzt. Das Dibromid fiel sofort aus und konnte abgesaugt werden. Es ist in Äther, Petroläther, Tetrachlorkohlenstoff schwer, in Alkohol nur mäßig löslich. Aus Essigsäureanhydrid umkristallisiert, Schmp. 238° (u. Zers.).

C₈H₆O₃Br₂ Ber. Br 51,57 Gef. Br 51,68

2,3-Dihydrophthalsäure

1. 50 g Acetoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid wurden mit 40 g conc. Salzsäure unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten konnten 33 g 1,2-Dihydrophthalsäure vom Schmp. 180° abgesaugt werden.

2. Durch 2stündiges Kochen von 50 g 3-Äthoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalsäure-anhydrid in 500 ccm conc. Salzsäure unter Rückfluß konnten nach dem Erkalten 24 g 2,3-Dihydrophthalsäure abfiltriert werden. Durch Einengen des Filtrats wurden noch weitere 9 g erhalten (Gesamtausbeute 87%).

Anhydrid (XXVII). Man erwärmte 19 g 1,2-Dihydrophthalsäure auf dem Wasserbad in 20 ccm Essigsäureanhydrid schwach, bis die Säure gerade in Lösung gegangen war. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur und Abdestillieren des Essigsäureanhydrids im Hochvakuum konnte 1,2-Dihydrophthalsäure-anhydrid vom Schmp. 102° fast quantitativ erhalten werden.

4,5-Dibrom-2,3,4,5-tetrahydrophthalsäure-anhydrid (XXIX)

Zu 3 g 2,3-Dihydrophthalsäure-anhydrid in 10 ccm Chloroform wurden unter Kühlung 2 Atome Brom zugetropft. Nach kurzer Zeit konnte das ausgefallene Dibromid abgesaugt werden. Die Löslichkeit in Petroläther, Benzol und Äther ist gering. Je nach Erhitzungsdauer schmilzt die Verbindung zwischen 168 und 173° (u. Zers.).

C₈H₆O₃Br₂ (Mol 309,9) Ber. Br 51,57 Gef. Br 51,58

Zur Kenntnis des Propargylaldehyds I

Darstellung, Polymerisation und Reaktion mit Aminen

Von *Franz Wille* und *Ludwig Saffer*¹⁾

(Mitbearbeitet von *Wilhelm Weißkopf*)

(Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität München)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 22. Oktober 1949)

Der Propargylaldehyd wurde im Jahre 1898 von L. Claisen²⁾ aus dem Dibromacetal des Acroleins durch zweifache Bromwasserstoffabspaltung und anschließende Verseifung zuerst dargestellt. Wegen der mit schlechten Ausbeuten verlaufenden Acetalspaltung war der Aldehyd nach diesem Verfahren schwer zugänglich. Das ist wohl der Grund, weshalb in den nachfolgenden Jahren eine weitere Bearbeitung dieser interessanten Verbindung unterblieben ist. Erst nachdem es W. Reppe in der Badischen Anilin- und Sodafabrik in Ludwigshafen gelungen war, den Propargylalkohol aus Acetylen und Formaldehyd in technischem Ausmaße zu synthetisieren, war eine neue Möglichkeit zur präparativen Gewinnung des Aldehyds geschaffen worden.

Unsere ersten Versuche, vom Propargylalkohol zum Aldehyd zu gelangen, waren darauf gerichtet, die Dehydrierung auf katalytischem Wege in der Gasphase durchzuführen. In einer geeigneten Apparatur wurde bei Temperaturen zwischen 150° und 500° ein Propargylalkohol-Luft- bzw. Stickstoff-gemisch über einen Kontakt geleitet und nach dem Durchgang der Alkohol und andere schwerflüchtige Verbindungen bei einer Temperatur, die in der Nähe der Siedetemperatur des Propargylaldehyds lag, rückkondensiert. Die leichter flüchtigen Anteile wurden dann in einer mit flüssigem Stickstoff gekühlten Falle aufgefangen. Als Kontakte haben wir u. a. Cu, Ag, Pd, Ni, V₂O₅ untersucht, die auf Ton-scherben, Asbest oder Kohle als Träger aufgebracht waren. Neben Acetylen, Kohlendioxyd und anderen nicht weiter untersuchten flüssigen Verbindungen war Propargylaldehyd nur bei Verwendung eines Palladium- oder eines Silberkontaktes mit Luft als Trägergas deutlich durch seinen charakteristischen Geruch und seine typische Zersetzungsreaktion mit Natronlauge in Acetylen und Formiat nachweisbar. Doch waren die erhaltenen Mengen im Vergleich mit den anderen Umsetzungsprodukten so gering, daß uns die katalytische Dehydrierung zunächst wenig aussichtsreich erschien.

Wesentlich erfolgreicher waren wir, als wir uns der Oxydation des Propargylalkohols in flüssiger Phase zuwandten. Von den verschiedenen

¹⁾ Dissertation L. Saffer, Universität München 1944.

²⁾ B. 31, 1021 (1898), B. 36, 3664 (1903).

untersuchten Oxydationsmitteln erwiesen sich als geeignet Chromsäure-Schwefelsäure, Wasserstoffsuperoxyd mit Ferrosalz als Katalysator, Cerisulfat und Kaliumpermanganat. Wir haben speziell die Oxydation mit Chromsäure ausgearbeitet³⁾ und nach dem im Versuchsteil beschriebenen Verfahren Ausbeuten von 40 bis 46% an Aldehyd erhalten.

Die für unsere Versuche notwendige quantitative Bestimmung des Propargylalkohols haben wir nach der Methode von Volhard ausgeführt. Hierzu wird der Alkohol in 1proc. Natriumacetatlösung als seidigglänzendes Silbersalz von der Zusammensetzung $\text{Ag C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{Ag OOCCH}_3$ ausgefällt und der Überschuß des Silbers in der üblichen Weise bestimmt. Die Löslichkeit des oben beschriebenen Silbersalzes in 1proc. Natriumacetat beträgt $0,12 \cdot 10^{-3}$ Mol/L bei 22°.

Zur quantitativen Bestimmung des Aldehyds haben wir die von L. Claisen beschriebene Reaktion mit Hydroxylamin-chlorhydrat zu Isoxazol benützt. Die entstandene Salzsäure wurde mittels einer Glaselektrode und unter Verwendung des Ultrajonographen von Lautenschläger potentiometrisch bestimmt⁴⁾.

Auch die bekannte Spaltung des Propargylaldehyds durch Natronlauge in Acetylen und Ameisensäure haben wir in der Barcroft-Warburg-Apparatur auf ihre Brauchbarkeit zur quantitativen Bestimmung untersucht. Die hier gemessenen Acetylenwerte liegen aber 10–20% unter den Sollwerten. Die Ursache liegt in Nebenreaktionen, die auch bei großer Verdünnung eintreten und die sich durch eine Gelbfärbung kenntlich machen.

Die Polymerisation des Propargylaldehyds

Frisch destilliert ist der Propargylaldehyd eine farblose, stark zu Tränen reizende Flüssigkeit, die bei Zimmertemperatur mit Wasser in allen Verhältnissen, bei Temperaturen um den Nullpunkt nur begrenzt damit mischbar ist. Nach einigem Stehen beginnt sich der Aldehyd über gelb nach braunrot zu verfärben und nach einigen Wochen hat sich schließlich ein dunkelbrauner Niederschlag abgeschieden. Aus diesem konnten wir durch Extraktion mit Äther in schlechter Ausbeute eine kristalline Verbindung vom Schmp. 126° erhalten, die nach der Analyse ein Polymeres des Propargylaldehyds war. Wir fanden, daß unter dem Einfluß von geringen Mengen Piperidinacetat und manchen tertiären Aminen wie Triäthylamin und Dimethylanilin die Ausbeute wesentlich gesteigert werden konnte. Aus ätherischen Lösungen von Propargylaldehyd begann nach erfolgter Zugabe von etwa 2% Piperidinacetat in kurzer Zeit die Abscheidung des Polymerisationsproduktes in schönen Kristallen, die beim Stehen im Eisschrank tagelang andauerte. Führt man die Reaktion bei 30–40° im Wasserbad durch, so war die Polymerisation bereits nach einigen Stunden zu Ende. Die Ausbeuten lagen bei 45–50%, bezogen auf den eingesetzten Aldehyd. Daneben entstanden noch braungefärbte, amorphe Produkte. Die mit Triäthylamin und mit

³⁾ Wie wir nach Abschluß unserer Arbeiten erfuhren, benutzte W. Roppe MnO_2 in schwefelsaurer Lösung als Oxydationsmittel. *Experientia* V, 93 (1949) D.R.P. a I 76 416, Leverkusen v. 1. 12. 43.

⁴⁾ Eitel, J. pr. 159, 292 (1941).

Dimethylanilin eingeleiteten Polymerisationen verliefen sehr heftig. Es erwies sich hier sogar als notwendig, mit Äther-Kohlensäure zu kühlen.

Das Polymerisationsprodukt ist ein farbloser, in Wasser schwer löslicher Körper, der sich aus Methanol oder Essigester umkristallisieren läßt. Von hartnäckig anhaftenden, färbenden Begleitstoffen läßt sich die Substanz am bequemsten durch Sublimation im Hochvakuum befreien.

Die in Eisessig vorgenommene Molekulargewichtsbestimmung ergab, daß ein Trimeres des Propargylaldehyds von der Zusammensetzung $C_9H_6O_3$ vorlag.

Ein aus Methanol mit Silbernitrat erhaltenes weißes, explosives Salz $C_9H_6O_3 \cdot Ag \cdot 1/2 AgNO_3 \cdot H_2O$ zeigte das Vorhandensein einer Äthylgruppe an. Diese ist bei vorsichtiger katalytischer Hydrierung unter Aufnahme von 1 Mol H_2 in eine Äthylengruppe überführbar. In Übereinstimmung mit dieser Vorstellung gibt das mit Palladium/Tierkoble als Katalysator erhaltene Dihydroprodukt $C_9H_8O_3$ kein Silbersalz mehr. Mit Anilin konnte ein Addukt $C_9H_6O_3 \cdot 2 C_6H_5NH_2$ und mit Anilinchlorhydrat ein Azomethin $C_9H_6O_2 : NC_6H_5$ erhalten werden, die beide mit alkoholischer Silbernitratlösung eine positive Acetylenreaktion gaben.

Mit Hydroxylamin-hydrochlorid gaben das Polymerisationsprodukt wie auch das erwähnte Dihydroprodukt ein Dioxim.

Aus dem Dioxim der nicht hydrierten Verbindung ließen sich mit Thionylchlorid 2 Mol Wasser abspalten; es konnte ein Dinitril isoliert werden. Diese Befunde sprachen zusammen mit der Reduktionswirkung auf ammoniakalische Silbernitratlösung für die Existenz zweier Aldehydgruppen in dem Trimerisationsprodukt. Die sonst für Aldehyde charakteristische Farbreaktion mit fuchsinschwefliger Säure blieb aus. Bei Zugabe des Reagens fiel ein amorpher gelber Niederschlag aus. Ein Versagen dieser Reaktion ist in der Literatur mehrfach beschrieben worden, z. B. bei dem Safranal, ferner dem 1,1,3,5-Tetramethyl-2-formyl-cyclohexadien-(2,4) und dem 1,1,5-Trimethyl-2-formyl-cyclohexadien⁹⁾.

Von den beiden Aldehydgruppen unseres Polymerisationsproduktes ließ sich die eine in der Hitze mit Natronlauge als Ameisensäure abspalten.

Zur Erkennung der Funktion des dritten Sauerstoffs gab die Eisenchloridreaktion einen Anhaltspunkt. Während das Polymerisationsprodukt in der Kälte keine Farbreaktion gab, konnte nach kurzem vorherigem Erwärmen mit verd. Schwefelsäure oder Natronlauge das Vorhandensein eines Enols aus der intensiven Rotfärbung mit Eisen-(III)-chlorid gefolgert werden. Tatsächlich ließ sich dann auch, nachdem man die Substanz durch Verreiben mit verd. Natronlauge in der Kälte in Lösung gebracht hatte, nach dem Ansäuern durch Ätherextraktion eine Verbindung der Zusammensetzung $C_6H_5O_3 \cdot H_2O$ isolieren, deren Kristallisation wegen der Empfindlichkeit der Substanz einige Mühe bereitete. Sie ergab sofort, wie zu erwarten, mit Eisenchlorid die tiefrote

⁹⁾ J. Schmidt, A. 547, 262 (1941); Fischer und Löwenberg, A. 494, 276 (1932).

Enolreaktion. Durch potentiometrische Titration unter Verwendung der Glaselektrode wurden 2 saure Gruppen angezeigt. Dementsprechend ließ sich auch ein Di-ammonium-salz darstellen. Dieselbe Verbindung und ihr Di-natriumsalz hatte schon R. Hüttel⁶⁾ aus dem Propargylaldehyd mit verd. Natronlauge in Aceton erhalten. Durch die Einwirkung der verd. Lauge war sicher keine weitere tiefgreifende Veränderung unseres Polymerisationsproduktes eingetreten als die — wie wir wegen der milden Bedingungen annehmen — Aufspaltung eines cyclischen Enoläthers; denn durch Wasser entziehende Mittel wie Phenylcyanat, Dicyclohexylcarbodiimid und Maleinsäureanhydrid konnten wir ein Mol Wasser wieder abspalten und erhielten das Polymerisationsprodukt zurück.

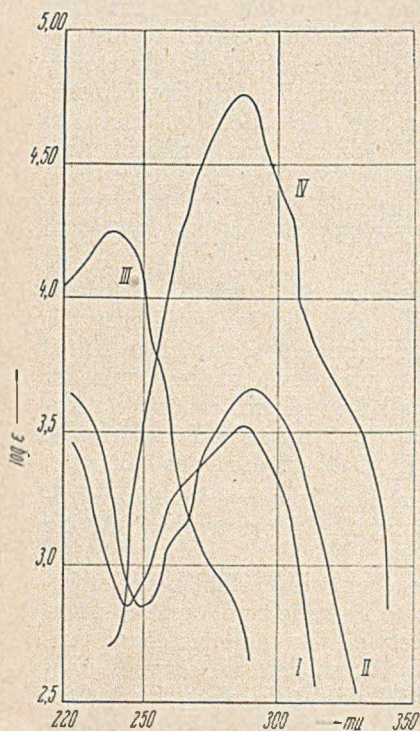
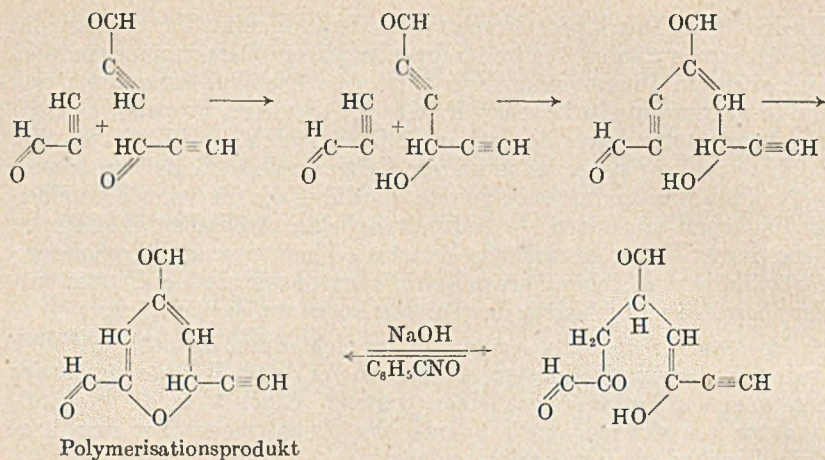
Trotz vieler Bemühungen gelang es uns nicht, durch oxydativen Abbau weder des Polymerisationsproduktes noch der durch Hydrierung daraus entstandenen Verbindungen einen weiteren Einblick in die Molekülstruktur zu erhalten. Auch konnte eine Depolymerisation zum Propargylaldehyd nie festgestellt werden.

Interessant waren die Beobachtungen, die wir mit Palladium/Tierkohle als Katalysator bei der Hydrierung machten. Führte man die Hydrierung bei einem ungefähren Verhältnis Substrat : Katalysator = 10 : 1 aus, so kam die Wasserstoffaufnahme zu einem Stillstand, nachdem ein Mol Wasserstoff aufgenommen war. Diese Reaktion führte zu dem schon erwähnten Dihydroprodukt. Wenn aber das Verhältnis Substanz : Katalysator gleich oder kleiner als 1 : 1 war, so erfolgte eine rasche Wasserstoffaufnahme von in günstigsten Fällen 7,3 Mol H₂, ein Wert, der sich auch nach tagelanger Hydrierdauer bei der erst angegebenen Katalysatormenge nie erreichen ließ. Auf Grund dieser großen Wasserstoffaufnahme mußten wir annehmen, daß auch die Aldehydgruppen mithydriert wurden. In der Tat gab die Fraktionierung des terpenähnlich riechenden, flüssigen Hydrierungsgemisches einen Anteil C₉H₁₈O mit negativer Aldehydreaktion und einen anderen mit der Bruttoformel C₉H₁₄O₂, der ammoniakalische Silbernitratlösung reduzierte und eine positive Aldehydreaktion nach Angeli-Rimini gab. Außerdem konnte ein Semicarbazon C₁₀H₁₅O₂N₃ erhalten werden.

Nach dem Vorausgehenden wurden in dem Trimeren des Propargylaldehyds nachgewiesen: eine Äthingruppe, 2 Aldehydgruppen und ein ringgebundener Enoläther-Sauerstoff.

Versucht man nun, sich ein Bild zu machen, wie drei Moleküle Propargylaldehyd reagieren können, damit obige Befunde zum Ausdruck kommen, so ist es naheliegend, die für die Acetylen-Verbindungen charakteristischen Vinylierungs- und Äthinylierungs-Reaktionen zur Deutung heranzuziehen. Da der Propargylaldehyd sowohl eine Äthin- als auch eine Carbonylgruppe enthält, so ist er zu beiden Reaktionsweisen gleichzeitig befähigt und wir können für die Polymerisation folgendes Schema aufstellen:

⁶⁾ B. 74, 1680 (1941).



Die ebenfalls denkbare Ausbildung eines Fünfringes halten wir nicht für sehr wahrscheinlich.

Das unter dem Einfluß basischer Katalysatoren erhaltene Trimere des Propargylaldehyds ist demnach das 4,6-Diformyl-2-äthynyl- α -pyran.

Im Einklang hiermit sind auch die erhaltenen spektroskopischen Befunde⁷⁾:

Polymerisationsprodukt:

$\lambda_{\text{max}} = 287 \text{ m}\mu \pm 2$; $\log \epsilon = 3,53 \pm 0,02$

Dihydroprodukt:

$\lambda_{\text{max}} = 292 \text{ m}\mu \pm 1$; $\log \epsilon = 3,66 \pm 0,02$

Hydratisierungsprodukt:

$\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ m}\mu \pm 3$; $\log \epsilon = 4,25$

Fig. 1.

I Polymerisationsprodukt. $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3$

II Dihydroprodukt. $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3$

III Hydratisierungsprodukt. $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

IV 1-tert.-Butylamino-3-oxy-allen $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}$

⁷⁾ Für die Aufnahme der Absorptionsspektren sind wir Erl. Dr. F. Pruckner, KWI f. Psychiatrie, München, zu großem Dank verpflichtet.

Die Reaktion von Propargylaldehyd mit primären und sekundären Aminen

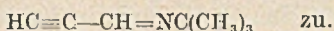
Die Polymerisation des Propargylaldehyds unter dem Einfluß von tertiären Aminen war für uns der Anlaß, auch seine Reaktion mit primären und sekundären Aminen in unsere Untersuchungen einzubeziehen.

Wie W. Reppe in Ludwigshafen³⁾ zeigen konnte, lagern sich diese bei Gegenwart geeigneter Katalysatoren zunächst an Acetylen an unter Bildung von Vinylaminen, die sich entweder isolieren lassen oder unter Polymerisation oder unter erneuter Anlagerung von Acetylen weiter reagieren.

Auf unseren Aldehyd übertragen, sollten wir demnach zu Derivaten eines Aminoacroleins gelangen können, wenn nicht durch die Aldehydgruppe andere Komplikationen eintreten.

Wir haben die Addition von tert. Butylamin an Propargylaldehyd näher untersucht.

Läßt man Propargylaldehyd und tert. Butylamin in Benzol unter Eiskühlung miteinander reagieren, so entstehen 2 Verbindungen, die sich durch fraktionierte Destillation trennen lassen. Die eine bei 34°/10 mm übergehende ist eine farblose, die Schleimhäute stark reizende Flüssigkeit. Sie hat die Zusammensetzung: C₇H₁₁N. Die Verbindung reagiert alkalisch und gibt mit alkoholischer Silbernitratlösung ein weißes Silber-salz. Ihr kommt die Konstitution eines Azomethins:



Die andere Verbindung destilliert bei 85°/14 mm, ist schwach gefärbt und schmilzt bei 87°. Sie riecht aromatisch. In Wasser ist sie leicht und mit neutraler Reaktion löslich. Auf Grund der Analyse ist sie das Additionsprodukt von 1 Mol tert. Butylamin an 1 Mol Propargylaldehyd. Ein Acetylenwasserstoff konnte nicht mehr nachgewiesen werden. Auch reduzierte sie nicht mehr ammoniakalische Silbernitratlösung. Dagegen gab sie eine intensive dunkelrote Farbreaktion mit Ferrichlorid. Die Eigenschaften dieser Verbindung werden am besten zum Ausdruck gebracht, wenn man sie als die Enolform des 3-tert. Butylaminoacroleins formuliert: (CH₃)₃C·NH—C=C=CHOH. Eine Bestätigung dieser Konstitution sehen wir auch in dem Absorptionsspektrum:

$$\lambda_{\text{max}}: 287 \text{ m}\mu, \log \epsilon = 4,78$$

In Übereinstimmung mit dieser Vorstellung konnten wir dieses Allen in wäßrigem Äther mit Al-Griß zum 1-Oxy-3-tert.-butylamino-propan reduzieren, das identisch war mit dem aus tert. Butylamin und Trimethylen-bromhydrin-1,3 synthetisierten.

Dodecylamin, Dicyclohexylamin und Piperidin lassen sich ebenfalls an Propargylaldehyd im Verhältnis 1 : 1 zu Verbindungen mit fehlenden Acetylen- und Aldehydreaktionen und dunkelroter Enolreaktion mit

Eisenchlorid addieren. Auch das schon von Claisen erhaltene Additionsprodukt von 1 Mol Anilin an 1 Mol Aldehyd hat diese Eigenschaften.

Aus Analogiegründen sind auch sie als Derivate des 1-Amino-3-oxylallens aufzufassen.

Wir haben im Vorstehenden eine 1,2-Addition des Amins an den Acetylenkörper angenommen und nachfolgende Enolisierung.

Ebenso gut kann man die Allenbildung auch als 1,4-Addition formulieren in Anlehnung an die Ergebnisse von W. H. Carothers, G. J. Berchet und A. M. Collins⁸⁾, die durch Addition von Chlorwasserstoff an Vinylacetylen das Chlormethylallen erhielten.

Herrn Dir. Dr., Dr. h. c., Dr.-Ing. e. h. W. Reppe möchten wir unseren ergebsten Dank aussprechen für den uns zur Ausführung dieser Arbeit zur Verfügung gestellten Propargylalkohol.

Beschreibung der Versuche

Darstellung des Propargylaldehyds

In einen dreifach-tubulierten, 3 l fassenden Reaktionskolben gibt man 360 ccm 33proc. Propargylalkohol und eine abgekühlte Mischung von 135 ccm Schwefelsäure und 200 ccm Wasser. Der Kolben wird mit Eis-Kochsalzmischung gekühlt. Im Laufe von einigen Stunden läßt man eine Lösung von 210 g techn. Chromsäure in 325 ccm Wasser und 135 ccm conc. Schwefelsäure zutropfen. Die notwendige kräftige Durchrührung der Reaktionslösung und gleichzeitige Fortführung des gebildeten Aldehyds wurde von einem Luftstrom bewirkt, der durch ein gebogenes, mit feinen Löchern versehenes Glasrohr einströmte und durch die Lösung perlte. Die Ausbeute wurde verbessert, wenn die einfallenden Tropfen der Chrom-Schwefelsäure durch einen schwachen Luftstrom versprüht wurden, den man durch eine, den Tropftrichterhals umschließende Mantelkapillare eintreten ließ. Die Kondensation des Aldehyds erfolgte in 3 auf -80° gekühlten, hintereinandergeschalteten Fallen. Die Apparatur war an einer Wasserstrahlpumpe angeschlossen und der durch die Mantelkapillare und das gebogene Glasrohr eintretende Luftstrom wurde so reguliert, daß ein Unterdruck von 35 bis 40 mm Hg herrschte. Dann erwärmt man das Bad auf 30° und destilliert bei 14 mm Hg den noch in der Reaktionslösung befindlichen Aldehyd heraus. Anschließend wird der Inhalt der Fallen über einer Widmerspirale fraktioniert. Ausbeute 54 g vom Sdp. $53-55^{\circ}$. Mit Vorteil kann man sich zur Trennung von mit übergegangenem Wasser der Beobachtung bedienen, daß sich nach dem Auftauen in den Fallen 2 Schichten gebildet haben, von denen die obere fast reiner Aldehyd ist.

⁸⁾ Am. Soc. 54, 4066 (1932).

Der Propargylaldehyd ist auch in wäßriger Lösung nicht beständig. Wir haben mittels der Hydroxylaminmethode die Veränderung einer etwa 9proc. wäßrigen Lösung, die bei 4° aufbewahrt wurde, gemessen.

Gehalt am	1. Tag	1,707 Mol/L
„	„ 4. „	1,45 „
„	„ 11. „	1,13 „

Beim Kochen einer wäßrigen Propargylaldehyd-lösung unter Rückfluß kommt es zu Abscheidung von braunen, festen Polymerisaten, aus denen durch Ätherextraktion in schlechter Ausbeute das Trimere vom Schmp. 126° isoliert werden konnte.

Die Polymerisation des Propargylaldehyds

a) In ätherischer Lösung mit Piperidinacetat

11,1 g frisch destillierter Aldehyd wurden mit 50 ccm abs. Äther versetzt und auf -10° gekühlt. Dazu wurden 0,15 g Piperidinacetat gegeben und der Kolben in den Eisschrank gestellt. Bald begannen sich Kristalle an der Glaswand abzuschneiden. Nach 2 Tagen wurde von dem Niederschlag abgegossen und zu der Lösung erneut 0,15 g Piperidinacetat gegeben. Es erfolgte weitere Abscheidung von Kristallen. Dasselbe wurde noch 2mal wiederholt. Die erhaltenen Mengen an Rohkristallat betragen:

1. 5,62 g; 2. 1,40 g; 3. 1,1 g; 4. 0,32 g.

Aus den vereinigten Rohprodukten wurde durch Ätherextraktion verhältnismäßig reines Polymerisationsprodukt erhalten. Insgesamt 5,67 g. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol hatte es den Schmp. von 126°.

$C_9H_8O_3$ (162) Ber. C 66,65 H 3,70 Mol. G. (in Eisessig) 162
Gef. » 66,73 » 3,95 „ 142, 156, 148

Für unsere späteren Umsetzungen haben wir meist das durch Hochvakuumsublimation gereinigte Produkt vom Schmp. 125° benützt. Es ist interessant festzustellen, daß die Polymerisation nie bis zum völligen Verschwinden des Aldehyds ging. Er war auch nach sehr langem Stehen noch durch seinen intensiven Geruch nachweisbar. Wie wir später fanden, kann man die Polymerisation auch im Wasserbad unter Rückfluß in wesentlich kürzerer Zeit ausführen, ohne daß die Ausbeuten sich wesentlich verschlechtern.

b) Ohne Lösungsmittel mit Piperidinacetat

10 g Propargylaldehyd wurden bei -10° mit 1 g Piperidinacetat versetzt. Es tritt lebhaftere Reaktion ein unter Braunfärbung. Nach $\frac{1}{4}$ - bis $\frac{1}{2}$ stündigem Stehen im Wasserbad bei 25–30° unter Rückfluß ist der Kolbeninhalt zu einer dunkelbraunen, mit Kristallen durchsetzten Masse erstarrt. Ausbeute 9,4 g Rohprodukt.

c) Mit Triäthylamin und Dimethylanilin

4 g Aldehyd wurden in Äther/Kohlensäure eingefroren und dann 0,1 g Triäthylamin zugegeben. Nach dem Aufsetzen eines Rückflußkühlers ließ man die Temperatur des Bades langsam ansteigen. Bei -20° erfolgte eine sehr lebhaft Reaktion unter Erstarren des Kolbeninhalts. 3,7 g Rohprodukt.

Wurde die Polymerisation mit 0,2 g Dimethylanilin ausgeführt, so setzte die Reaktion bereits bei -60° bis -50° ein. 3,7 g Rohprodukt.

Silbersalz des Polymerisationsproduktes. 100 mg Polymerisationsprodukt wurden in 50 ccm Methanol gelöst. Nach Zugabe von 10 ccm n/10-Silbernitrat zu der auf 0° abgekühlten Lösung trat eine milchige Trübung auf und nach 5–10 Minuten hatte sich das Silbersalz in feinen Nadeln abgeschieden. Nicht immer führte der Versuch zu einem kristallisierten Produkt. Es kam dann zu braunen bis schwarzen Niederschlägen. Das Silbersalz verpufft beim Erhitzen.

$C_9H_3O_3Ag \cdot H_2O \cdot \frac{1}{2}AgNO_3$ (372) Ber. C 29,05 H 1,88 N 1,89 Ag 43,50
Gef. » 29,07 » 2,02 » 1,93 » 41,71

Dihydroprodukt $C_9H_8O_3$

50 mg Polymerisationsprodukt ($0,31 \cdot 10^{-3}$ Mol) wurden in 15 ccm Essigester gelöst und mit 7 mg Palladium/Tierkohle hydriert. Wasserstoffaufnahme $0,397 \cdot 10^{-3}$ Mol. Die Verbindung kristallisierte nach dem Abdampfen des Essigesters. Schmp. $74-80^{\circ}$ nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser. Sie gab mit alkoholischer Silbernitratlösung kein Silbersalz.

$C_9H_8O_3$ (164) Ber. C 65,85 H 4,88
Gef. » 65,97 » 5,25

Die Umsetzung des Polymeren mit Anilin-chlorhydrat (a) und Anilin (b)

a) 81 mg Substanz wurden in 10 ccm Methanol gelöst und mit einer Lösung von 195 mg Anilin-chlorhydrat in 15 ccm Wasser versetzt. Nach kurzem Stehen im Eisschrank schied sich das Azomethin in gelben Kristallen aus, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol einen Schmp. von 204° hatten.

$C_{11}H_{11}O_2N$ (237) Ber. C 75,95 H 4,64 N 5,91
Gef. » 75,79 » 4,74 » 5,42

b) 100 mg Polymerisationsprodukt wurden in 2 ccm Essigester gelöst und 10 Tropfen Anilin zugegeben. Die erhaltenen Kristalle wurden aus Dioxan-Wasser umkristallisiert. Schmp. $171-172^{\circ}$ (Zers.).

$C_{21}H_{20}O_3N_2$ (348,4) Ber. C 72,40 H 5,74 N 8,05
Gef. » 72,63 » 5,60 » 8,36

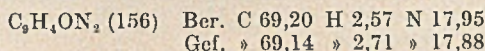
Das Dioxim des Polymerisationsproduktes

162 mg Substanz wurden in 5 ccm Methanol in der Kälte gelöst und 4 ccm einer mol. Lösung von Hydroxylamin-chlorhydrat zugegeben. Die Lösung färbte sich gelb und nach 4–5 Stunden hatte sich das Dioxim abgeschieden. Aus Aceton/Wasser umkristallisiert war der Schmp. 230° (Zers.).

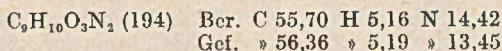
$C_9H_8O_3N_2$ (192) Ber. C 56,25 H 4,17 N 14,58
Gef. » 57,02 » 4,13 » 14,23

Dehydratisierung des Oxims zum Dinitril

300 mg Dioxim vom Schmp. 230° wurden bei 0° mit 2 ccm reinem Thionylchlorid versetzt, kurze Zeit stehengelassen und dann das Thionylchlorid i. V. entfernt. Es hinterbleibt ein Öl, das nach kurzem Stehen erstarrt. Nach der Sublimation im Hochvakuum hatte die Verbindung den Schmp. 91°.

*Das Dioxim der Dihydroverbindung C₉H₈O₃*

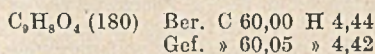
95 mg Substanz wurden in 2,5 ccm Wasser, dem einige Tropfen Methanol zugesetzt waren, gelöst und bei 35° 2,5 ccm einer m/l-Hydroxylamin-chlorhydratlösung zugegeben. Es trat Gelbfärbung ein und nach einigem Stehen fiel das Dioxim aus. Nach der Sublimation bei 120° im Hochvakuum hatte das Dioxim den Schmp. 168,5° (Zers.).



Mit Thionylchlorid konnte hieraus kein krist. Dinitril erhalten werden.

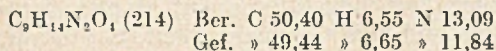
Die Aufspaltung des Pyranringes

600 mg Polymerisationsprodukt wurden fein gepulvert und zu einer Mischung von 10 ccm n/1-Natriumcarbonat und 3 ccm 2n-Natronlauge gegeben. Man verrieb das Pulver mit dem Glasstab, bis Lösung eingetreten war. Von einem geringen Rückstand wurde abfiltriert. Mit verd. Schwefelsäure wurde nun auf ein p_H von 3—4 eingestellt und unter Vermeidung von starker Lichteinstrahlung mit peroxydfreiem Äther extrahiert. Nach dem Abdampfen des Äthers erhielt man 580 mg kristallisiertes Produkt vom Schmp. 128—130°. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Dioxan war der Schmp. 141°.



Die Hydrierung mit Palladium/Tierkohle als Katalysator führte nicht zu einem kristallisierten Produkt. Die Wasserstoffaufnahme schwankte bei verschiedenen Versuchen zwischen 2 und 5,1 Mol. Nach der Hydrierung war die Enolreaktion mit Eisenchlorid negativ.

Zur Herstellung des Di-ammoniumsalses wurden 2 g Polymerisationsprodukt in 35 ccm Methanol gelöst und dann 7 ccm conc. Ammoniak zugegeben. Nach 1 ½ Stunden wurde i. V. zur Trockne gedampft. Der zurückbleibende hellbraune kristalline Körper wurde mit Aceton digeriert. Schmp. 105/106°.



Da das Salz nicht umkristallisiert werden konnte, stimmen die Analysenwerte nicht gut. — Das Ammonsalz zeigte intensive blaue Fluoreszenz im Licht der Quecksilberlampe. Das Polymerisationsprodukt fluoresziert nicht.

Rückschließung des Pyranrings

a) 59 mg der Verbindung vom Schmp. 141° wurden mit 66 mg Maleinsäureanhydrid vermischt und im Ölbad zum Schmelzen erhitzt. Bei der Schmelztemp. von 107° wurde die Schmelze 45 Minuten gehalten. Anschließend zweimalige Hochvakuumsublimation und nachfolgendes Umkristallisieren aus Methanol führte zu einer Verbindung vom Schmp. 126°. Der Mischschmp. mit dem Trimeren zeigte keine Depression.

b) 20 mg der Verbindung vom Schmp. 141° wurden mit der dreifachen Menge Phenylecyanat versetzt. Nachinigem Stehen wurde das Phenylecyanat im Hochvakuum entfernt und der gelbe Rückstand bei 80° sublimiert. Das weiße, kristallisierte Sublimat hatte einen Schmp. von 125° und war, wie der Mischschmp. zeigte, identisch mit dem Polymeren.

Die Abspaltung von Ameisensäure

100 g Substanz wurden mit 10 ccm 2n-Natronlauge 1 ½ Stunden auf 60–80° erhitzt. Dann wurde mit 11 ccm 2n-Schwefelsäure angesäuert und vom ausgefallenen Niederschlag abgetrennt. Die Ameisensäure wurde abdestilliert und nach Riesser bestimmt⁹⁾.

Ameisensäure Ber. $0,617 \cdot 10^{-3}$ Mol
Gef. $0,716 \cdot 10^{-3}$ Mol

Die katalytische Perhydrierung des Polymeren

a) 50,1 mg Substanz wurden in abs. Äthylalkohol gelöst und nach Zugabe von etwa 60 mg Raney-Nickel hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war langsam. Im Verlauf von 6 Tagen konnten 6 Mol Wasserstoff pro Mol Polymerisationsprodukt aufgenommen werden.

b) 51 mg Substanz wurden in Methanol gelöst und mit 21 mg Palladium auf CaCO₃ hydriert. Im Verlauf von 2 Tagen wurden 3,5 Mol Wasserstoff pro Mol Polymerisationsprodukt aufgenommen.

c) 200 mg Substanz wurden in 20 ccm Essigester gelöst und mit 200 mg Palladium/Tierkohle hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 7,3 Mol. pro Mol. 96% dieser Menge wurden in 3,5 Stunden aufgenommen. Die Wasserstoffaufnahme war zuerst linear mit der Zeit und klang dann ab. Der kinetische Verlauf ließ keine Stufen erkennen.

d) 5 g Substanz wurden in 50 ccm Methanol mit 1 g Palladium/Tierkohle hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug nach 4 Tagen 4,6 Mol.

Bei den sehr zahlreichen Versuchen, die wir mit Palladium/Tierkohle als Katalysator ausführten, haben wir den Eindruck gewonnen, als ob nicht nur das Verhältnis Substanz : Katalysator für die Größe der Wasserstoffaufnahme maßgebend ist. Es scheint, als ob außerdem die Schüttelgeschwindigkeit, d. h. die Geschwindigkeit, mit der der Wasserstoff an den Katalysator herangebracht wird, hier von Einfluß auf die Gesamtwasserstoffaufnahme ist.

⁹⁾ H. 96, 355 (1916).

Die Hydrierungsprodukte

25 g Substanz wurden in 0,5 g Ansätzen mit Palladium/Tierkohle in Methanol als Lösungsmittel hydriert. Die Katalysatormenge betrug 1 g. Nach jeweils 60—70 Minuten waren 6,5 Mol Wasserstoff aufgenommen. Dann erfolgte die Zugabe von weiteren 0,5 g Substanz, die in möglichst wenig Methanol gelöst war. Der Katalysator wurde 2mal erneuert.

Nach dem Abdestillieren des Methanols wurde das Hydrierungsgemisch i. V. fraktioniert.

Fraktion 1	Sdp. 71°/12 mm	4 g
„	Sdp. 87—92°/11 mm	7,3 g
„	Sdp. 102—103°/12 mm	4,55 g

Fraktion 1 und 2 wurden einer weiteren Fraktionierung unterworfen und die einzelnen Fraktionen analysiert.

Fraktion 1 a)	Sdp. 61—64°/10 mm		
	$C_9H_{18}O$ (142)	Ber. C 76,06	H 12,67
		Gef. » 75,56	» 12,18
b)	Sdp. 64—69°/11 mm	Gef. » 76,04	» 12,12
c)	Sdp. 75—82°/11 mm	Gef. » 74,14	» 11,89
Fraktion 2 a)	Sdp. 78—90°/12 mm		
b)	Sdp. 90—105°/12 mm		
	$C_9H_{14}O_2$ (154,1)	Ber. C 70,13	H 9,09
		Gef. » 69,66	» 9,77
c)	Sdp. 106—112°/13 mm		

Entsprechend unserer Annahme über die Konstitution unseres Polymerisationsproduktes, nach der das nur einen Sauerstoff enthaltende Hydrierungsprodukt ein Tetrahydrofuran ist, reduzieren die Fraktionen 1a, 1b, 1c ammoniakalische Silbernitratlösung nicht mehr. Fraktion 2b enthält noch eine Aldehydgruppe. Sie reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung und gibt eine positive Reaktion mit Benzsulphhydroxamsäure und Eisen(III)-chlorid.

1-tert. Butylamino-3-oxo-allyl

Zu 9 g Propargylaldehyd in 20 ccm abs. Benzol wurden bei Eiskühlung in kleinen Portionen 13 g tert. Butylamin in 20 ccm Benzol gegeben. Man ließ über Nacht im Eisschrank stehen und destillierte dann die tiefbraune, klare Lösung i. V. Bei 34°/10 mm gingen 7 g Azomethin, eine farblose, die Schleimhäute stark reizende Flüssigkeit, über. Sie färbt sich an der Luft rasch braun.

$C_7H_{11}N$ (109)	Ber. C 77,06	H 10,09	N 12,85
	Gef. » 77,13	» 9,96	» 12,91

Bei 85°/14 mm gingen 4,4 g eines zähen Öls über, das im Kühler zu einer hellgelben Kristallmasse erstarrte. Aus Äther umkristallisiert Schmp. 85°.

$C_7H_{13}NO$ (127)	Ber. C 66,15	H 10,22	N 11,02	M 100
	Gef. » 66,25	» 9,96	» 11,05	» 127

Die Verbindung ist wasserlöslich und gibt mit einer salzsauren Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin keinen Niederschlag. Tetranitromethan gibt eine intensive gelbe Färbung.

3-tert. Butylamino-propanol

a) 500 mg 1-tert. Butylamino-3-oxy-Allen wurden in 30 ccm wäßrigem Äther gelöst und 5 g amalgamierter Aluminiumgrieß zugegeben. Nach einigen Tagen wurde vom Aluminiumhydroxyd abfiltriert und der Äther abgedampft. Es hinterbleibt ein stark alkalisch reagierender, kristallisierter Rückstand. Nach der Hochvakuumsublim. ist der Schmp. 66—68°.

$C_7H_{17}ON$ (131) Ber. C 64,10 H 12,98 N 10,69
Gef. » 63,94 » 12,88 » 10,08

b) 1,4 g Trimethylen-bromhydrin wurden mit 0,74 g tert. Butylamin in einem zugeschmolzenen Glasrohr 3 Stunden im Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die dann kristallisierte Masse mit 2 g Ätzkali im Mörser gemischt und i. V. in einem Glasröhrchen auf 120° erhitzt. Der Aminoalkohol erstarrte im oberen Teil des Röhrchens.

Schmp. 64—67°. Der Mischschmp. mit dem aus dem Allen erhaltenen Aminoalkohol zeigte keine Depression.

1-Dodecylamino-3-oxy-Allen

2,2 g Propargylaldehyd, gelöst in 4 ccm Benzol, wurden unter Eiskühlung langsam zu 7,3 g Dodecylamin in 10 ccm Benzol gegeben. Es trat Braunfärbung auf. Nach einigen Tagen — der Kolben stand während dieser Zeit im Eisschrank — destillierte man das Benzol ab. Der Rückstand erstarrte. Er war unlöslich in Wasser, leicht löslich in Äther, Tetrachlorkohlenstoff und Äthylalkohol. Die Verbindung destillierte im Hochvakuum bei 120°. Schmp. 44—46°. Die Verbindung gab tiefrote Eisenchloridreaktion in Methanol.

$C_{15}H_{27}ON$ (237) Ber. C 75,95 H 12,20
Gef. » 75,00 » 11,90

1-Piperidino-3-oxy-Allen

3,8 g Piperidin, gelöst in 6 ccm Benzol, wurden langsam in eine eisgekühlte Lösung von 2,4 g Propargylaldehyd in 4 ccm Benzol gegeben. Man ließ kurze Zeit stehen und destillierte dann das Lösungsmittel ab. Das Allen ging bei 124°/0,1 mm als gelbes, viskoses Öl über. Die Verbindung ist wasserlöslich. Sie gibt eine tiefrote Eisenchloridreaktion. Mit einer salzsauren Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin gibt sie keine Fällung.

$C_8H_{13}ON$ (139) Ber. C 69,07 H 9,35 N 10,07
Gef. » 66,88 » 9,20 » 10,04

1-Dicyclohexylamino-3-oxy-Allen

Zu 2 g Propargylaldehyd in 5 ccm Benzol wurden unter Eiskühlung nach und nach 7 g Dicyclohexylamin in 5 ccm Benzol gegeben. Es bildete sich eine gelbbraune, klare Flüssigkeit. Nach 2 Tagen wurde das Benzol i. V. weggenommen. In der zähen Flüssigkeit schieden sich Kristalle ab, die sich nach Zugabe von Äther vermehrten. Aus Essigester umkristallisiert, hatte die Verbindung den Schmp. 127—128°. Sie gibt intensive rote Eisenchloridreaktion.

$C_{15}H_{25}ON$ (235) Ber. C 76,59 H 10,64 N 5,96
Gef. » 76,57 » 10,31 » 6,18

Synthesen in der Carotinoid-Reihe, VI¹⁾Darstellung der Vitamin-A-Säure und einer isomeren C₂₀-Säure

Von Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann und Magdalene Bohlmann

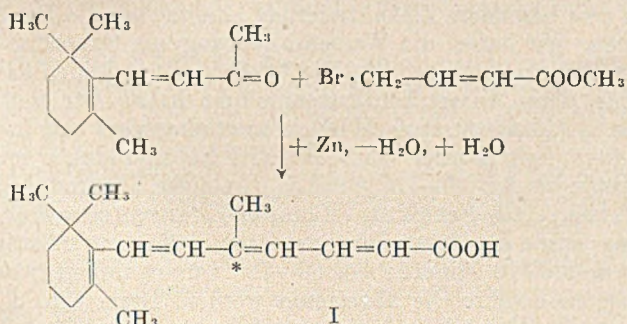
(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 22. Oktober 1949)

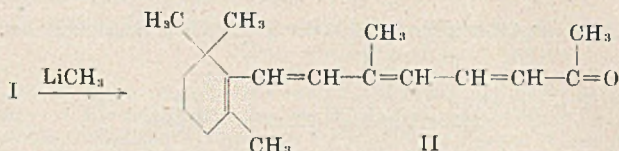
In den letzten 15 Jahren ist von verschiedenen Arbeitskreisen an der Synthese Vitamin-A-wirksamer Verbindungen gearbeitet worden. Bevor die Synthese des Vitamin-A-Alkohols von Isler und Mitarbeitern²⁾ und von van Dorp und Arens³⁾ durchgeführt werden konnte, ist als erste vollsynthetische, hoch wirksame Substanz die Vitamin-A-Säure von Inhoffen in gemeinsamer Arbeit mit Arens und van Dorp⁴⁾ dargestellt worden. Inzwischen haben auch Karrer und Mitarbeiter⁵⁾ sowie Wuest und Mitarbeiter⁶⁾ die Synthese durchgeführt. Wir haben nun noch einmal den ganzen Weg der Synthese genau studiert und mit den Ergebnissen der übrigen Autoren verglichen.

Als Ausgangsprodukt dient die C₁₇-Säure I, die aus β -Jonon durch eine Reformatzky-Reaktion mit γ -Bromcrotonsäure-methylester dargestellt wird^{4, 5, 7)}:

¹⁾ V. Mitt., A. 565, 45 (1949).²⁾ Helv. 30, 1911 (1947).³⁾ Nat. 160, 189 (1947).⁴⁾ Rec. 65, 338 (1946); Nat. 157, 190 (1946); vgl. auch Fußnote 1, A. 561, 13 (1948); sowie Sehering-Patentanmeldungen von 1944, von Inhoffen, Arens und van Dorp, z. B. No. 129 439 IV d/120.⁵⁾ Helv. 29, 704 (1946).⁶⁾ Helv. 32, 443 (1949).⁷⁾ Inhoffen, Bohlmann und Bartram, A. 561, 13 (1948).

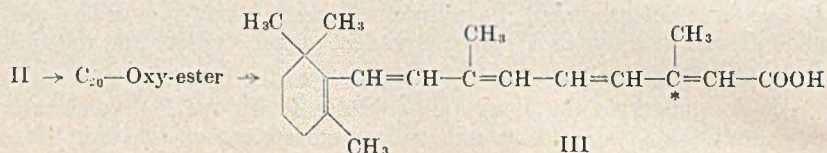
Die Ausbeute an kristalliner *trans*-C₁₇-Säure beträgt etwa 25%⁷⁾ und an *cis*-C₁₇-Säure⁷⁾ etwa 2%. Der Rest konnte bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Die nächste Stufe bildet der Umsatz von I mit Lithium-methyl zum C₁₈-Keton II:



Die Reaktion verläuft in einer Ausbeute von 90% an über das Semi-carbazon gereinigtem Keton II⁷⁾.

Der Umsatz des C₁₈-Ketons II mit Zink und Bromessigsäure-ester führt dann über den Oxy-ester nach Wasserabspaltung und Verseifung zur Vitamin-A-Säure C₂₀H₂₈O₃, (III):



Durch eine besondere Zinkaktivierung konnten wir die Reaktionszeit herabsetzen. Wir haben die Wasserabspaltung mit Oxalsäure und mit *p*-Toluolsulfosäure durchgeführt. Die Ausbeute ist in beiden Fällen etwa die gleiche. Das Wasserabspaltungsprodukt haben wir mittels Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe III⁸⁾) chromatographiert und mit Petroläther eluiert (mit Benzol werden zuviel Nebenprodukte miteluiert). Die Ausbeute beträgt 70–80%; das so gereinigte Rohprodukt hat nach dem Spektrum einen Gehalt an Vitamin-A-Ester von etwa 40%. Bei der Verseifung wurde die Feststellung gemacht, daß es am günstigsten ist, zunächst einmal 10 Minuten bei 60–70° vorzuverseifen, wobei nicht kristallisierende saure Öle abgetrennt werden. Dann wird 2 Stunden bei 70° verseift. Hiernach noch immer anfallende neutrale Anteile werden nochmals 50 Stunden bei 20° nachverseift. Die nach Abtrennung der kristallisierten Säure verbleibenden sauren Öle werden wiederum mit Diazomethan verestert, chromatographisch gereinigt und nochmals wie oben verseift; dabei konnte eine weitere Menge kristallisierte Säure gewonnen werden. Man erhält die Vitamin-A-Säure als Rohkristallat in einer Gesamtausbeute von durchschnittlich 20–25%, bezogen auf

⁸⁾ Brockmann und Schodder, B. 74, 73 (1941).

C_{18} -Keton (auf Jonon 5%); Arens und van Dorp⁴⁾ erhielten 9% Rohkrystallisat. Nach sorgfältiger Fraktionierung aus Methanol wurden zwei Fraktionen isomerer Säuren $C_{20}H_{28}O_2$ gewonnen, etwa $\frac{2}{3}$ vom Schmp. 178—80° und ein Drittel vom Schmp. 144—46°. In Fig. 1 sind die UV-Spektren der beiden Substanzen wiedergegeben. Die Unterschiede sind sehr gering, es handelt sich bei dem tiefer schmelzenden Isomeren um die *cis*-Säure, bei der am bezeichneten C-Atom *cis*-Konfiguration anzunehmen ist.

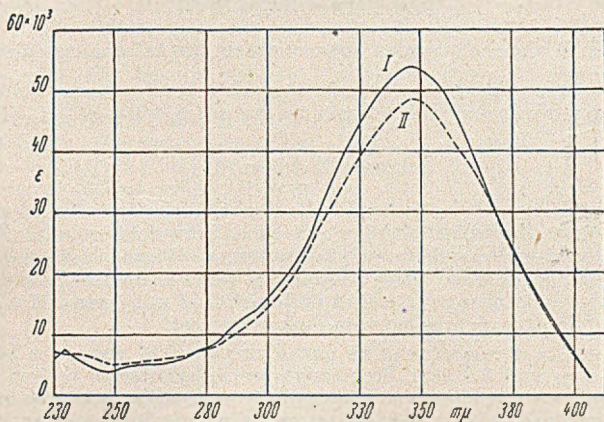


Fig. 1.

I = Säure Schmp. 178—180°; II = Säure Schmp. 144—146°

In der Arbeit von Wuest und Mitarbeitern⁶⁾ sind keine Zahlen über Ausbeuten an krystallisierter Säure enthalten. Wenn man die Angaben über Vitamin-A-wirksame Substanz nach Reduktion des Esters zugrunde legt, kommt man zu folgendem Ergebnis: Auf Grund der physiologischen Prüfung und Carr-Price-Reaktion ist die Ausbeute an Vitamin-A-wirksamem Produkt 27—38% (bezogen auf C_{18} -Keton). Da das ölige Gemisch etwa $\frac{1}{3}$ Neovitamin A enthalten soll, kann man die Ausbeute an Vitamin A selbst mit 18—25% ansetzen, wobei zu berücksichtigen ist, daß es sich hier um Öle handelt; krystallisiertes Vitamin A oder seine Ester wurden hieraus nicht isoliert. Im theoretischen Teil der Arbeit von Wuest sind die Ausbeute-Angaben etwas irreführend. Unter Berücksichtigung der obigen Berechnungen stimmen unsere Ausbeuten also mit denen von Wuest⁶⁾ einigermaßen überein.

Der Versuch, aus *cis*- C_{18} -Keton⁹⁾ eine isomere C_{20} -Säure darzustellen, ließ sich nicht durchführen, da das *cis*- C_{18} -Semicarbazon bei der Spaltung in *trans*- C_{18} -Keton umgelagert wird; die Reformatzky-Reaktion mit Bromessigeste gab wieder die Säure vom Schmp. 178—80°.

Bezüglich der Darstellung des C_{18} -Ketons durch Umsatz der C_{17} -Säure mit Lithium-methyl sei noch nachgetragen, daß man nur dann gleich-

⁹⁾ Arens und van Dorp, Rec. 66, 760 (1947).

mäßig hohe Ausbeuten erzielt, wenn die ätherische Methyl-lithium-Lösung zur ätherischen Lösung der Säure hinzugegeben wird. Verfährt man in normaler Weise, d. h. gibt man die Säurelösung zur Lithium-methyl-Lösung, dann sind die Ausbeuten sehr wechselnd. Durch bisher unbekannte, wahrscheinlich katalytische Einflüsse kann hierbei die Ausbeute an C_{18} -Keton sogar auf Null sinken und die Bildung des tertiären Alkohols ganz in den Vordergrund treten.

Experimenteller Teil

(Alle Reaktionen wurden unter reinstem Stickstoff ausgeführt)

C_{18} -Keton (II). Das Keton wurde über das Semicarbazon (vom Schmp. 183—185°) gereinigt⁷⁾ und im Hochvakuum destilliert, 130—40°/0,001 (Badtemp.).

Vitamin-A-Säure (III)

a) *Oxy-C₂₀-Säuremethylester*. Das für die Reaktion benötigte Zink wurde vorher aktiviert. Dünne Zinkspäne wurden mit conc. Schwefelsäure unter Zusatz von 1 proc. Salpetersäure behandelt, nach 2 Minuten mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen und getrocknet. Dann wurden 3 g dieser Späne im Reaktionskolben über dem Bunsenbrenner i. V. erhitzt und noch heiß mit 5 mg Jod versetzt, die auftretenden Joddämpfe wurden vom Zink absorbiert.

Nach dem Erkalten ließ man zu den Zinkspänen $\frac{1}{4}$ von einer Lösung von 7,0 g C_{18} -Keton und 3,2 ccm Bromessigsäuremethylester in 60 ccm thiophenfreiem Benzol zutropfen (von der Lösung hatte man vorher letzte Spuren Wasser azeotrop abdestilliert). Nach Zugabe von weiteren 5 mg Jod unter gutem Rühren zum Sieden erhitzt. Nach kurzer Zeit setzte unter Verfärbung die Reaktion ein. Innerhalb von 5 Minuten wurde der Rest der Lösung zugetropft und weitere 10 Minuten zum Sieden erhitzt. Die rote Lösung wurde abgekühlt und mit 50 ccm 10proc. Essigsäure zersetzt, wobei man vom überschüssigen Zink abdekantierte (1 g). Die Benzollösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und i. V. eingedampft. Es hinterließ ein rotes Öl (9 g).

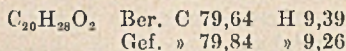
b) *Anhydro-C₂₀-Säureester*. Die Wasserabspaltung aus dem Oxy-ester wurde auf zwei Wegen durchgeführt:

1. Der zurückgebliebene rohe Oxy-ester wurde in 90 ccm Benzol mit 40 mg p-Toluolsulfosäure 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Die erhaltene rote Lösung wurde mit Bicarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Petroläther (30—50°) gelöst und mittels Aluminiumoxyd (Aktivitätsstufe III⁸⁾) chromatographiert. Nach Eluieren mit Petroläther erhielt man 7—8 g eines roten Öles.

2. Der rohe Oxy-ester aus einem gleichen Ansatz wurde mit 20 g wasserfreier Oxalsäure $2\frac{1}{2}$ Stunden i. V. (0,1 mm) auf 95—100° erhitzt. Darauf wurde mit Petroläther extrahiert. Nach Verdampfen des Petroläthers bis auf etwa 30 ccm wurde der Rückstand wie oben chromatographiert; es wurden ebenfalls etwa 7—8 g Eluat erhalten. Mit $SbCl_3$ ergab der Ester eine weinrote Färbung. Auf Grund der UV-Absorption ($\lambda = 347m\mu$; $\epsilon = 20\ 000$) ergibt sich ein Gehalt von etwa 40% Vitamin-A-Säureester.

c) *Vitamin-A-Säure*. Der rohe Vitamin A-Säureester (s. o. 1 u. 2) wurde bei 60° in 30 ccm Methanol gelöst und mit 50 ccm 10proc. methylalkoholischer Kalilauge 10 Minuten auf 60—70° erwärmt. Dann wurde sofort in 300 ccm Wasser gegossen und 3mal mit Äther-Petroläther (1 : 1) ausgeschüttelt (Neutralteil).

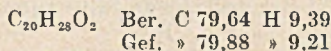
Die wäßrige Schicht wurde mit Phosphorsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Der Auszug enthielt etwa 2,5 g nicht krystallisierenden sauren Anteil. Der Neutralteil wurde nun nach Verdampfen des Lösungsmittels nochmals in 30 ccm Methanol gelöst und mit 50 ccm 10proc. methylalk. Kalilauge 2 Stunden gekocht und anschließend in 300 ccm Wasser gegossen und wie oben aufgearbeitet. Der Säure-Anteil wurde nach Ansäuern mit Phosphorsäure mit Äther-Petroläther (1 : 1) extrahiert und nach Waschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat auf etwa 50 ccm eingengt, wobei bereits Kristallisation einsetzte. Nach 3 Stunden Stehen bei -10° wurde abgesaugt und mit Petroläther-Äther (10 : 1) gewaschen. Man erhielt etwa 1,0 g Krystalle vom Schmp. $160-170^{\circ}$. Die Mutterlauge wurde weiter eingengt, worauf weitere 0,5–1,0 g krystalline Säure erhalten wurden. Nach restlosem Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieben 2 g Öl, aus der nach langem Stehen noch eine kleine Menge Krystalle isoliert werden konnte. Der bei der zweiten Verseifung anfallende Neutralteil betrug etwa 0,5–0,7 g. Er wurde nochmals verseift (50 Stdn. bei 20°), wonach sich weitere 0,1 g Krystalle isolieren ließen. Die öligen Anteile von 5 Ansätzen wurden vereinigt und in ätherischer Lösung mit Diazomethan verestert. Der Ester wurde wie oben chromatographiert und man erhielt 9 g Petroläther-Eluat, das wie oben verseift wurde (zuerst wieder 10 Min. und dann 2 Stdn.). Nach der üblichen Aufarbeitung wurden aus der zweiten Verseifung 1,6 g Krystalle erhalten (Schmp. $160-70^{\circ}$). Die vereinigten krystallinen Anteile (Durchschnitt aus 5 Ansätzen 2 g) wurden aus Methanol fraktioniert umkrystallisiert. Die ersten Fraktionen (etwa $\frac{2}{3}$) schmolzen bei $178-180^{\circ}$ (unkorr.). Zur Analyse wurden die gelben Nadeln im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.



UV-Absorptionsmaximum: $\lambda = 347 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 54 \text{ 000}$).

Aus den Mutterlauge wurden gelbe Krystalle erhalten, die bei $144-146^{\circ}$ schmolzen. Der Schmp. änderte sich auch nach mehrfachem Umkrystallisieren nicht mehr.

UV-Maximum: $\lambda = 347 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 48 \text{ 000}$).



cis-C₁₈-Keton II

In der früher beschriebenen Weise⁷⁾ wurde aus 1,1 g Li eine LiCH₂-Lösung hergestellt, die zu einer Lösung von 6,5 g *cis-C₁₇-Säure*^{7, 9)} in 250 ccm Äther gegeben wurde. Nach einer halben Stunde wurde mit Wasser zersetzt, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (6,5 g) wurde mit einer Semicarbazidlösung (5 g Semicarbazid-hydrochlorid und 7 g Natriumacetat in 40 ccm Alkohol) 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach Stehen über Nacht war das Semicarbazon auskrystallisiert und schmolz nach Umkrystallisieren aus Methanol bei $144-146^{\circ}$; Ausbeute 6,5 g.

UV-Maximum: $\lambda = 335-40 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 33 \text{ 000}$).

Spaltung des Semicarbazons. 6 g Semicarbazon wurden mit 250 ccm Petroläther, 50 ccm Eisessig und 50 ccm 10proc. Schwefelsäure 50 Stunden unter N₂ geschüttelt. Die Petrolätherschicht wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert, Sdp. 130 bis $140^{\circ}/_{0,001}$, und 0,1 g des gelben Öles in das Semicarbazon übergeführt. Es wurden 0,1 g Krystalle vom Schmp. $181-83^{\circ}$ erhalten, die mit *trans-C₁₈-Keton*-semicarbazon keine Depression ergaben.

Untersuchungen an Steroiden, XXX¹⁾

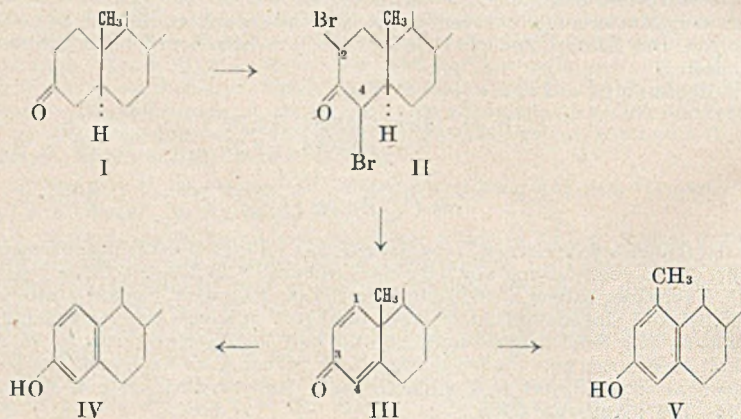
Zur Umwandlung von Steroiden mit *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B in die isomeren *trans*-Verbindungen und über das Verhalten von Enol-estern und -äthern bei der Hydrierung

Von Hans Herloff Inhoffen, Georg Stoeck, Georg Kölling und Ursula Stoeck

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig)

(Eingelaufen am 2. November 1949)

Wir bemühen uns seit einiger Zeit, in den natürlich vorkommenden Steroiden mit *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B — speziell bei Gallensäuren — den Ring A zu aromatisieren, einerseits durch Methylabspaltung, III → IV, andererseits durch Methylwanderung, III → V. Die notwendige Voraussetzung für diese partiellen Aromatisierungen ist bekanntlich die Einführung von je einem Bromatom in die 2- und 4-Stellung von 3-Keto-steroiden, I → II, und eine hieran anschließende HBr-Abspaltung, wobei die zur Aromatisierung des Ringes A allein befähigten $\Delta^{1,4}$ -Dienone-3 (III) entstehen, II → III.

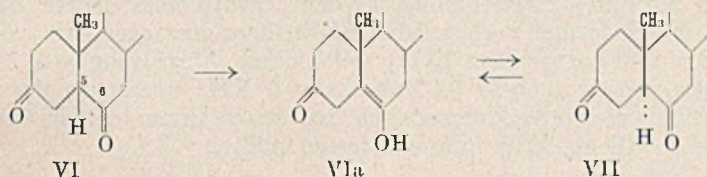


Eine Bromierung an den Kohlenstoffatomen 2 und 4 finden wir jedoch nach Butenandt lediglich bei *trans*-Steroid-3-ketonen (I), während *cis*-Steroid-3-ketone (VIII) nach den bisherigen Erfahrungen ausschließlich

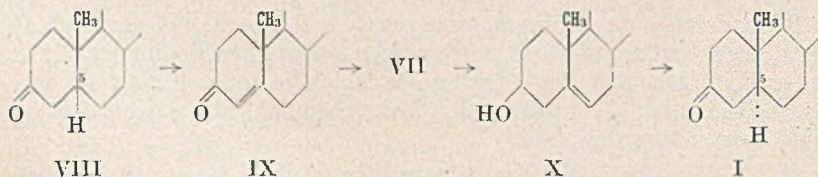
¹⁾ Unter obigem Titel werden die bisherigen Arbeiten auf diesem Gebiet zusammengefaßt und künftig fortgeführt. XXIX. Mitt. B. 82, 263 (1949); XXVIII. Mitt. A. 563. 177 (1949).

in der 4-Stellung halogeniert werden und somit für unsere Aromatisierungs-Reaktionen unbrauchbar sind²). Infolge dieser Zusammenhänge kam es zu der in der Überschrift genannten Zielsetzung, nämlich einer Umwandlung von *cis*-Steroiden in die *trans*-Isomeren.

Ein direkter Übergang von der *cis*-Form in die *trans*-Form konnte bei Steroiden am asymmetrischen Kohlenstoffatom 5 bislang nur dann beobachtet werden, wenn in o-Stellung zu diesem C-Atom eine Keto-gruppe vorlag. So entsteht aus der Dehydro-hyo-desoxycholsäure (3,6-Diketo-cholansäure) beim Erwärmen mit Eisessig und Salzsäure die allo-Säure³), Koprostandion-3,6 wird in gleicher Reaktion in das Cholestandion-3,6 umgelagert⁴), VI \rightarrow VII, wobei die Enolform VIa sicherlich die wesentliche Zwischenstufe dieser Umlagerung darstellt.



Natürlich vorkommende Steroide mit Sauerstoff in 6-Stellung sind jedoch selten, so daß diese Möglichkeit praktisch ohne Bedeutung ist. Eine Überführung des Koprostanons VIII über das Cholestenon IX in Cholesterin X und damit auch in das *trans*-konfigurierte Cholestanon I ist von Reich und Lardon⁵) beschrieben worden, VIII \rightarrow I; auf diesem Wege tritt als Zwischenprodukt ebenfalls ein 6-Keton (VII) auf.



Auf die übrigen Zwischenstufen dieser Reaktionsfolge ist hier nicht näher einzugehen.

Hinsichtlich unseres Zieles, nämlich der Umwandlung von 3-Oxy-cholansäure-derivaten (C_5 -*cis*-Reihe) in 3-Keto-*allo*-cholansäure-derivate (C_5 -*trans*-Reihe) benötigen wir nach der Methode von Reich und Lar-

²) Die Präfixe *cis* und *trans* beziehen sich hier lediglich auf das C-Atom 5.

³) H. Wieland, E. Dane, C. Martius und W. Gumlich, H. 215, 18 (1933).

⁴) V. Prelog und E. Tagmann, Helv. 27, 1880 (1944).

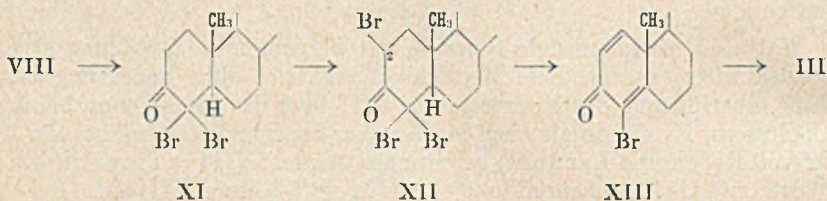
⁵) Helv. 29, 671 (1946).

don allgemein 6 Stufen mehr als nach unserem am Schluß beschriebenen Verfahren. Und zwar liegen die Verhältnisse folgendermaßen:

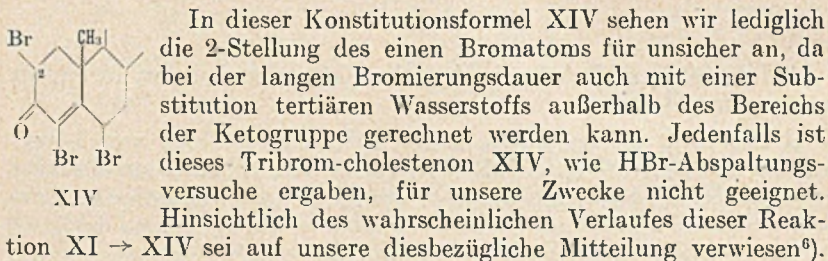
1. Koprosterin \rightarrow Cholestanon
2. Cholestanon \rightarrow Cholestanon
3. Desoxycholsäure \rightarrow 3-Keto-12-acetoxy-allo-cholansäure-ester

Reich und Lardon	unser Verfahren
1. 12 Stufen	6 Stufen
2. 9 „	3 „
3. 15 „	9 „

In einer ersten Versuchsreihe sollte noch einmal für unseren Zweck die Bromierung herangezogen werden, und zwar am Beispiel des Koprostanons (VIII). Im leicht erhältlichen 4,4-Dibrom-koprostanon XI wollten wir durch Weiterbromierung den Eintritt eines dritten Bromatoms in die formal noch mögliche 2-Stellung erzwingen. Ein solches 2,4,4-Tribrom-koprostanon (XII) sollte durch Abspaltung von 2 Mol Bromwasserstoff in ein $\Delta^{1,4}$ -4-Brom-keton-3 XIII übergehen, das sich durch milde reduktive Herausnahme des letzten Bromatoms in das bekannte $\Delta^{1,4}$ -Dienon III umwandeln lassen müßte.

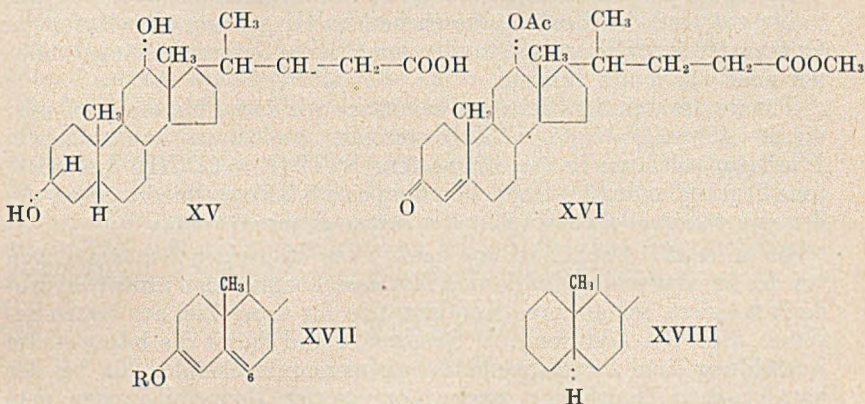


Beim Versuch der Tribromierung ergab sich jedoch, daß der Eintritt des dritten Broms unter den notwendigen energischen Bedingungen nur unter weitergehender Veränderung des Moleküls vor sich ging. Es entstand ein Körper, dem mit großer Wahrscheinlichkeit die Konstitution XIV zuerteilt werden kann⁶⁾:



⁶⁾ H. H. Inhoffen und G. Stoeck, Exper. 4, 426 (1948), vgl. auch L. Ruzicka, W. Bosshard, W. H. Fischer und H. Wirz, Helv. 19, 1147 (1936).

Wir haben uns daraufhin den $\Delta^{1,5}$ -ungesättigten 3-Ketonen von Sterinen und Gallensäuren bzw. deren Enol-derivaten zugewandt und deren Hydrierung am Beispiel des Cholestenons (IX) und des $\Delta^{1,5}$ -3-Keto-12-acetoxy-cholensäure-methylesters (XVI) studiert. Die letztere Verbindung kann aus Desoxycholsäure (XV) über 6 Stufen dargestellt werden: Veresterung von COOH- und OH-Gruppen, Freilegung des 3-Hydroxyls, Oxydation an C₃, Bromierung an C₃, HBr-Abspaltung.



Hinsichtlich der Hydrierung von $\Delta^{1,5}$ -ungesättigten 3-Ketonen von Steroiden finden wir in der Literatur bemerkenswert unterschiedliche Angaben. Während bekanntlich Cholestenon nach Grasshof⁷⁾ in ätherischer Lösung mit Palladiummohr fast quantitativ Koprostanon, also das C₅-*cis*-Derivat, liefert, gehen $\Delta^{1,5}$ -Androstendion-3,17 bzw. Testosteron nach Butenandt⁸⁾ unter den gleichen Bedingungen fast ausschließlich in (allo-)Androstandion bzw. (allo-)Androstan-ol(17)-on(3), also die C₅-*trans*-Derivate, über. Zwischen diesen beiden Extremen finden wir zahlreiche Übergänge. So liefert Progesteron⁹⁾ allo-Pregnan-dion neben Pregnandion bei Anwendung von Platinoyd in Eisessig, Bedingungen, die für die Ausbildung der allo-Konfiguration günstig sind. Auch Corticosteron¹⁰⁾ wird zum allo-Pregnan-tetrol hydriert, und die in den Ringen A/B gesättigten, inaktiven Nebennierenrindenstoffe¹¹⁾ gehören ausschließlich der allo-Reihe an. Andererseits wird Testosteron¹²⁾ auf mikrobiologischem Wege in das *cis*-Dihydroderivat übergeführt.

⁷⁾ Grasshof, H. 223, 249 (1934).

⁸⁾ Butenandt, Tscherning u. Hanisch, B. 68, 2097 (1935).

⁹⁾ Butenandt u. Fleischer, B. 68, 2094 (1935).

¹⁰⁾ Steiger u. Reichstein, Helv. 21, 161 (1938).

¹¹⁾ Fieser u. Fieser, Natural Products Related to Phenanthrene. New York 1949. S. 425.

¹²⁾ Mamoli u. Schramm, B. 71, 2083 (1938).

Diese Befunde ließen es zunächst einmal am naheliegendsten erscheinen, die uns interessierenden Ketone Cholestenon und 3-Keto-12 α -acetoxy-cholen(4)-säure-methylester direkt in Eisessig mit Platin-oxyd zu hydrieren. Im Gegensatz zu den klaren Ergebnissen der Androstan- und Pregnan-Reihe erhielten wir bei unseren Versuchen entweder die *cis*-Verbindung (beim Gallensäure-Keton) oder derart unübersichtliche Gemische, daß uns eine Trennung nicht lohnend erschien.

Allem Anschein nach liegen hier also weitere bemerkenswerte Beispiele dafür vor, daß das Reaktionsgeschehen im Ring A von der Natur der Seitenkette stark beeinflußt werden kann. Diese Zusammenhänge wollen wir noch näher untersuchen.

Für unsere weiteren Versuche benutzten wir daraufhin die Enol-ester dieser $\Delta^{4,5}$ -ungesättigten 3-Keto-steroiden. Und zwar aus folgender Überlegung heraus: In den Enol-estern XVII ($R = \text{COCH}_3$) dieser Ketone liegt außer der 3,4-Doppelbindung eine 5,6-Doppelbindung vor, wie der eine von uns schon vor längerer Zeit nachweisen konnte¹³⁾.

Da diese $\Delta^{5,6}$ -Doppelbindung nach allen bisherigen Beobachtungen bei der katalytischen Hydrierung fast ausschließlich das *trans*-Dihydroderivat liefert, schien diese Konfiguration für unser Ziel am besten geeignet. Eine 1,4-Addition von Wasserstoff und damit die intermediäre Ausbildung einer $\Delta^{4,5}$ -Doppelbindung war unwahrscheinlich, da bei der katalytischen Hydrierung zweier konjugierter Doppelbindungen normalerweise 1,2-Addition stattfindet.

Bei der Hydrierung mit Platin in Eisessig nahm nun das Cholestenon-enolacetat wider Erwarten nicht zwei Mol, sondern 3 Mol Wasserstoff auf. Die Hydriergeschwindigkeit war für alle 3 Mol gleich. Es wurde in 70proc. Ausbeute *Cholestan* erhalten, XVIII. Wurde die Hydrierung nach 2 Mol unterbrochen, so erhielt man Ausgangsmaterial neben *Cholestan* zurück. Bei der Hydrierung in Alkohol wurden gleichfalls 3 Mol Wasserstoff aufgenommen, davon 1 Mol sehr schnell. Auch in diesem Fall wurde *Cholestan* in 90proc. Ausbeute gebildet. Als anstelle des Acetats das Cholestenon-enol-benzoat verwendet wurde, ergab sich das gleiche Bild. Sowohl in Alkohol als auch in Eisessig wurden 3 Mol Wasserstoff aufgenommen und 60—70% *Cholestan* isoliert.

Es tritt also bei der Hydrierung der Enol-ester mit Platin wohl die erstrebte Bildung der *trans*-Verbindung (allo-Cholan-Verbindung) ein, jedoch wird gleichzeitig die Estergruppe am C_3 durch Wasserstoff ersetzt.

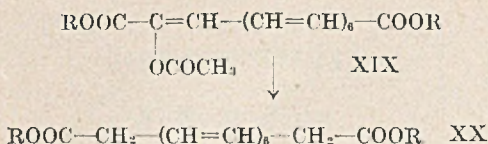
Es war nun zunächst zu klären, ob der Ersatz der $\text{CH}_3\text{-COO}$ -Gruppe durch Wasserstoff eine spezifische Reaktion der Steroid-enol-ester darstellt oder ob eine allgemeine Reaktion von Enol-estern vorliegt. Als Modell der alicyclischen Chemie wurde das *Cyclohexanon-enolacetat*¹⁴⁾

¹³⁾ H. H. Inhoffen, B. 69, 2141 (1936).

¹⁴⁾ C. Mannich, B. 39, 1594 (1906).

in Eisessig hydriert. Es nahm in glatter Reaktion 2 Mol Wasserstoff auf und gab in 60—70proc. Ausbeute Cyclohexan. Aus der aliphatischen Reihe wurde das Enol-acetat des Acetessigesters¹⁵⁾ herangezogen. Auch hier wurden 2 Mol H₂ glatt aufgenommen und 80% Buttersäureester erhalten.

Bei Durchsicht der Literatur wurde gefunden, daß Roll und Adams¹⁶⁾ Enolacetate zum Zwecke der Konstitutionsermittlung hydriert haben. Sie erhielten aus Acetessigester-enol-acetat in Eisessig mit Platinschwarz nach Aufnahme von zwei Mol Wasserstoff gleichfalls Buttersäure-äthylester. Das Enol-acetat des Benzoylacetons lieferte bei der Hydrierung in guter Ausbeute Butyrophenon. Die Autoren diskutieren den Ersatz der CH₃-COO-Gruppe nur kurz beim β-Acetoxy-crotonsäure-äthylester. Sie nehmen unter den Bedingungen der Hydrierung eine Spaltung des gebildeten β-Acetoxy-buttersäureesters in Essigsäure und Crotonsäure an, die dann hydriert werden soll. Gleichfalls als Einzelbeobachtung fanden Kuhn und Grundmann¹⁷⁾, daß bei der Reduktion des Acetyl-oxaloesters XIX mit Aluminiumamalgam unter Ersatz des CH₃COO-Restes durch Wasserstoff der Dihydro-descrocinester XX entsteht.



Zusammenfassend folgt, daß bei der katalytischen Hydrierung von Enolestern die Acyl-Gruppe unter den angewandten Bedingungen anscheinend häufig durch Wasserstoff ersetzt werden kann.

Auf diesem Wege ließe sich also wohl in zahlreichen Fällen eine Keto-Gruppe unter Vermeidung der Clemmensen-Bedingungen eliminieren. Inwieweit konjugierte Doppelbindungen und andere Gruppen, z. B. Carboxyl in Nachbarschaft notwendig sind, kann noch nicht abschließend beurteilt werden, da das experimentelle Material noch zu gering ist.

Wir gingen hierauf zum Studium der Hydrierung der Enol-äther¹⁸⁾ über in der Hoffnung, daß hier die sauerstoffhaltige Gruppe fester sitzen würde.

Da die Lage der Doppelbindungen im Cholestenon-enol-äthyläther (XVII, R = C₂H₅) noch nicht eindeutig bewiesen war, haben wir zunächst dessen Konstitution sichergestellt. Durch direkte Bromierung des Enol-äthers in Gegenwart von Kaliumacetat ließ sich zeigen, daß die

¹⁵⁾ L. Claisen und E. Hasse, B. 33, 1242 (1900).

¹⁶⁾ Am. Soc. 53, 3469 (1931).

¹⁷⁾ B. 70, 1322 (1937).

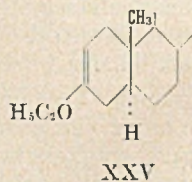
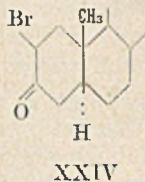
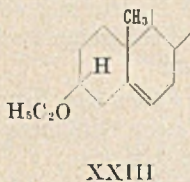
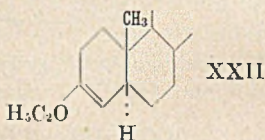
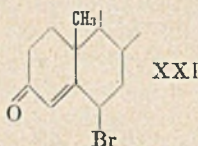
¹⁸⁾ E. Schwenk, G. Fleischer und B. Whitman, Am. Soc. 60, 1702 (1938).
A. Serini und H. Köster, B. 71, 1766 (1938).

Doppelbindungen auch im Falle der Enol-äther in 3,4- und 5,6-Stellung liegen. So erhält man aus dem Cholestenon-enol-äthyläther unter den gleichen Bedingungen wie aus dem Enol-acetat glatt das 6-Bromcholestenon XXI. Die Reaktion wird denselben Verlauf nehmen wie schon früher angegeben⁶).

Hydrierungen des Cholestenon-enol-äthyläthers in neutralen sowie in schwach alkalischen Lösungen verliefen mit wechselnden Ergebnissen, wobei gleichfalls Stoffgemische entstanden, deren Auftrennung wir nicht weiter verfolgt haben.

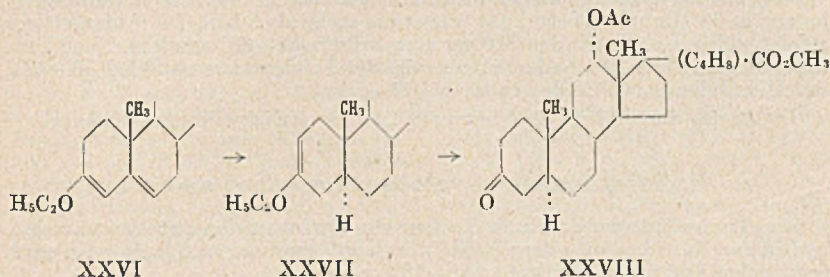
Schließlich konnte durch Verwendung von Palladiumoxyd/Calciumcarbonat als Katalysator das erstrebte Ziel erreicht werden.

Hydriert man Cholestenon-enol-äthyläther (XVII) in Äther-Methanol mit 3proc. PdO/CaCO₃, so wird 1 Mol Wasserstoff aufgenommen und es entsteht in 50—60proc. Ausbeute der auf diesem Wege lang gesuchte Cholestanon-enol-äthyläther (XXII), der nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch ist mit dem aus Cholestanon-diäthylacetal dargestellten Enol-äther. Bei der Spaltung durch Kochen mit salzsaurem Äthanol entsteht letztlich in 90proc. Ausbeute Cholestanon (I).



Unter den schließlich aufgefundenen Bedingungen bleibt also einmal die Äthoxygruppe erhalten, dann findet „*trans*-Hydrierung“ der 5,6-Doppelbindung statt, und endlich läßt sich eine partielle Hydrierung bewerkstelligen, da offenbar die sonst schwer hydrierbare 5,6-Doppelbindung durch die konjugierte 3,4-Doppelbindung hinreichend aktiviert wird. Den als zweites Reaktionsprodukt zu erwartenden Cholesterin-äthyläther (XXIII) vermuten wir in der Mutterlauge. In einer weiteren Reaktion haben wir den so erhaltenen Cholestanon-enol-äther (XXII) mit 1 Mol Brom in Äther-Eisessig bromiert und hierbei direkt das 2-Bromcholestanon (XXIV) erhalten. Wir möchten daher für Cholestanon-enol-äther schon jetzt zwei Formeln (XXII u. XXV) diskutieren, worüber später noch berichtet werden soll.

Die gleichen Reaktionen haben beim $\Delta^{4,5}$ -3-Keto-12-acetoxy-cholensäure-methylester (XVI) in entsprechender Weise zum 3-Keto-12-acetoxy-allo-cholensäure-methylester (XXVIII) geführt; die Ausbeute bei der partiellen Hydrierung des Gallensäure-enol-äthers (XXVI \rightarrow XXVII) ist jedoch geringer als in der Sterinreihe.



Mit der Verbindung XXVIII hoffen wir weitere Reaktionen durchführen zu können.

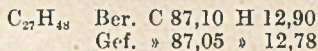
Experimenteller Teil

A. Sterin-Reihe

Hydrierung des Cholestenon-enol-acetats

Das Cholestenon-enol-acetat wurde aus Cholestenon, Essigsäureanhydrid und Acetylchlorid dargestellt¹⁹⁾.

In 70 ccm Eisessig wurden 0,3 g PtO_2 reduziert und in diese Lösung 1 g Cholestenon-enol-acetat eingetragen. Während 25 Minuten wurden 185 ccm H_2 aufgenommen (1 $\text{F} = 58$ ccm). Nach Abtrennung des Katalysators und Einengen kristallisierte die Lösung schnell durch. Es wurden 0,5 g vom Schmp. 73—77° erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Äther-Alkohol lag der Schmp. bei 78—79°; mit *Cholestan* trat keine Depression ein.



Die Mutterlauge wurde i. V. concentrirt und ergab noch 0,13 g vom Schmp. 68—71°; der Mischschmp. mit *Cholestan* lag bei 76—78°.

Bei der Hydrierung in Alkohol wurden in 80 ccm zunächst 0,3 g PtO_2 reduziert und dann 1 g des Enol-acetats eingebracht. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte so, daß 55 ccm (= 1 Mol) in etwa 3 Minuten aufgenommen wurden; insgesamt betrug die Aufnahme 170 ccm H_2 . Nach Abtrennen des Katalysators kristallisierten aus der Lösung 0,64 g vom Schmp. 76—79° aus; der Mischschmp. mit *Cholestan* lag bei 78—79°. Aus der Mutterlauge wurden nach Concentrieren noch 0,12 g erhalten.

¹⁹⁾ H. H. Inhoffen, B. 69, 2146 (1936).

Hydrierung des Cholestenon-enol-benzoats

Das Enol-benzoat wurde durch 40stündiges Kochen von Cholestenon mit Benzoylchlorid in Benzin dargestellt und mit einem Schmp. von 118 bis 119° erhalten²⁰⁾.

Zur Hydrierung wurden 100 mg PtO₂ in 25 cem Äthanol reduziert und in die Lösung 250 mg Cholestenon-enol-benzoat eingebracht. Die Wasserstoffaufnahme betrug in 30 Minuten 45 cem, das war etwas mehr als 3 Mol. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben. Es wurden 110 mg vom Schmp. 68—69° erhalten. Nach Umkrystallisieren aus Äther-Alkohol schmolz der Kohlenwasserstoff bei 76—79°; der Mischschmp. mit Cholestan lag bei 76—78°.

Die analog ausgeführte Hydrierung in Eisessig verlief vollkommen gleich.

Hydrierung des Cyclohexanon-enol-acetats

Das Enol-acetat wurde durch Kochen von Cyclohexanon mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat dargestellt¹⁴⁾. Es wurde zweimal mittels einer Kolonne fraktioniert und nur die Fraktion 181—182° verwendet.

Zur Hydrierung wurden in 40 cem Eisessig 0,3 g PtO₂ reduziert und dann 1,49 g des Enol-acetats eingetragen. In 20 Minuten wurden 540 cem H₂ aufgenommen (1 Mol = 270 cem). In diese Lösung wurden dann noch 2,58 g Enol-acetat eingebracht, die in 25 Minuten 920 cem H₂ aufnahmen. Die Lösung wurde vom Katalysator abgetrennt und an einer kleinen Kolonne die Fraktion 70—100° abdestilliert, bis im Destillat auf Wasserzusatz keine Trübung mehr entstand. Das gesamte Destillat wurde dann mit Wasser versetzt und das Cyclohexan im Scheidetrichter abgetrennt. Es wurde an einer kleinen Kolonne fraktioniert und 1,5 g Cyclohexan, das sind 65% d. Th., erhalten.

Hydrierung des Acetessigester-enol-acetats

Die Darstellung erfolgte aus Acetessigester und Acetylchlorid in Pyridin¹⁵⁾. Es wurde zweimal i. V. bei 106—108°/12 mm fraktioniert.

Zur Hydrierung wurden in 30 cem Äthylalkohol 1 g PtO₂ reduziert und dann 2 g des Enol-acetats eingebracht. In 9 Minuten wurden 580 cem H₂, das sind 2 Mol, aufgenommen. Zwischen dem 1. und 2. Mol bestand kein Unterschied in der Geschwindigkeit der Aufnahme. In diese Lösung wurden nochmals 4 g des Enol-esters eingetragen, die praktisch gleich schnell 1160 cem H₂, das sind 2 Mol, aufnahmen. Die Lösung wurde mittels einer Kolonne fraktioniert, wobei 3,5 g Buttersäure-äthylester vom Sdp. 118—122° übergangen, das sind 80% d. Th.

Cholestenon-enol-äthyläther¹³⁾

2,86 g Cholestenon wurden in 10 cem Benzol gelöst und mit 1 g Orthoameisensäure-äthylester und 1,4 g abs. Alkohol versetzt. Dazu kamen 7 Tropfen 15proc. HCl-Äthanol. Es wurde 2 Std. auf 75° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit alkoholischer Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt und in Äther-Wasser eingegossen. Die Ätherlösung wurde mit Wasser neutral gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Der Äther wurde concentriert, mit Äthanol versetzt und mit NaOH schwach alkalisch gemacht. Es krystallisierten 1,45 g Enol-äther in langen Nadeln aus, Schmp. 81—82°, nach Umkrystallisieren aus Äther-Alkohol: Schmp. 83—85°. Der Mischschmp. mit Cholestenon lag bei 64°.

²⁰⁾ C. 1938, II, 119.

Aus der Mutterlauge der obigen Fraktion wurden noch 0,7 g Enol-äther vom Schmp. 75—80° erhalten. Der Enol-äther ist trocken vollkommen beständig. Beim Umkrystallisieren ist es nicht wie bei den sonstigen Enol-äthern nötig, die Lösung durch etwas Pyridin-Zusatz basisch zu machen.

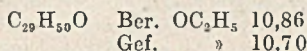
6-Brom-cholestenon (XXI) aus Cholestenon-enol-äthyläther

2,2 g Cholestenon-enol-äthyläther wurden in 70 ccm Äther gelöst, die Lösung auf 0° gekühlt und dann eine möglichst tiefgekühlte Lösung von 5 g Kaliumacetat in 75 ccm 85proc. Essigsäure zugegeben. In die entstandene Suspension wurde eine gekühlte Lösung von 0,8 g Brom in 25 ccm Eisessig eingetropft; das Brom wurde sofort aufgenommen. Es ist nötig, die Temperatur um 0° zu halten und gut zu schütteln. Anschließend wurde der Äther i. V. abgedampft. Nach zweitägigem Stehen im Eisschrank hatten sich 0,8 g Krystalle abgeschieden; aus der Mutterlauge konnten noch 0,6 g gewonnen werden. Schmp. 124—126°. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol waren Schmp. und Mischschmp. mit 6-Brom-cholestenon 131—132°.

Hydrierung des Cholestenon-enol-äthyläthers zum Cholestanon-enol-äthyläther

In etwa 200 ccm Äther-Methanol 1 : 1 wurden 4,5 g PdO/CaCO₃ (3%Pd) reduziert und dann 8,85 g Cholestenon-enol-äthyläther eingebracht. Es wurden in 45 Minuten 620 ccm Wasserstoff (1 Mol = 620 ccm) aufgenommen, dann blieb die Hydrierung stehen. Nach Abtrennung des Katalysators wurde i. V. bei Zimmertemperatur der Äther entfernt, wobei seidenweiche Nadeln ausfielen:

1. Fraktion 4,21 g, Schmp. 84—86°; 2. Fraktion 2,21 g, Schmp. 70—71°. Nach Umkrystallisieren aus Äther-Methanol lag der Schmp. der 1. Fraktion konstant bei 85—86°.



Mischschmp. mit aus Cholestanon-diäthylacetal dargestelltem *Cholestanon-enol-äthyläther* 85—86°. Die Schmelze des Enol-äthers zeigt beim Kaltwerden eine prächtige Fluoreszenz.

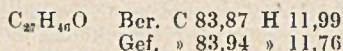
Die Darstellung des Cholestanon-enol-äthyläthers aus Cholestanon-diäthylacetal ergab einen anderen Verlauf als in der Literatur beschrieben²¹⁾.

Nach zwei Stdn. Erhitzen in siedendem Toluol unter Zusatz von einigen Tropfen Pyridin wurden 90% Ausgangsmaterial zurückerhalten. Als in gleicher Weise ohne Pyridinzusatz erhitzt wurde, entstand ein nicht krystallisierendes Öl. Es wurde daraufhin versucht, durch Destillation die gewünschte Abspaltung zu erreichen. Bei einer Badtemperatur von 160 bis 190° und 10⁻⁶ mm dauerte die Destillation 5 Minuten und ergab 80—90% Ausgangsmaterial. Die Alkoholabspaltung trat erst ein, als das Acetal bei 12 mm eine Stunde auf 190—210° erhitzt wurde. Unterhalb 190° konnte keine Veränderung der Substanz festgestellt werden; bei 190° zeigte sich dann ziemlich scharf Blasenentwicklung. Die Schmelze erstarrte nach dem Erkalten sofort krystallin. Aus Äther-Methanol Krystalle vom Schmp. 86—87°.

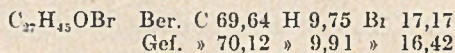
²¹⁾ A. Serini und H. Köster, B. 71, 1766 (1938).

Cholestanon aus Cholestanon-enol-äthyläther

0,2 g Cholestanon-enol-äthyläther wurden in 4 ccm siedendem Äthanol gelöst und mit 1 ccm Wasser und 0,2 ccm conc. HCl versetzt. Die Lösung wurde 20 Minuten zum Sieden erhitzt. Zum Teil trat bereits in der Wärme Krystallisation ein. Nach dem Erkalten krystallisierte die Substanz schnell aus, Schmp. 122—124°. Nach Umkrystallisieren aus Äthanol war der Schmp. 127—128°. Der Mischschmp. mit Cholestanon ergab keine Depression. Ausbeute 80—90%.

*2-Brom-cholestanon aus Cholestanon-enol-äthyläther*

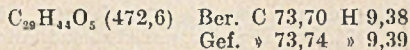
1 g Cholestanon-enol-äthyläther wurde in 10 ccm Äther gelöst und bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 0,4 g Brom in 5 ccm Eisessig versetzt. Das Brom wurde sofort aufgenommen. Nach wenigen Minuten trat Krystallisation ein. Nach zwei Stunden wurde abfiltriert und mit Alkohol gewaschen. Auswaage 0,7 g, Schmp. 165—167°. Nach Umkrystallisieren aus Äther war der Schmp. konstant 167,5—168° und gab mit authentischem 2-Brom-cholestanon vom Schmp. 168° keine Depression.

**B. Gallensäure-Reihe***Enol-äthyläther des 3-Keto-12 α -acetoxy-cholen(4)-säuremethylesters (XXVI)*

10 g 3-Keto-12 α -acetoxy-cholen(4)-säure-methyläther (XVI), dargestellt nach Burckhardt und Reichstein²²⁾, wurden in 40 ccm abs. Benzol gelöst und mit 3,9 g o-Ameisensäure-äthylester, 3,2 g abs. Alkohol und 45 Tropfen 8proc. HCl in Alkohol versetzt.

Die Lösung wurde 1,5 Stdn. auf 70—80° erhitzt und färbte sich hierbei rotbraun. Nach Abkühlen wurde mit alkoholischer Natronlauge schwach alkalisch gemacht, in Wasser eingegossen, mit Äther aufgenommen und neutral gewaschen. Die Äther-Benzollösung wurde in der Kälte bis zur Krystallisation des Enol-äthers XXVI eingedampft. Einmaliges Umkrystallisieren aus Äther-Methanol in der Kälte ergab 5 g vom Schmp. 128—130° und weitere 3 g unreineres Produkt.

Eine mehrmals umkrystallisierte Probe schmolz bei 135—136°.

*Enol-äthyläther des 3-Keto-12 α -acetoxy-allo-cholansäure-methylesters (XXVII)*

1 g XXVI wurde in einem Gemisch von 20 ccm Äther und 20 ccm Methanol, in dem 1 g vorher reduzierter Trägerkatalysator (3proc. PdO/CaCO₃) suspendiert war, gelöst und bei Zimmertemperatur unter Wasserstoff geschüttelt. Innerhalb von 6 Minuten waren 50 ccm Wasserstoff (= 1 Mol) aufgenommen.

²²⁾ Helv. 25, 821 (1942).

Nach Abtrennung des Katalysators und Einengen krystallisierten 0,20 g XXVII vom Schmp. 130—134°, 0,40 g vom Schmp. 102—110°, der Rest war ölig.

Nach mehrmaligem Umkrystallisieren durch Lösen in Äther-Methanol und Einengen i. V. schmolz die Verbindung (XXVII) bei 140—141°.

$C_{27}H_{42}O_5$ (474,7) Ber. C 73,37 H 9,77
Gef. » 73,61 » 9,68

3-Keto-12 α -acetoxy-*allo*-cholansäure-methylester (XXVIII)

1 g XXVII wurde in 20 ccm Methanol gelöst und mit 2 ccm 15proc. Schwefelsäure 5 Minuten gekocht. Nach Eingießen in Wasser wurde in Äther aufgenommen, säurefrei und neutral gewaschen.

Beim Einengen der ätherischen Lösung fielen 0,7 g Krystalle aus vom Schmp. 139—140°. Umkrystallisieren aus Methanol ergab den konstanten Schmp. 143,5°.

$C_{27}H_{42}O_5$ (446,6) Ber. C 72,61 H 9,48
Gef. » 72,48 » 9,27

Über die Umlagerung des Colchicins mit Natriumalkoholat und die Struktur des Ringes C¹⁾

Von Hans Fernholz

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

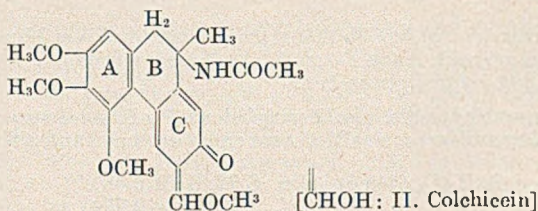
(Eingelaufen am 31. Oktober 1949)

In einem zusammenfassenden Bericht über die Konstitution des Colchicins von H. Lettré²⁾ fand die Umlagerungsreaktion dieses Alkaloids mit Natriumalkoholat oder alkoholischem Alkali schon eine kurze Erwähnung. Wir erhielten damals stets ein Produkt, das die Eigenschaften einer Carbonsäure besaß und mit dem Verseifungsprodukt des Colchicins, dem Colchicein, isomer war. Diese Umlagerungsreaktion hatten wir aufgefunden, als wir das Verhalten des Colchicins gegen Alkalien einer neuen Untersuchung unterzogen, um die Möglichkeit einer Formulierung des Ringes C als Pyronring zu prüfen.

¹⁾ Teilweise vorgetragen auf der Haupttagung der G. D. Ch. in München 1949.

²⁾ Angew. Chem. (A) 59, 218 (1947).

Auf einem anderen Wege gelangte inzwischen F. Santavy zu der gleichen Beobachtung³⁾. Die von ihm publizierten experimentellen Einzelheiten stimmen im wesentlichen mit unseren Ergebnissen überein. Auch Santavy fand, daß das Colchicein unter gleichen oder ähnlichen Bedingungen eine solche Umlagerung nicht eingeht. Dieser Befund war merkwürdig, da sich bei der Behandlung des Colchicins mit wäßrigem Alkali unter Abspaltung von Methylalkohol ausschließlich Colchicein bildet, das somit als Vorstufe der ihm isomeren Carbonsäure hätte betrachtet werden können.



I. Colchicin (nach Windaus)

Eine experimentelle Nachprüfung dieser Frage führte zu dem Ergebnis, daß Colchicin unter dem Einfluß von Natriumalkoholat zuerst umgelagert wird, die damals erhaltene Carbonsäure aber durch nachträgliche Verseifung entstanden ist. Wird nämlich Colchicin bei sorgfältigem Ausschluß von Wasser mit einer Auflösung von Natrium in Methanol behandelt, so bildet sich der Methylester der Säure. Dieser Ester ist eine isomere Form des Colchicins. Der Einfachheit halber und zur Unterscheidung von den bisher bekannten Isomeren des Colchicins, dem Isocolchicin⁴⁾ und dem Lumicolchicin⁵⁾, soll er im folgenden mit „*Allocolchicin*“, die entsprechende Säure mit „*Allocolchicein*“ bezeichnet werden⁶⁾.

Die Isomerisierung mit Natriummethylat erfolgt unter bemerkenswert milden Bedingungen. Sie ist außerdem unabhängig von der angewandten Natriummenge. Es konnten z. B. mit 0,01 g Natrium (etwa 1/30 der äquimol. Menge) 5 g Colchicin quantitativ umgelagert werden. Das Allocolchicin läßt sich dabei infolge seines guten Kristallisationsvermögens und seiner Schwerlöslichkeit in Methanol in einfacher Weise isolieren.

Es wurde weiterhin festgestellt, daß bei der Behandlung des Colchicins mit Natriumäthylat oder -propylat der Äthyl- bzw. Propyl-

³⁾ Helv. **31**, 821 (1948).

⁴⁾ M. Sorkin. Helv. **29**, 246 (1946).

⁵⁾ R. Growe, Naturwiss. **33**, 187 (1947).

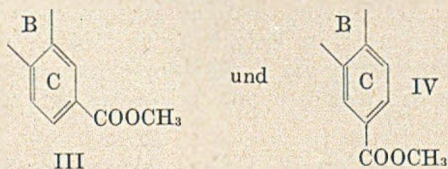
⁶⁾ Santavy nennt die Carbonsäure „*l'acide colchicique*“. Sie ist aber mit der „*Colchicinsäure*“ von Zeisel (M. **9**, 1 [1888]) nicht identisch.

ester des Allocolchiceins entsteht. Diese Ester sind entweder primäre Umlagerungsprodukte oder sie sind durch Umesterung aus dem Allocolchicin hervorgegangen. Beide Möglichkeiten bestehen, da sich das Allocolchicin unter den gleichen Bedingungen leicht in die homologen Ester verwandeln läßt.

Der reaktionsfähigste Teil im Colchicinmolekül ist der Ring C, und die Veränderungen, die das Colchicin unter dem Einfluß von Natriumalkoholat erleidet, finden eindeutig an diesem Ringe statt. Seine Struktur hingegen konnte bisher noch nicht mit Sicherheit festgelegt werden. Als die am besten begründete erschien seit mehreren Jahren die Formulierung des Ringes C von Windaus⁷⁾, da sie den experimentellen Ergebnissen weitgehendst angepaßt war. Sie blieb aber doch eine unbefriedigende Deutung⁸⁾ und hat deshalb Anlaß gegeben, nach neuen Möglichkeiten der Formulierung zu suchen²⁾. Aus diesem Grunde war die nähere Kenntnis der Umlagerungsreaktion und der Konstitution des dabei erhaltenen Produktes von besonderem Wert.

Auf Grund des Ultraviolet-Absorptionsspektrums läßt sich unschwer feststellen, daß der Ring C des Allocolchicins aromatisch ist. Es zeigt nur noch ein Maximum, während das zweite Maximum des Colchicins und des Colchiceins im langwelligeren Bereich verschwunden ist³⁾. Ähnliche Verhältnisse finden wir beim Spektrum des N-Acetylcolchinols vor⁹⁾, dessen Ring C sicher aromatisch ist, und auch bei dem des Lumicolchicins, bei dessen Bildung eine Aromatisierung wahrscheinlich ist⁵⁾. Die Konstitutionsaufklärung des Allocolchicins war deshalb gleichbedeutend mit der Bestimmung der Stellung der Carboxy-methyl-gruppe am Ring C.

Einen ersten Versuch in dieser Richtung führte J. Ch. Salfeld aus¹⁰⁾. Er erhielt bei der Kaliumpermanganat-Oxydation des mit Bromwasserstoffsäure vorbehandelten Umlagerungsproduktes Trimellitensäure. Die gleiche Säure entsteht auch, wie ich fand, wenn man Allocolchicin nacheinander mit Salpetersäure und Kaliumpermanganat oxydiert. Dieses Oxydationsprodukt schränkt die Anzahl der Möglichkeiten für die Stellung der Carboxy-methyl-gruppe auf zwei ein, nämlich III u. IV.



¹⁾ A. 439, 59 (1924).

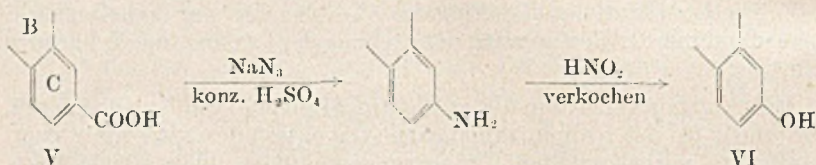
²⁾ Windaus u. Schiele, Nachr. d. Ges. Wiss. Göttingen. Math.-phys. Kl. 1923. S. 21.

³⁾ K. Bursian, Ber. 71, 245 (1938).

¹⁰⁾ J. Ch. Salfeld, Vortr. Tagung d. G. D. Ch. in Bonn 1947 (vgl. Anm. 2).

Trimellithsäure gehört zu den schon bekannten Oxydationsprodukten des Colchicins. Windaus erhielt sie neben Terephtalsäure, als er Colchicin oder Colchicinsäure der Ätzkalischmelze und einer nachfolgenden Oxydation mit Kaliumpermanganat unterwarf¹¹⁾. Es wurde damals angenommen, daß diese Säure aus dem Ring B des Colchicins hervorgeht⁷⁾. Nach unseren Befunden ist hingegen wahrscheinlicher, daß die Trimellithsäure sich auch hier vom Ring C ableitet, der sich unter den Bedingungen der Ätzkalischmelze in gleicher Weise umlagert wie unter dem Einfluß des Natriumalkoholats. Interessant ist, daß Windaus das gleiche Oxydationsprodukt aus der Colchicinsäure erhalten konnte. Es deutet darauf hin, daß dieses Colchicin-derivat ebenfalls eine Umlagerung durchmacht, woraus sich folgern läßt, daß der Ring C des Colchicins unter den drastischen Bedingungen der Ätzkalischmelze einer gleichen, bisher vermißten Umlagerungsreaktion zugänglich ist.

Eine endgültige Entscheidung zwischen den Möglichkeiten III und IV gelang mir auf folgende Weise: Allocolchicin (V) wurde nach der durch M. Österlin verbesserten Methode¹²⁾ von K. F. Schmidt mit Stickstoffwasserstoffsäure zum entsprechenden Amin abgebaut, aus dem nach Diazotieren und Verkochen ein Phenol erhalten wurde, das mit dem N-Acetyl-colchinol von Windaus (entspr. VI) identisch ist. Dieser Abbau läßt sich folgendermaßen formulieren:



Das Allocolchicin besitzt somit Konstitution III. Die Stellung der Hydroxylgruppe im N-Acetyl-colchinol wurde von J. W. Cook¹³⁾ eindeutig festgelegt.

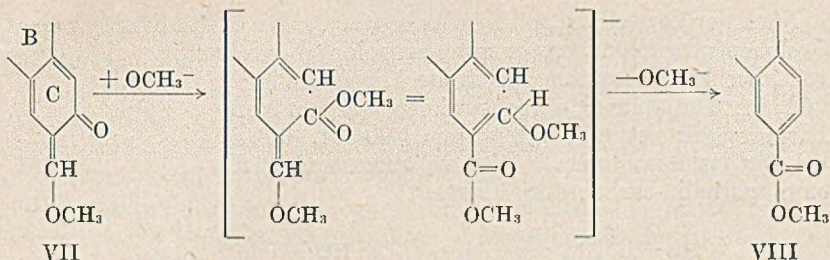
Dieser Befund gestattet zunächst eine Aussage über die strukturellen Verhältnisse des Ringes C im Colchicin und erhält somit eine gewisse Bedeutung. Die Entstehung der Verbindung III kann nämlich nicht mit der Formulierung des Ringes C von Windaus (VII) in Übereinstimmung gebracht werden.

Legt man die Strukturformel VII der Umlagerungsreaktion zugrunde, so läßt sich wohl die Bildung eines Esters interpretieren:

¹¹⁾ Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wiss. math.-nat. Kl. Abt. A 18. Abh. 1914.

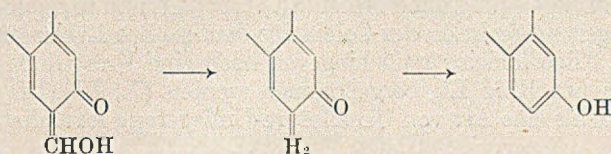
¹²⁾ Angew. Chem. 45. 536 (1932).

¹³⁾ Soc. 1945. 176.



Dieser Methylester müßte dann aber unter der Annahme einer der Benzilsäureumlagerung ähnlich verlaufenden Reaktion die Konstitution VIII besitzen, also ein Isomeres des Alcolchicins sein und bei dem Abbau zu einem Isomeren des N-Acetyl-colchinols führen.

Für die Unwahrscheinlichkeit der Formulierung VII spricht weiterhin noch das andersartige Verhalten von Verbindungen mit einer β -Keto-oxymethylen-gruppierung gegenüber Alkalien. Sie spalten die Oxymethylengruppe als Ameisensäure ab¹⁴⁾ und gehen in ein Keton über, eine Reaktion, die präparative Anwendung gefunden hat¹⁵⁾. Hiernach müßte es möglich sein, aus dem Colchicein direkt N-Acetyl-colchinol darzustellen:



Ich habe aus diesem Grunde Colchicein 12 Stunden lang in 40proc. wäßrig-alkoholischer Kalilauge gekocht. Eine Veränderung dieser Verbindung konnte aber dabei nicht festgestellt werden, wenn man von der Bildung einer geringen Menge harzigen Produktes absieht. Wie schon oben erwähnt, lagert sich Colchicein unter den Bedingungen der Ätzkalischmelze um, die Abspaltung einer Oxymethylengruppe tritt also selbst bei dieser Behandlung nicht ein.

Auf einem anderen Wege gelangten D. S. Tarbell und Mitarbeiter zu Befunden, die ebenfalls im Widerspruch zu der Formulierung VII stehen¹⁶⁾. Die Ergebnisse, die diese Autoren durch Oxydation des Hexahydro-colchiceins und seiner Derivate mit Perjodsäure erzielen konnten, begünstigen eine andere Formulierung des Ringes C, die von M. J. S. Dewar vorgeschlagen wurde, experimentell aber bisher kaum gestützt werden konnte¹⁷⁾.

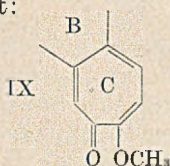
¹⁴⁾ Lettré u. G. Mohn: Dissertation Mohn, Göttingen 1948.

¹⁵⁾ W. S. Johnson, H. Posvic. Am. Soc. 69, 1361 (1947).

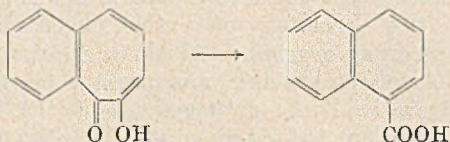
¹⁶⁾ Am. Soc. 70, 3183 (1948); 71, 2448 (1949).

¹⁷⁾ Nature 155, 141, 479 (1945).

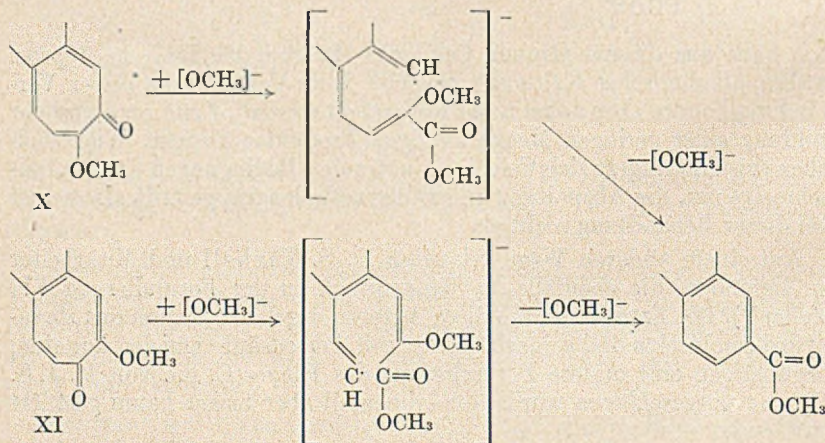
Nach der Vorstellung von Dewar besitzt der Ring C die Struktur eines Cycloheptatrienolons, das er mit „Tropolon“ bezeichnet: Ein gleiches Ringsystem konnte im Purpurogallin¹⁸⁾ und im Thujaplicin¹⁹⁾ nachgewiesen werden. Vom Purpurogallin ist nun seit langem bekannt, daß es bei der Ätzkalischmelze in eine vollaromatische Trioxynaphthalin-carbonsäure übergeht:



Die gleiche Reaktion zeigt das von J. W. Cook synthetisierte 3,4 Benzotropolon²⁰⁾:



Unter Zugrundelegung der Formel (IX) läßt sich nun in analoger Weise die Umlagerungsreaktion des Colchicins deuten. Zur Erklärung der Bildung des Allocolchicins muß hingegen noch eine Umstellung der Substituenten am Ring IX vorgenommen werden (X, XI). Die Reaktion kann dann als eine Art von Benzilsäure-Umlagerung formuliert werden:



¹⁸⁾ Harworth, Moore, Pauson, Soc. 1948, 1045; Barltrop und Nicholson, ebenda 1948, 116.

¹⁹⁾ Erdtmann u. Gripenberg, Nature 161, 719 (1948).

²⁰⁾ Nature 163, 410 (1949).

Das Reaktionsschema zeigt, daß man von zwei Formulierungen ausgehen kann, um zu dem gleichen Ester zu gelangen. Diese Feststellung entspricht durchaus den experimentellen Ergebnissen, da die Formeln X und XI als Strukturformeln des Colchicins und des Isocolchicins angesehen werden können. Isocolchicin bildet aber nach den Versuchen von Santavy das gleiche Umlagerungsprodukt wie Colchicin³⁾.

Auf Grund der Umlagerungsreaktion des Colchicins und der näheren Kenntnis des Umlagerungsproduktes ist also zunächst anzunehmen, daß die Formulierung des Ringes C nach Windaus (VII) nicht den wirklichen strukturellen Verhältnissen entspricht. Hingegen läßt die modifizierte Strukturformel von Dewar (X u. XI) eine Deutung dieser Reaktion durchaus zu. Um aber eine endgültige Entscheidung für diese Formulierung treffen zu können, ist es notwendig, weiteres experimentelles Material zu sammeln.

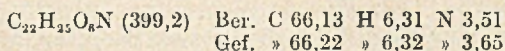
Zu einer Klärung der strukturellen Verhältnisse im Ring B des Colchicins lassen sich das Allocolchicin und seine Derivate infolge ihres guten Kristallisationsvermögens vorteilhaft verwenden. Die zur Lösung dieser Frage bisher dargestellten Verbindungen sollen Erwähnung finden, wenn ein Abschluß dieser Arbeiten erreicht ist.

Herrn Prof. Dr. Lettré möchte ich für die Ermöglichung dieser Arbeit und für das fördernde Interesse, das er mir dabei stets entgegenbrachte, herzlichst danken.

Beschreibung der Versuche²¹⁾

Allocolchicin

0,5 g Colchicin (aus Essigester umkristallisiert) und eine Lösung von 0,05 g Natrium in 3 ccm Methanol wurden zusammen bei sorgfältigem Ausschluß von Feuchtigkeit auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt. Das Colchicin löste sich bald unter Orangefärbung. Nach 30 Minuten schied sich der weitaus größte Teil des Umlagerungsproduktes in farblosen Kristallen aus. Das Erwärmen wurde abgebrochen, der Niederschlag abgesaugt und mit wenig kaltem Methanol nachgewaschen: 0,42 g mit dem Schmp. 246°. Aus dem Filtrat konnten durch Eingießen in Eiswasser noch weitere 50 mg isoliert werden. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol oder Benzol war das Produkt rein und besaß den Schmp. 248°²²⁾.



²¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

²²⁾ Nach Santavy besitzt der Methylester (Allocolchicin) den korr. Schmp. 261—262°, die Säure (Allocolchicinein) 262—266°.

Bei Verwendung des handelsüblichen Colchicins blieb die Ausscheidung des Umlagerungsproduktes während des Erwärmens meist aus. Die Reaktion war aber nach 30 Minuten beendet. Die Reaktionslösung wurde zur Fällung des Alcolcolchicins in Eiswasser gegossen. Die Ausbeute war geringer.

Eine ebenfalls quantitative Ausbeute an Alcolcolchicin wurde durch acht-tägiges Kochen einer Lösung erreicht, die aus 5 g reinem Colchicin und 0,01 g Natrium in 30 ccm Methanol bestand.

War das Methanol auch nur in geringem Maße wasserhaltig, so wurde neben Alcolcolchicin auch die Säure erhalten (Alcolcolchicin). Das Reaktionsgemisch wurde dann in Eiswasser gegossen, das dabei gefällte Alcolcolchicin abgesaugt und das Filtrat zur Isolierung des Alcolcolchicins mit verd. Schwefelsäure angesäuert.

Die Darstellung des Alcolcolchicins durch Veresterung der Säure verlief am besten mit überschüssiger ätherischer Diazomethanolösung. Die Veresterung mit Methanol und conc. Schwefelsäure wurde folgendermaßen durchgeführt:

3,7 g Alcolcolchicin wurden in 30 ccm abs. Methanol gelöst und mit 1 ccm conc. Schwefelsäure versetzt, darauf 2 Stunden auf dem Wasserbade am Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde danach mit Wasser verdünnt, der Niederschlag wie oben gereinigt. Ausbeute: 3,5 g, Schmp. 248°.

Alcolcolchicin

5 g Colchicin wurden in 40 ccm einer 10proc. Natriumlösung in gewöhnlichem Methanol eine Stunde auf dem Wasserbade am Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wurde darauf mit 50 ccm Wasser verdünnt und mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Der getrocknete Niederschlag wurde in 50 ccm Chloroform eine Stunde am Rückfluß ausgekocht und nach längerem Stehen abgesaugt: 4,5 g mit Schmp. 245—250°. Aus Methanol und wenig Wasser umkristallisiert, wurden 4 g des Produktes mit dem Schmp. 254—255° erhalten. Das Alcolcolchicin hält Lösungsmittel sehr fest und muß, um es ganz rein zu erhalten, im Hochvakuum sublimiert werden (vgl. Anm. 3). Durch zweistündiges Kochen einer Lösung von 0,2 g Colchicin in 5 ccm einer 10proc. methylalkoholischen Kalilauge wurden 0,12 g der gleichen Säure erhalten.

Äthylester des Alcolcolchicins. Verwendet wurden 1,5 g reines Colchicin in einer Auflösung von 0,1 g Natrium in 40 ccm abs. Äthylalkohol. Nach zweistündigem Kochen am Rückfluß wurde die Reaktionslösung in 150 ccm Eiswasser gegossen, der Niederschlag nach dem Absetzen abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Umkristallisiert wurde aus wäßrigem Alkohol. Ausbeute 1,2 g, Schmp. 216°.

Das Produkt läßt sich auch aus Benzol-Petroläther umkristallisieren. Bei der Behandlung von 1,5 g Alcolcolchicin in der voranstehenden Weise entstand in nahezu der gleichen Ausbeute durch Umesterung der gleiche Äthylester vom Schmp. 216°.

Das gleiche Produkt wurde bei der Veresterung des Alcolcolchicins mit überschüssiger ätherischer Diazoäthanlösung erhalten.

n-Propylester. 0,2 g Colchicin wurden mit 2 ccm einer wasserfreien 3proc. Natriumpropylatlösung in n-Propylalkohol versetzt und bei Zimmertemperatur 6 Stunden lang stehengelassen. Die Lösung wurde dann in 100 ccm Wasser ge-

gossen, der Niederschlag nach einigem Stehen in der Kälte abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Umkristallisiert wurde aus wäßrigem Methanol oder aus Benzol-Petroläther. Ausbeute 0,17 g, Schmp. 192°.

Die Substanz war mit dem durch Umesterung des Allocolchicins und dem durch Veresterung des Allocolchicins erhaltenen Produkt identisch.

Zur Umesterung wurden 0,2 g Allocolchicin mit 2 cem einer 3proc. Natrium-propylatlösung in abs. Propylalkohol versetzt. Das Allocolchicin ging im Verlaufe von 6 Stunden bei Zimmertemperatur in Lösung. Es wurde dann mit stark verd. Schwefelsäure gefällt und das Reaktionsgemisch mit Benzol ausgeschüttelt. Die über Natriumsulfat getrocknete Benzolschicht wurde weitgehend eingedampft und mit Petroläther versetzt. Nach einigem Stehen konnten 0,14 g des Reaktionsproduktes mit dem Schmp. 190° isoliert werden. Aus wäßrigem Methanol umkristallisiert: 0,11 g vom Schmp. 192°.

Die Veresterung von 0,2 g Allocolchicin mit 5 cem abs. n-Propylalkohol und 0,2 cem conc. Schwefelsäure ergab nach 3stündigem Erhitzen auf dem Wasserbade 0,1 g Propylester mit dem gleichen Schmp. von 192°.

Die Verseifung der so erhaltenen Methyl-, Äthyl- und Propyl-ester, die mit alkoholischer Kalilauge leicht durchgeführt werden kann, führte in allen Fällen zu der gleichen Carbonsäure mit dem Schmp. 254—255° (Allocolchicin).

Abbau zur Trimellithsäure

(Ausgeführt von Dr. J. Ch. Salfeld)¹⁰⁾

1,8 g Allocolchicin wurden mit 20 cem einer HBr-Lösung in Eisessig ($D = 1,42$) auf dem Wasserbade 2 Stunden lang erhitzt, dann mit Wasser verdünnt und mehrere Male auf dem Wasserbade eingedampft. Der Rückstand wurde mit verd. Natronlauge aufgenommen, filtriert und die rot-braune Lösung mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Die ölige Ausscheidung wurde bald zu einer spröden Masse und dann abfiltriert. Die dabei erhaltenen 1,2 g wurden 3 Stunden lang in einer Lösung von 6 g Kaliumpermanganat, 160 cem Wasser und 5 cem 2n-Natronlauge gekocht, darauf mit Schwefelsäure angesäuert, um die Oxalsäure zu zerstören. Weiterhin wurde bis zur Aufhellung der Lösung Schwefeldioxyd eingeleitet. Die Reaktionslösung wurde dann mit Natriumsulfat gesättigt, ausgeäthert, die ätherische Schicht über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Anschließend wurde der Rückstand bei 200° und 12 mm sublimiert, wobei 120 mg eines Produktes erhalten wurden, das nach dem Umkristallisieren aus Äther-Benzol bei 157—158° schmolz. Nach nochmaliger Sublimation i. V. erhöhte sich der Schmp. auf 163°. Ein Mischschmp. dieses Produktes mit Trimellithsäureanhydrid (dargestellt durch Kaliumpermanganat-Oxydation von Pseudocumol mit anschließender Sublimation) ergab keine Depression. Nach der Behandlung mit heißem Wasser wurde Trimellithsäure erhalten, die bei 200° zu sintern begann und bei schnellem Erhitzen im Kupferblock bei 217—220° schmolz.

Das gleiche Produkt wurde nach einer Methode erhalten, die schon von Windaus bei der Oxydation des N-Acetyl-jod-colchinol-methyläthers zur Jod-methoxy-phthalsäure angewandt worden ist²³⁾:

²³⁾ Sitzungsbericht Heidelberg. Akad. d. Wiss. math.-nat. Kl. Abt. A. 16. Abh. 1919.

2,6 g Allocolchicin wurden in 20 ccm Eisessig gelöst und mit 20 ccm 12proc. Salpetersäure 20 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde darauf in eine alkalische Kaliumpermanganatlösung gegossen und unter Zusatz kleiner Mengen Natronlauge und Permanganatlösung so lange auf dem Wasserbade erhitzt, bis die violette Farbe 10 Minuten lang bestehen blieb. Zur Entfernung der Oxalsäure wurde dann langsam mit verd. Schwefelsäure angesäuert, wieder alkalisch gemacht, filtriert und eingengt. Nach dem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure wurde die Lösung mehrere Male ausgeäthert, und die über Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung zur Trockne eingedampft. Es wurden 400 mg einer Substanz isoliert, deren Schmp. unscharf über 200° lag. Das Produkt wurde i. V. sublimiert und aus Äther-Petroläther umkristallisiert. 250 mg mit dem Schmp. 162—163°: Trimellithsäureanhydrid.

$C_9H_4O_5$ (192) Ber. C 56,25 H 2,08
Gef. » 56,35 » 2,36

Abbau zum N-Acetyl-colchicinol

1 g Allocolchicin wurde in 10 ccm conc. Schwefelsäure gelöst und mit 50 ccm Chloroform überschichtet. Das Gemisch wurde auf 40—45° erwärmt und mechanisch gerührt. Dazu wurden in kleinen Portionen 0,8 g Natriumazid zugeben. Es trat sofort eine lebhaft Gasentwicklung ein. Bis zur neuen Zugabe von Natriumazid wurde jedesmal das Aufhören der Gasentwicklung abgewartet. Das Gemisch wurde dann in Eiswasser gegossen, alkalisch gemacht und gründlich mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es hinterblieben 0,3 g einer bräunlichen festen Substanz. Das basische Produkt wurde über das Sulfat gereinigt, das in verd. Schwefelsäure schwer löslich ist und bei 183—184° schmilzt.

Das Sulfat wurde dann in wenig Wasser gelöst, die Base mit verd. Natronlauge gefällt und aus wenig Methanol und viel Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 255—256°. Ausbeute 0,2 g.

$C_{20}H_{24}O_4N_2$ (356,2) Ber. C 67,38 H 6,79 N 7,86
Gef. » 67,79 » 7,02 » 7,87

Benzoyl-Derivat. Schmp. 287°. Umkristallisiert aus wäßrigem Alkohol.

$C_{27}H_{28}O_5N_2$ (460,2) Ber. C 70,40 H 6,13 N 6,08
Gef. » 70,21 » 6,68 » 6,48

0,3 g des Amins wurden in 4 ccm Wasser und 1 ccm conc. Salzsäure gelöst und bei 0° mit einer Lösung von 0,06 g Natriumnitrit in wenig Wasser versetzt. Die tiefrote Lösung wurde dann eine Stunde lang auf dem Wasserbade erwärmt, wobei sich ein röthliches harziges Produkt abschied, das mit viel Wasser ausgekocht wurde. Aus dem wäßrigen filtrierten Extrakt schieden sich nach längerem Stehen in der Kälte Kristallnadeln aus, die nach dem Umkristallisieren aus verd. Alkohol bei 150° unter Gasentwicklung schmolzen und mit dem nach Windaus dargestellten N-Acetyl-colchicinol¹¹⁾ keine Depression gaben. Ausbeute 0,1 g.

Das mit Dimethylsulfat methylierte Produkt erwies sich ebenfalls als identisch mit dem N-Acetyl-colchicinol-methyläther von Windaus²³⁾. Schmp. 199°.

$C_{21}H_{25}O_5N$ (371,2) Ber. N 3,77 Gef. N 3,80

Die Bedeutung von Kern-Methylgruppen in einigen chemotherapeutisch wirksamen Verbindungen der 4-Aminochinolin-Reihe*)

Von *Heinrich Jensch*

(Aus dem Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorium der Farbwerke Höchst,
Frankfurt a. M. - Höchst)

(Eingelaufen am 5. November 1949)

Der Einfluß geringfügiger Änderungen des molekularen Aufbaues einer Substanz auf deren feinere physikalische Eigenschaften macht sich oft in überraschendem Ausmaß in ihren physiologischen Wirkungen bemerkbar. Es ist daher bei der Arzneimittelsynthese meistens notwendig, auch ganz nahe chemische Verwandte auf ihre Wirksamkeit zu prüfen. Schon die Einführung einer Kern-Methylgruppe, die doch den rein chemischen Charakter einer Verbindung kaum ändert, hat in manchen Fällen einen bedeutenden Einfluß auf die Wirksamkeit einer Substanz, sei es im Sinne einer Verstärkung oder Abschwächung. So wird nach Magidsson¹⁾ die Malariawirkung von 4-Diäthylaminoalkylamino-6-methoxy-chinolinen durch Einführung einer Methylgruppe in die 2-Stellung aufgehoben, während das Germanin das bekannteste Beispiel für den wirkungsverstärkenden Einfluß einer Kern-Methylgruppe ist. Es war daher auch vom praktischen Standpunkt die Beantwortung der Frage von Interesse, ob in den chemotherapeutisch wirksamen Verbindungen der 4-Aminochinaldin-Reihe²⁾, der außer dem Gewebsdesinficiens Surfen das Trypanosomen-Mittel Congasin³⁾ sowie das Mittel gegen die Chagaskrankheit, 7602⁴⁾, angehören, den Methylgruppen der beiden Chinolinringe ebenfalls eine Bedeutung zukommt. Eine erhebliche Abhängigkeit der Trypanosomen-Wirkung in dieser Reihe von geringen strukturellen Änderungen ganz allgemein hatte sich schon früher gezeigt; beson-

*) Vorliegende Abhandlung, deren experimenteller Teil 1942 ausgeführt wurde, war 1945 zur Veröffentlichung vorgesehen, die jedoch aus zeitbedingten Gründen unterblieb. Ihre jetzige Veröffentlichung erfolgt insbesondere, nachdem eine Arbeit im *J. chem. Soc.* 1948, S. 2023 erschienen ist, worin über Ergebnisse der Nitrierung des 4-Aminochinolins berichtet wird, die teilweise von den hier mitgeteilten abweichen.

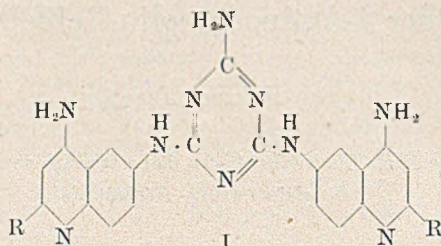
¹⁾ C 1938 I, 3774.

²⁾ *Angew. Chemie* 50, 891 (1937).

³⁾ *Medizin und Chemie*, Band IV, 138.

⁴⁾ *Deutsche Tropenmed. Ztschr.* 45, 577 (1941).

ders die Wirkung gegen *Trypanosoma Cruzi*, den Erreger der Chagaskrankheit, war an sehr scharf begrenzten molekularen Aufbau gebunden⁵⁾. Wie z. B. die Formel des Congasins (I, R = CH₃)



erkennen läßt, liegt den hierhergehörigen Verbindungen das 4,6-Diamino-chinaldin zugrunde. Wollte man etwas über die Bedeutung der 2-Methylgruppen erfahren, so trat die chemische Aufgabe heran, das 4,6-Diaminochinolin zugänglich zu machen. Dieses war zu Beginn der Arbeiten in dieser Reihe bereits in geringer Menge hergestellt worden als eine starke Base vom Schmp. 214°, die in ihren charakteristischen Eigenschaften völlig dem homologen 4,6-Diaminochinaldin gleicht⁶⁾.

Die Darstellung erfolgte durch Reduktion des 4-Amino-6-nitrochinolins, das Tschitschibabin bei der Nitrierung des 4-Aminochinolins über das dabei als Zwischenprodukt entstehende 4-Nitraminochinolin erhalten hatte⁷⁾. Die Stellung der Nitrogruppe im Kern hatte er durch Abbau zur 5-Nitroanthranilsäure festgelegt. Sollte dieser Weg zur Darstellung des 4,6-Diaminochinolins in etwas größerem Maßstab nutzbar gemacht werden, so war eine nähere Untersuchung der Nitrierung des 4-Aminochinolins erforderlich, die Tschitschibabin nur mit sehr geringer Substanzmenge ausgeführt hatte und die nach einer älteren Arbeit von Claus und Frobenius keine ganz glatt verlaufende Reaktion darstellt⁸⁾. Sie ergab, daß die Nitrierung nicht einheitlich verläuft. Aus dem nach der Tschitschibabinschen Arbeitsweise erhaltenen rohen Nitrierungsprodukt konnten durch Trennung auf Grund ihrer verschiedenen starken basischen Eigenschaften drei Anteile isoliert werden, die nach weiterer Reinigung durch Umkristallisieren drei chemisch reine Nitrokörper lieferten, einen blaßgelben vom Schmp. 253° (a), einen blaßgelben vom Schmp. 282° (b) und einen ziegelroten vom Schmp. 308° (c). (a) und (c) sind Mono-nitroderivate, (b) ist ein Di-nitroderivat des 4-Aminochinolins. Nur (c) löst sich in kalter verd. Essigsäure; die beiden anderen lösen sich nur in verd. Salzsäure, der Dinitrokörper (b) erst in stärkerer Säure in der Siedehitze, der Mononitrokörper (a) schon in schwacher Säure in gelinder Wärme. Alle drei bilden in der Kälte in überschüssiger 2n-Salzsäure schwer lösliche Hydrochloride. In sehr viel kochender verd. Natronlauge

⁵⁾ Neuerdings auch von anderer Seite bestätigt, siehe *Am. Soc.* **70** (1948), S. 4065.

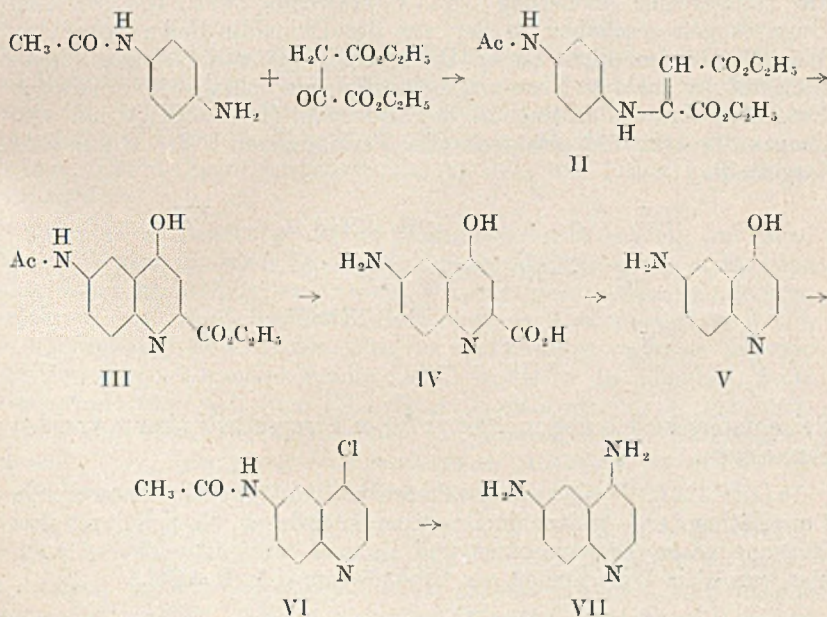
⁶⁾ *DRP* 591 480 (C 1934 I, 2160).

⁷⁾ *B* **58**, 803 (1925).

⁸⁾ *J. pr. Ch.* [2] **56**, 201 (1897).

lösen sich (a) und (b) mit rotgelber Farbe, während (c) darin unlöslich ist. Wahrscheinlich ist (a) das 3-Nitro-4-amino-chinolin, da das 3-Nitro-4-amino-6-acet-amino-chinaldin⁹⁾ auch sehr schwach saure Eigenschaften zeigt. Von der Dinitroverbindung (b) läßt sich nur aussagen, daß sie nicht identisch ist mit der von Claus beschriebenen Dinitroverbindung, die Tschitschibabin für das 6-Nitro-4-nitramino-chinolin hält; sie ist zweifellos ein echtes Dinitro-4-amino-chinolin, wahrscheinlich das 3,6-Derivat. Dagegen stellt (c) sicher das reine 6-Nitro-4-amino-chinolin dar, da sie bei der Reduktion glatt die Base vom Schmp. 214° liefert, die, wie sich aus der folgenden Synthese ergibt, das 4,6-Diaminochinolin ist. Das von Tschitschibabin beschriebene 6-Nitro-4-amino-chinolin vom Schmp. 272° war wahrscheinlich durch das 3-Nitro-Isomere verunreinigt.

Da das 6-Nitro-4-aminochinolin in reinem Zustand nur in mäßiger Ausbeute zu erhalten war, wurde für die Darstellung des 4,6-Diaminochinolins ein anderer Weg gesucht. Er fand sich in einer Reaktionsfolge, die durch das folgende Schema wiedergegeben wird:

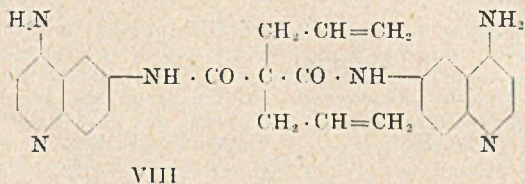


Die Reaktionen waren in kleinem Maßstab bis zu Stufe V von Kermack und Weatherhead¹⁰⁾ bereits durchgeführt worden. Obwohl der Weg recht lang erscheint, erwies er sich doch nach Überwindung

⁹⁾ DRP 613 065 (C 1935 II, 2698).

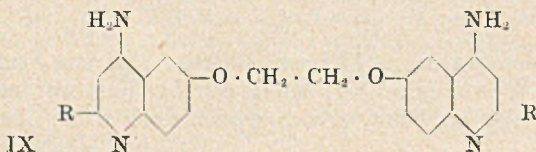
¹⁰⁾ Soc. 1940, 1167.

einiger Schwierigkeiten als brauchbar. Es wurde gefunden, daß zur Darstellung der Schiffschen Base II nicht die Verwendung des freien Oxal-essigesters erforderlich ist, sondern daß man das technische Natriumsalz auf die wäßrige Lösung des salzsauren p-Amino-acetanilids bei etwa 40—50° einwirken lassen kann. Diese Arbeitsweise vereinfacht ganz allgemein die Darstellung der Kynurensäure und ihrer Derivate sehr wesentlich. Eine weitere Schwierigkeit bildete die Stufe V. Das 4-Oxy-6-aminochinolin wird in der erwähnten englischen Arbeit als ein nicht kristallisierendes Öl beschrieben, was in Anbetracht des über 300° liegenden Schmelzpunktes des entsprechenden Chinaldins⁶⁾ sehr merkwürdig erschien. Die Verbindung wurde im Gegensatz zu dieser Angabe in fester, krystallisierter Form erhalten (Schmp. 244°). Dank der Schwerlöslichkeit in verd. Salzsäure und guten Kristallisierbarkeit des salzsauren Salzes ihres N-Acetyl-Derivates ergab sich eine einfache Aufarbeitung der rohen Decarboxylierungs-Schmelze, ohne daß die verlustreiche Isolierung von V notwendig war. Die weiteren Umsetzungen geschahen in der aus der Chinaldin-Reihe bekannten Weise⁶⁾. Das so erhaltene 4,6-Diaminochinolin erwies sich als identisch mit der aus dem Nitro-aminochinolin vom Schmp. 308° erhaltenen Base. Aus ihr wurden nun die dem Congasin (I, R = CH₃) und dem Chagas-Präparat 7602 entsprechenden Verbindungen I, R = H und VIII dargestellt.



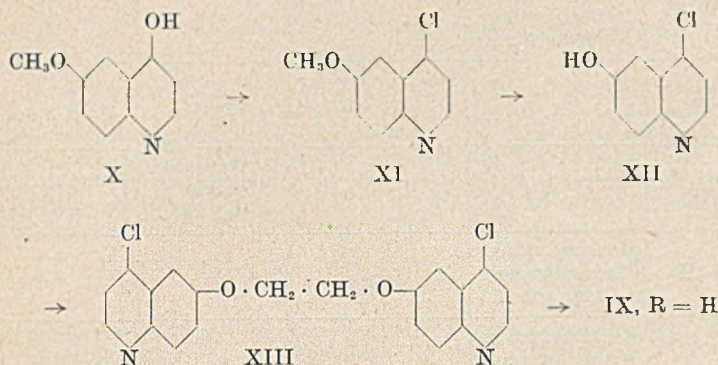
Beide unterscheiden sich in ihren größeren Eigenschaften kaum von den Homologen.

In DRP 692 694¹¹⁾ sind den erwähnten Verbindungen sehr nahestehende Doppeläther der 4-Aminochinolin-Reihe beschrieben, die sich durch ihre Wirkung gegen Trypanosomen und Babesia canis auszeichnen. Auch hier wurde die Wirksamkeit des Glykoläthers (IX, R = CH₃)



¹¹⁾ C 1940 II, 1474.

mit der entsprechenden methylofreien Verbindung (IX, R = H) verglichen, die auf folgendem Wege dargestellt wurde:



X wurde durch Decarboxylierung der 6-Methoxy-kynurensäure erhalten, die ihrerseits auf Grund der oben angegebenen vereinfachten Arbeitsweise sehr bequem aus Na-oxaloesigester und salzsaurem p-Anisidin zugänglich ist. Auch die übrigen Reaktionen verlaufen mit guten Ausbeuten. Das 4-Chlor-6-methoxy-chinolin (XI) war bisher nur schwer zugänglich¹⁾.

Da es bei der Beantwortung der Frage nach der Bedeutung von Kern-Methylgruppen in diesem Zusammenhang von Interesse war, auch etwas über den Einfluß einer zusätzlichen CH_3 -Gruppe im Chinolinkern zu erfahren, wurde noch das höhere Homologe des Congasins (I, je 2 CH_3 in 2,3-Stellung) synthetisiert. Das der Verbindung zugrunde liegende 2,3-Dimethyl-4,6-diaminochinolin (XIV) wurde in der üblichen Weise aus p-Amino-acetanilid und Methylacetessigester hergestellt. Der Ringschluß in Chlornaphthalin zu dem 2,3-Dimethyl-4-oxy-6-acetaminochinolin (XV) gelang nur mit bescheidener Ausbeute, da sich in der Hauptsache p,p'-Acetamino-diphenylharnstoff bildete.

Die Überführung der Oxyverbindung in XIV erfolgte nach der Arbeitsweise des DRP 708 116¹²⁾, wobei als Zwischenprodukt das 2,3-Dimethyl-4-methoxy-6-acetaminochinolin (XVI) erhalten wurde. XIV lieferte dann die gesuchte Verbindung, deren Trihydrochlorid sich genau wie das Congasin verhält.

Die Verbindungen I, R = H, VIII, IX, R = H und Homocongasin wurden im Höchster Chemotherapeutischen Laboratorium von R. Fußgänger geprüft. Die Resultate, soweit sie hier von Interesse sind, ergeben sich aus der Tabelle.

¹²⁾ C 1942 II, 2088.

Substanz	Congolense	Cruzi	Nagana	Babesia
1. Congasin (I, R=CH ₃)	Dos. cur. 10mg subc. pro kg Meerschweinch.	—	—	—
2. 7602	—	Dos. cur. bei der Maus 1 mg subc.	—	—
3. IX, R=CH ₃	—	—	Dos. cur. bei der Maus 4 mg subc.	Dos. cur. pro kg Hund 10 mg i.v.
4. I, R=H	Dos. cur. pro kg Meerschweinch. 40 mg subc.	—	—	—
5. Homocon- gasin	Rez. Dos. pro kg Meerschweinch. 2—40 mg	—	—	—
6. VIII (ent- spr. 7602, H statt CH ₃)	—	4—10 mg subc. bei der Maus nur Abschwä- chung d. Infektion	—	—
7. IX (R=H)	—	—	unwirksam	unwirksam

Das Ergebnis ist ganz eindeutig: Alle drei Verbindungen (4,6,7) sind wesentlich schlechter wirksam als die entsprechenden Chinaldin-Verbindungen (1—3). Der Methylgruppe in der 2-Stellung des Chinolinrings kommt ein entscheidender Einfluß auf die Wirksamkeit im Sinne einer Verstärkung zu. Diese Wirkung wird durch Einführung einer weiteren Methylgruppe in die 3-Stellung (Präp. 5) wieder abgeschwächt.

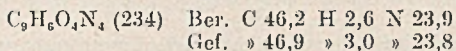
Experimenteller Teil

Nitrierung des 4-Aminochinolins

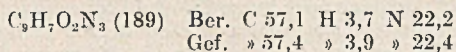
1. Eine Lösung von 55,6 g 4-Aminochinolin in 560 ccm conc. Schwefelsäure wurde bei —15 bis —5° mit 27 ccm Salpetersäure (1,4) tropfenweise unter Rühren versetzt. Nach 3stündigem Stehen bei etwa 0° löste sich eine Probe in Wasser. Es wurde nun auf Eis gegossen und unter guter Kühlung mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht, die gefällte Base abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen 61 g. Das rohe Nitrierungsprodukt wurde mit viel überschüssiger $\frac{2}{3}$ n-Essigsäure in der Kugelmühle behandelt, der Rückstand (A) abgesaugt und aus dem Filtrat mit Ammoniak das 4-Amino-6-nitrochinolin gefällt (etwa 15 g). Aus sehr viel Alkohol ziegelrotes Pulver. Schmp. 308° (Zers.).

C₉H₇O₂N₃ (189) Ber. C 57,1 H 3,7 N 22,2
Gef. » 57,3 » 3,8 » 22,3

2. A wurde in viel heißer 2n-Salzsäure gelöst. Beim Kühlen in Eis kristallisierte ein Salz aus (B), das nach Überführung in die Base mit Sodalösung und wiederholtem Umkristallisieren aus Pyridin bei 282° schmolz. *Dinitro-amino-chinolin*.



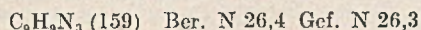
3. Die Mutterlauge von B wurde mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und die gefällte Base durch Behandeln mit verd. Essigsäure von noch anwesendem 6-Nitro-4-amino-chinolin befreit. Der wieder in die Base verwandelte ungelöste Anteil schied beim Umkristallisieren aus viel Alkohol zunächst noch geringe Mengen des Dinitro-aminochinolins aus, während die eingeeengte Mutterlauge beim Verdünnen mit Wasser eine weitere Kristallisation lieferte, die nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol bei 253° schmolz.



Die Anwesenheit einer sehr geringen Menge dieser Nitroverbindung drückte den Schmp. des 6-Nitro-4-aminochinolins auf 275° herab.

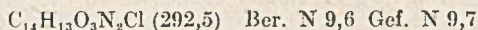
Darstellung des 4,6-Diaminochinolins (VII)

1. 5 g 6-Nitro-4-aminochinolin werden in 50 cem Wasser, dem 15 cem 2n-Salzsäure zugesetzt wurden, mit 5 g Eisenpulver in der Wärme reduziert, darnach wird heiß abgesaugt, das Filtrat ammoniakalisch gemacht, nach Erkalten wieder filtriert und das Filtrat mit conc. Natronlauge versetzt. Die ausgeschiedene Base, aus Wasser umkristallisiert, schmilzt bei 214°.



2. 162 g techn. p-Aminoacetanilid, gelöst in 800 cem Wasser und 500 cem 2n-Salzsäure, werden unter Rühren bei 40—50° allmählich mit 216 g techn. Na-Oxalessigester versetzt. Unter langsamem Abkühlen wird weiter gerührt, bis sich die ölige Ausscheidung in einen gelben Niederschlag verwandelt hat, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. V. über Schwefelsäure getrocknet wird. Darnach wird die Schiffsche Base (II), 226 g, bei 240° unter Rühren in 680 cem Chlornaphthalin eingetragen und die Temperatur etwa 10 Minuten gehalten. Nach Abkühlung werden 400 cem Methanol hinzugefügt. Das ausgeschiedene III wird abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Ausbeute 140 g.

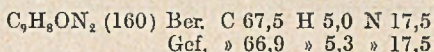
Durch Iständiges Kochen mit überschüssigem Phosphoroxchlorid entsteht daraus in guter Ausbeute 2-Carbäthoxy-6-acetamino-4-chlorchinolin, aus Alkohol/Chloroform Schmp. 231°.



Die Verseifung von III erfolgte nach den Angaben der englischen Autoren¹⁹⁾. Aus 126 g III wurden 80 g IV erhalten.

80 g IV werden in 800 cem frisch dest. Chinolin mit 20 g Kupferpulver 5 Stunden mit kurzem Luftkühler so zum Sieden erhitzt, daß das in der Säure enthaltene Kristallwasser allmählich entweicht. Die dunkelbraune Lösung wird vom Kupfer abgesaugt und das Chinolin i. V. fast vollständig abdestilliert. Der fest werdende Rückstand V kann durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Alkohol/Benzol in langen feinen, blaßgelblichen Nadeln erhalten werden. Schmp. 244°. Leicht lös-

lich in warmem, mäßig in kaltem Wasser, verd. alkoholische Lösungen fluoreszieren violettstichig blau wie das entsprechende Chinaldinderivat.



Die verlustreiche Reinigung von V kann jedoch umgangen werden: Der rohe Rückstand der Chinolinschmelze wird nach dem Verdünnen mit Eisessig etwa $\frac{1}{2}$ Stunde unter Zugabe von 25 g Essigsäureanhydrid im Wasserbad erwärmt und die entstandene Lösung mit 250 ccm 2n-Salzsäure versetzt. Es kristallisiert das Hydrochlorid der N-Acetylverbindung von V aus, das mit verd. Salzsäure gewaschen wird. Menge 85 g. Durch Lösen in verd. Natronlauge und Fällen mit Essigsäure erhält man die Base in einer Menge von 61 g. Aus Wasser umkristallisiert Schmp. 284°.

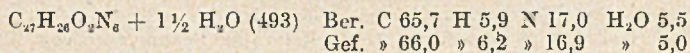
48,5 g dieser Base (bei 120° getr.) werden mit 240 ccm Phosphoroxychlorid 1 Stunde auf 70–80° und dann noch kurze Zeit auf 115° erhitzt. Die Lösung wird darnach unter Rühren in eine Mischung von Eis mit 1200 ccm conc. Ammoniak eingegossen, so daß die Temperatur nicht über 15–20° steigt. Der Niederschlag wird mit heißem Wasser gewaschen. Ausbeute an VI 39 g. Löslich in Chloroform, aus Methanol Schmp. 157°.

39 g VI werden in 140 g Phenol in bekannter Weise bei 185–190° mit trockenem Ammoniak umgesetzt. Die Schmelze wird nach Erkalten mit Aceton verdünnt, mit alkoholischer Salzsäure angesäuert und das ausgeschiedene salzsaure Salz mit Aceton gewaschen. Zur Abspaltung der Acetylgruppe wird es in 60 ccm Wasser gelöst und nach Zusatz von 120 ccm conc. Salzsäure die Mischung 2 Stunden im Wasserbad erwärmt. Nach Abkühlen wird das ausgeschiedene Dihydrochlorid von VII abgesaugt und mit 20proc. Salzsäure gewaschen (27,6 g). Durch Lösen in Wasser, Zusatz von Ammoniak, Filtration von dadurch ausgeschiedenen geringen Verunreinigungen und Zugabe von conc. Natronlauge erhält man die Base VII, Schmp. 214°. Die Mischung mit der aus Nitro-4-aminochinolin erhaltenen hat den gleichen Schmp. In Methanol viel schwerer löslich als 4,6-Diaminochinaldin.

Darstellung von Di-(4-aminochinolyl-(6))-melamin (I, R = H) und Di-(4-aminochinolyl-6)-diallyl-malonamid (VIII)

1. Eine Lösung von 8 g VII in 120 ccm Wasser wird bei 80–90° unter Rühren mit 2,75 g Amino-dichlor-triazin versetzt, wonach 2–3 Stunden die Temperatur gehalten wird. Nach Zusatz von 25 ccm verd. Salzsäure wird die heiße Lösung durch Filtration durch ein dichtes Filter von geringer Menge einer Gallerte befreit und mit conc. Salzsäure versetzt, das dadurch sich ausscheidende Trihydrochlorid wird mit verd. Salzsäure und Aceton gewaschen. In Wasser beim Erwärmen leicht löslich, Natronlauge fällt die gelblich gefärbte Base, in Methanol leicht löslich. Schmp. 235°. Zers. unter langsamem Aufblähen.

2. Eine Lösung von 9,6 g VII in 55 ccm Eisessig wird unter Rühren mit 6,6 g Diallyl-malonylchlorid versetzt. Beim Erwärmen im Wasserbad bildet sich langsam eine kristalline Ausscheidung, die mit Eisessig und Äther gewaschen wird (10,7 g). Die Lösung in heißem Wasser gibt auf Zusatz von Natronlauge die fein kristalline, farblose Base VIII. Aus viel Alkohol/Wasser Schmp. 286–287° (Zers.). In Methanol leicht löslich.



Mit Eisessig angesäuerte methanolische Lösung scheidet auf Ätherzusatz das Acetat als farbloses, in Wasser sehr leicht lösliches Pulver (10,3 g) ab.

Darstellung von Glykol-di-(4-aminochinoly-(6))-äther (IX, R = H)

160 g salzsaures p-Anisidin in 600 ccm Alkohol werden unter Rühren bei 40—50° mit 220 g techn. Na-Oxalessigester versetzt. Nach weiterem Rühren bis zur Abkühlung auf Zimmertemperatur wird vom Chlornatrium abgesaugt und das Filtrat i. V. vom Alkohol befreit. Der dickflüssige Rückstand wird mit 125 ccm Chlornaphthalin verdünnt und die warme Mischung unter Rühren in 325 ccm Chlornaphthalin bei 240—250° einfließen gelassen. Nach weiteren 10 Minuten wird abgekühlt und die Schmelze mit 400 ccm Benzol verdünnt. Der ausgeschiedene Ester (140 g) wird nach dem Waschen mit Benzol durch 2stündiges Kochen mit etwa 1 l 3n-Natronlauge verseift, nach Erkalten wird von geringer Menge einer Ausscheidung abfiltriert und durch Ansäuern des Filtrats mit Salzsäure die 6-Methoxy-kynurensäure als gelblich graues Pulver gefällt. Ausbeute etwa 90 g.

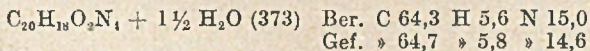
Wird die Säure auf 290—300° erhitzt bis zur Beendigung der CO₂-Entwicklung, so hinterbleibt X nach dem Erkalten als harte Kristallmasse. Aus Wasser Schmp. 235°.

70 g X (Rohprodukt) werden mit 100 ccm Phosphoroxychlorid etwa ½ Stunde im Ölbad bis zum schwachen Sieden erhitzt, die Lösung wird auf Eis gegossen, darnach filtriert, mit Natronlauge abgestumpft und mit Pottasche alkalisch gemacht, das ausgeschiedene XI in Äther aufgenommen und dieser nach dem Trocknen mit Chlorcalcium abdestilliert. Der Rückstand erstarrt zu einer grauen Kristallmasse. Ausbeute 55 g.

55 g XI werden mit 280 ccm 48proc. HBr im Ölbad so zum Sieden erhitzt, daß im Verlauf von etwa 4 Stunden der größte Teil der Säure abdestilliert. Der sich verfestigende Kolbenrückstand wird in Wasser gelöst, die Lösung mit soviel Natronlauge versetzt, bis der zuerst ausgefallene Niederschlag wieder in Lösung gegangen ist, von geringen Nebenprodukten abfiltriert, das Filtrat salzsauer und dann schwach ammoniakalisch gemacht. Das sich rein ausscheidende XII wird mit Wasser gewaschen. Ausbeute 44 g. Aus Aceton Schmp. 207° (trübe Schmelze).

18 g XII werden in 100 ccm Alkoholatlösung, 2,3 g Natrium enthaltend, mit 9,5 g Äthylbromid 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird die Ausscheidung abgesaugt und mit Alkohol und dann mit Wasser gewaschen. Ausbeute an XIII 11 g. Feines farbloses Pulver, in Chloroform leicht löslich, aus Chloroform/Alkohol Schmp. 189—190°.

11,6 g XIII werden in 40 g Phenol in üblicher Weise mit Ammoniak bei 200° umgesetzt, darnach wird die Schmelze in Natronlauge eingetragen, die ausgeschiedene Base abgesaugt, in heißer verd. Essigsäure unter Zugabe von Tierkohle gelöst, die filtrierte Lösung mit Natronlauge alkalisch gemacht und die gefällte, reine Base IX, R = H mit Wasser gewaschen. Menge 9,2 g. Aus Alkohol Schmp. 285° (Zers.).

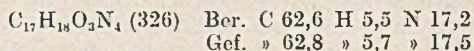


Die Lösung in Methanol und Eisessig scheidet auf Zusatz von Aceton das Acetat aus; farbloses, in Wasser sehr leicht lösliches Pulver (14 g).

Darstellung von Di-(2,3-dimethyl-4-aminochinoly-(6))- melamin (Homocongasin)

150 g p-Aminoacetanilid und 144 g Methylacetessigester werden unter Zusatz einer Spur Salzsäure 24 Stunden im Wasserbad erhitzt. Die darnach i. V. getrocknete rohe Schiffsche Base (Schmp. der reinen, aus Methanol umkrist.

Base 172—173°) wird unter Rühren bei 240—250° in 660 ccm Chlornaphthalin eingetragen und die Temperatur noch 20 Minuten gehalten. Nach dem Verdünnen mit Benzol wird abgesaugt und mit Benzol gewaschen (145 g). Das Produkt besteht zur Hauptsache aus p,p'-Acetamino-diphenylharnstoff (Schmp. > 300°), dessen Bildung auch bei Anwendung reiner Schiff'scher Base stets im Vordergrund stand.

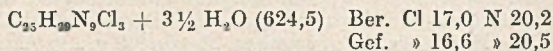


Durch Ausröhren mit n-Salzsäure unter schwachem Erwärmen wird XV herausgelöst und mit Ammoniak gefällt. Durch Lösen in wäßrig-alkohol. Natronlauge und Fällen mit Essigsäure wird es rein erhalten. Schmp. > 305°. Ausbeute 35 g.

32,7 g XV werden mit 20 g Dimethylsulfat in 90 ccm Nitrobenzol unter Rühren auf 150° erhitzt, wobei Lösung erfolgt. Nach Erkalten wird mit Wasser ausgeschüttelt und der wäßrige Auszug unter Rühren bei 70° mit conc. Natronlauge versetzt. Das grauviolette Produkt, das beim Waschen mit Wasser viel Farbstoff abgibt, wird nach dem Trocknen mit Benzol extrahiert. Aus dem Benzolauszug kristallisieren beim Erkalten 10 g XVI. Graues Pulver, Schmp. 178°.

11 g XVI werden mit 2,55 g Chlorammonium und 35 ccm alkohol. Ammoniak 3 Stunden auf 115° erhitzt. Darnach wird zur Trockne verdampft, der Rückstand, das Chlorhydrat des 2,3-Dimethyl-4-amino-6-acetamino-chinolin, in Wasser aufgenommen und zur Abspaltung der Acetylgruppe nach Zugabe des doppelten Volums conc. Salzsäure mehrere Stunden im Wasserbad erhitzt. Das teilweise ausgeschiedene Dihydrochlorid von XIV wird durch Wasserzusatz in Lösung gebracht, die Lösung ammoniakalisch gemacht, mit Tierkohle erwärmt und aus dem Filtrat mit conc. Natronlauge die Base XIV ausgefällt. Nach dem Lösen in verd. Essigsäure und Wiederausfällen mit Natronlauge ist sie rein. Menge 6,5 g. Aus Alkohol/Wasser lange, feine Nadeln, die bei 100° ihr Kristallwasser verlieren. Schmp. 190—191°. In Wasser schwerer löslich als das 4,6-Diaminochinaldin. Verdünnte, schwach saure Lösungen fluoreszieren grünblau, sehr verdünnte alkoholische Lösungen fluoreszieren blau.

6,15 g XIV werden in 150 ccm Wasser in der Siedehitze unter Rühren mit 1,65 g Amino-dichlor-triazin umgesetzt. Die Aufarbeitung geschieht in der gleichen Weise wie bei der Darstellung von I,R=H. Das Trihydrochlorid des homologen Congasins wird in einer Menge von 5 g erhalten. Seine physikalischen Eigenschaften unterscheiden sich kaum von denen der entsprechenden Verbindungen der Chinolin- und Chinaldin-Reihe.



Auf Zusatz von Natronlauge zu der kochenden Lösung fällt die Base aus, die nach dem Waschen mit kochendem Wasser und Trocknen ein schwach gelbliches Pulver bildet, nur in sehr viel kochendem Methanol löslich. Schmp. 220° (langsame Zers.).

(Abgeschlossen am 9. März 1950)

Aus unserem Antiquariat

BEILSTEIN, FR. K., Handbuch der organischen Chemie. 4. Aufl.

Hauptwerk:	DM
Bd. 1 : Leitsätze für systematische Anordnung. Acyclische Kohlenwasserstoffe, Oxy- und Oxo-Verbindungen. 1918. Olwd.	150.—
Bd. 2 : Acyclische Monocarbonsäuren und Polycarbonsäuren. 1920. Olwd.	140.—
Bd. 3 : Acyclische Oxy-Carbonsäuren und Oxo-Carbonsäuren. 1921. Olwd.	140.—
Bd. 4 : Acyclische Sulfinssäuren und Sulfonsäuren. Acyclische Amine, Hydroxylamine, Hydrazine und weitere Verbindungen mit Stickstoff-Funktionen. Acyclische C-Phosphor-, C-Arsen-, C-Antimon-, C-Wismut-, C-Silicium-Verbindungen und metallorganische Verbindungen. 1922. Olwd.	100.—
Bd. 5 : Cyclische Kohlenwasserstoffe. 1922. Olwd.	120.—
Bd. 6 : Isocyclische Oxy-Verbindungen. 1923. Olwd.	190.—
Bd. 7 : Isocyclische Mono-oxo-Verbindungen und Polyoxo-Verbindungen. 1925. Olwd.	145.—
Bd. 8 : Isocyclische Oxy-Oxo-Verbindungen. 1925. Olwd.	100.—
Bd. 19 : Heterocyclische Reihe. Verbindungen mit 2 und mehr cyclisch gebundenen Sauerstoffatomen. 1934. Olwd.-Name auf Titelblatt herausgeschnitten.	100.—
Bd. 26 : Heterocyclische Reihe. Verbindungen mit 3 und mehr cyclisch gebundenen Stickstoffatomen. 1937. Olwd.-Name auf Titelblatt herausgeschnitten.	130.—
Bd. 29 : General-Formelregister für die Bände 1—27 des Hauptwerks und ersten Ergänzungswerks. Tl. 1. 1939. Olwd.	220.—
 1. Ergänzungswerk:	
Bd. 11/12: Als Ergänzung des elften und zwölften Bandes des Hauptwerkes. 1933. Olwd.	120.—
Bd. 13/14: Als Ergänzung des dreizehnten und vierzehnten Bandes des Hauptwerkes. 1933. Olwd.	170.—
Bd. 15/16: Als Ergänzung des fünfzehnten und sechzehnten Bandes des Hauptwerkes. 1934. Olwd.	130.—
Bd. 20/22: Als Ergänzung des zwanzigsten bis zweiundzwanzigsten Bandes des Hauptwerkes. Brln. 1935. Oldw.	190.—
Bd. 26/27: Als Ergänzung des sechsundzwanzigsten und siebenundzwanzigsten Bandes des Hauptwerkes. 1938.	180.—

Zwischenverkauf vorbehalten

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM / BERGSTRASSE
Abtlg. Antiquariat

KARL LOHMANN

Anleitungen zum physiologisch-chemischen Praktikum

1948 · 204 Seiten mit 13 Abbildungen · Halbleinen DM 7.—

„Dies Buch bietet mehr, als sein Titel verrät und leitet nicht nur zur praktischen Ausführung aller wichtigen physiologisch-chemischen Reaktionen an. Wer es durchstudiert, arbeitet sich an Hand der praktischen Aufgaben in anschaulicher Weise in die ganze physiologische Chemie ein.“

K. Felix in „Angew. Chem.“ 62. Jg. 1950, Heft 4.

*

LUDWIG und ADELHEID KOFLER

Mikro-Methoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische

1945 · 205 Seiten mit 109 Abbildungen und zahlreichen Tabellen
Halbleinen DM 14.—

„Nach Meinung des Referenten sollten die Koflerschen Methoden in allen Organiker-Laboratorien Eingang finden.“

Anschütz in „Kolloid-Zeitschr.“ Bd. 114, Heft 1

„... So liegt, im ganzen gesehen, ein Werk vor uns, das für den analytischen Chemiker von unschätzbarem Wert ist. Die Vff. haben auf ihrem Sondergebiet Pionierarbeit in gediegenster Form geleistet, wofür ihnen die Fachwelt zu größtem Dank verpflichtet ist...“

Tschirch in „Dtsch. Chem.-Zeitschr.“, 2. Jg. 1950, Heft 1/2

*

FRITZ MIETZSCH

Therapeutisch verwendbare Sulfonamid- und Sulfon-Verbindungen

Beiheft Nr. 54 zu „Angewandte Chemie“ und „Chemie-Ingenieur-Technik“
1945 · 19 Seiten mit 16 Tabellen · Kart. DM 3.20

Selten hat wohl ein pharmazeutisches Teilgebiet soviel wissenschaftliches und wirtschaftliches Interesse erregt, wie das der therapeutisch verwendbaren Sulfon(amid)-Verbindungen. Infolgedessen haben chemische Laboratorien in der ganzen Welt sich mit den Sulfonamiden beschäftigt und dabei ihre Spezialerfahrungen zu seiner Abwandlung angewendet. Die vorliegende Abhandlung gibt einen Querschnitt durch die Ergebnisse dieser Forschungen.

ARCHIV DER PHARMAZIE UND BERICHTE DER DEUTSCHEN PHARMAZEUTISCHEN GESELLSCHAFT

Herausgegeben von der

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

Schriftleitung:

Prof. Dr. FRIEDRICH von BRUCHHAUSEN, Braunschweig,

unter Mitwirkung von

Prof. Dr. ROBERT JARETZKY, Braunschweig,

Prof. Dr. HANS KAISER, Stuttgart

283. Band des Archivs der Pharmazie

55. Band der Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft

Heft 1.

Inhaltsübersicht:

Carl Mannich zum Gedächtnis.

Eugen Bamann, *Elfriede Nowotny* und *Emil Heumüller*, Über auffallende Unterschiede der Stabilität verschiedener Salze der Glycerinphosphorsäure.

Walther Awe und *Helmut Häussermann*, Wertbestimmung von saponinhaltigen Pflanzenauszügen durch Messungen der Oberflächenspannungen im Vergleich mit der Ermittlung des Index haemolyticus initialis (Mit 9 Figuren im Text).

F. Neuwald und *G. Zöllner*, Der Einfluß von Digitalissaponinen auf die Toxizität von herzwirksamen Glykosiden in Tierversuchen unter Berücksichtigung der in Digitalisdrogen vorhandenen Mengenverhältnisse.

C. H. Brieskorn, Ein Beitrag zur bakteriziden Wirksamkeit des Salbeiöls. 6. Mitteilung über die Inhaltsstoffe von *Salvia officinalis* L.

Hans-Werner Bersch, Der Hofmann-Abbau bei *cis-trans*-Isomeren und seine Bedeutung zur Konfigurationsermittlung.

F. v. Bruchhausen, Ist Repandin Begleiter des Oxyacanthins in der Berberitze?

Übersichtsreferate

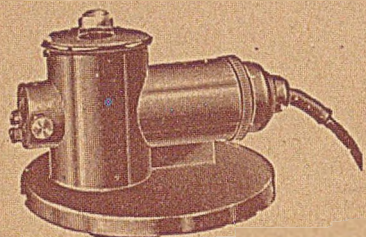
H. Karbe, Die Mannich-Kondensation.

*

Erscheint vierteljährlich. Jahresbezugspreis DM 24.—

zuzüglich Porto. Einzelheft DM 6.40

Lichtelektrisches Becherglas-Kolorimeter



Neue Zusatzgeräte für automatische Titration,
für Fluoreszenz- und Trübungsmessungen

Verlangen Sie unsere neue Sammeliste

DR. B. LANGE



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

Wichtige Nachdrucke

der Johnson Reprint Corporation, New York

Journal of the American Chemical Society

Vols. 1—25. 1879—1903. With Proceedings 2 vols. and General
Index to vols. 1—20.

Bound in cloth \$ 375.00
Paper bound \$ 300.00
Single volumes each,
Paper bound \$ 12.50

Chemical Reviews

Vols. 1—25. 1924—1939. Bound \$ 375.00
Per volume. Paper bound \$ 15.00
Vols. 26—31. 1940—1942. Per volume. Paper bound \$ 15.00

Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas

Vols. 1—38. 1882—1919. Paper bound. Per volume \$ 15.00

Berechnung erfolgt in DM
zur Zeit \$ 1.00 = DM 4.20 (zuzüglich Porto)

Bestellungen auf diese Nachdrucke erbeten an

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM/BERGSTRASSE

SÄURESCHUTZBAU
HOTTELET & CO
K-G
BERLIN-ZEHLENDORF · MÖLLERPFAD 5 · 1
TEL 731429