

2-Methyl-3,3-dibenzyl-indolin aus $C_{23}H_{21}N$.

Durch Kochen der Indolenin-Base in Alkohol ($\frac{1}{2}$ Stde.) mit 12-n. HCl und Zink-amalgam wurde die grünlich-braune Lösung farblos. Man isolierte 80% d. Th. Pikrat vom gleichen Schmp. wie das Ausgangssalz (Mischprobe, auch beim Acetylkörper und HCl-Salz). Die Analyse mit 0.44 g ergab 4.63% H statt 4.44% bzw. 4.80%.

Katalytische Hydrierung: 1.65 g Base in 7.5 ccm Wasser und 15 ccm Eisessig nahmen mit 55 mg Platinoxid langsam etwas mehr als 2 H-Atome auf. Nach Abdestillieren im Vakuum behandelte man 6 Stdn. mit 20 ccm Acetanhydrid und 0.2 g Acetat bei 100°. Das wie sonst isolierte Produkt wurde aus wenig Äther 2-mal umgelöst: sechsseitige Prismen vom Schmp. 103°, die mit dem Acetylkörper 97° gemischt bei 70–80° schmolzen.

$C_{23}H_{25}ON$ (355). Ber. C 84.51, H 7.04. Gef. C 84.54, H 7.34.

Der Körper kam aus Alkohol von 90% auch in rechteckigen Tafeln vom Schmp. 118–119°, die sich durch Animpfen stets gewinnen ließen. Den gleichen Stoff erhielt man, wenn auch weniger glatt, durch Hydrierung des 1-Acetyl-2-methylen-3,3-dibenzyl-indolins: 0.83 g in 40 ccm Eisessig nahmen mit 42 mg Platinoxid in 4 Stdn. 2 H-Atome auf, weiter nur sehr träge. Das Produkt lieferte aus wenig Alkohol von 90% 0.1 g vom Schmp. des Ausgangskörpers 97–98° (Mischprobe). Die 2. u. 3. Fraktion aus Petroläther, 0.2 g im ganzen, schmolzen bei 116–119° und gaben weder mit den Krystallen vom Schmp. 119° noch mit denen vom Schmp. 103° (Dimorphie) eine Erniedrigung.

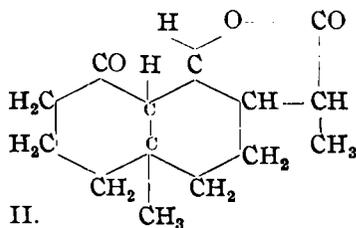
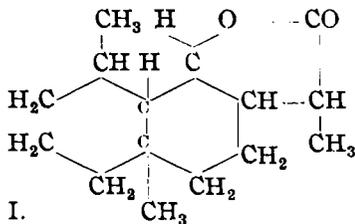
Der Rest war zumeist harzig und muß ein Gemenge weiter hydrierter Stoffe sein.

294. Karl Fr. W. Hansen: Zur Konstitution des Iso-alantolactons (III. Mitteilung über Bitterstoffe).

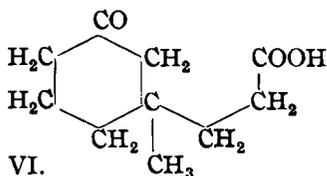
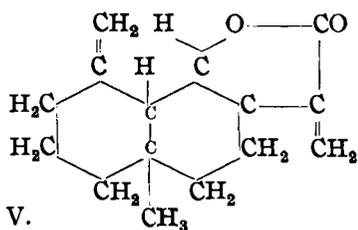
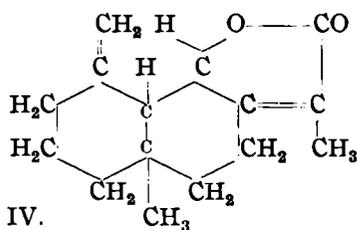
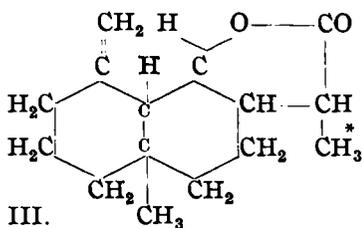
[Aus d. Chem. Institut d. Universität Kiel.]

(Eingegangen am 3. Juni 1931.)

Die Alant-Bitterstoffe lassen sich durch Hydrierung auf das gesättigte System des Tetrahydro-alantolactons zurückführen, dem die Formel I zukommt¹⁾. Zweifelhaft ist noch die Stellung der Lacton-Gruppe, die ja auch β , β' -ständig (bezogen auf den Naphthalin-Kern) sein könnte, sowie die Lage der zwei Doppelbindungen im Alanto- und Iso-alantolacton resp. der einen Doppelbindung im Dihydro-iso-alantolacton vom Schmp. 174°.



¹⁾ Ruzicka u. van Melsen, *Helv. chim. Acta* 14, 397 [1931]; Hansen, *B.* 64, 943 [1931].



Die Lage des Lacton-Ringes ist inzwischen durch Ruzicka und van Melsen (l. c.) im Sinne der Formel I wahrscheinlich gemacht worden. Die Beobachtung von Ruzicka und Steiner²⁾, daß das von Clemo und Haworth³⁾ dargestellte Desoxy-tetrahydro-santonin nicht mit dem Tetrahydro-alantolacton identisch, sondern wahrscheinlich damit stereoisomer ist, konnte bestätigt werden durch Vergleich des letzteren mit dem sowohl nach Clemo und Haworth durch Reduktion mit amalgamiertem Zink und Salzsäure als auch nach Wolff-Kishner aus dem Semicarbazon dargestellten Desoxy-tetrahydro-santonin. Der Schmp. des letzteren wurde zu 153⁰ gefunden, Misch-Schmp. mit Tetrahydro-alantolacton: 125–126⁰.

Einen Aufschluß über die Lage der Doppelbindungen gewährt die Einwirkung von Ozon, die Ruzicka und van Melsen (l. c.) an einem Gemisch von Alantolactonen studiert haben. Ohne Kenntnis dieser Untersuchungen war inzwischen auch der Ozon-Abbau in Angriff genommen worden, jedoch mit dem Unterschied, daß die Spaltung der Ozonide nicht in Eisessig, sondern mit Wasser vollzogen wurde. Zunächst erstreckten sich die Untersuchungen auf das Iso-alantolacton und dessen Dihydroverbindung, da diese beiden Substanzen nach früher⁴⁾ beschriebenem Verfahren rein und einheitlich aus dem „Helenin (Merck)“ gewonnen werden können. Von der Reinheit der Präparate kann man sich mit Hilfe der Anlagerung von Diazo-methan überzeugen (s. Versuchs-Teil).

Das Dihydro-iso-alantolacton — es wurde sowohl ein aus „Helenin“ als auch ein durch Reduktion von reinem Iso-alantolacton mit Natrium-amalgam bereitetes Präparat verwendet — wurde in Chloroform-Lösung mit 6–8-proz. Ozon behandelt. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels im Vakuum wurde das wachsartige Ozonid mit Wasser langsam erwärmt und dann 5 Stdn. gekocht. Bei der Destillation der wäßrigen Flüssigkeit konnten Formaldehyd und Ameisensäure nachgewiesen werden. Die zurückbleibende harzige Masse erstarrte beim Anreiben mit Alkohol. Durch mehrfache Umkrystallisation aus Alkohol ließ sich eine Substanz von der Zusammensetzung

²⁾ Helv. chim. Acta 14, 398 Anm. [1931].

³⁾ Journ. chem. Soc. London 1930, 2579.

⁴⁾ Hansen, B. 64, 69 [1931].

$C_{14}H_{20}O_3$ und dem Schmp. 204–205° fassen, die zweifellos identisch ist mit einem von Ruzicka und van Melsen (l. c.) bei der Ozonisation eines Gemisches von Alantolactonen erhaltenen Keto-lacton vom Schmp. 203–205°, dem nur die Formel II zukommen kann, die ebenfalls von den beiden genannten Autoren für diese Substanz angenommen wird. Mit Semicarbazid-Mischung ergibt dieses Keto-lacton ein Semicarbazon vom Schmp. 232–233° (unt. Zers.). Die Entstehung des Keto-lactons läßt sich nur folgendermaßen deuten: Dem Dihydro-iso-alantolacton kommt die Formel III zu; es enthält eine Doppelbindung, an die sich das Ozon anlagert. Die Entstehung von Formaldehyd bei der Spaltung des Ozonids läßt sich nur durch die Lage der Doppelbindung nach Formel III oder bei * (Formel III) erklären. Da aber im Dihydro-iso-alantolacton durch die Reduktion eine zum Lacton-Carbonyl α , β -ständige Doppelbindung aufgehoben ist, kann die noch vorhandene Doppelbindung nicht bei * liegen; mithin ist nur Formel III möglich. Gleichzeitig ist damit die Konstitution des Keto-lactons $C_{14}H_{20}O_3$ (II) bewiesen. Eine weitere Stütze hierfür wurde folgendermaßen erbracht: Das Keto-lacton II wurde mit amalgamiertem Zink und Salzsäure reduziert und darauf mit Selen dehydriert. Dabei mußte β -Äthyl-naphthalin entstehen, das durch Überführung in das Pikrat, Schmp. 70°, nachgewiesen wurde.

Man darf erwarten, daß eine Substanz von der Konstitution III zur Isomerisation unter Wanderung der Doppelbindung in das Ringsystem neigt. In der Tat ließ sich eine solche Verschiebung auch verwirklichen. Bei der Einwirkung von Salzsäure-Gas in ätherischer Lösung auf das Dihydro-iso-alantolacton entsteht ein schwer trennbares Gemisch von zwei isomeren Mono-hydrochloriden, eines vom Schmp. ca. 145° und ein zweites vom Schmp. ca. 135°. Durch Erhitzen dieser Substanzen auf den Schmp wird die Salzsäure quantitativ abgespalten. Dabei resultiert aus dem Produkt vom Schmp. 145° der ursprüngliche Bitterstoff, es dürfte also das Chlor an das Kohlenstoffatom der semicyclisch gebundenen Methylengruppe getreten sein. Das niedriger schmelzende Hydrochlorid ergibt beim Erhitzen eine mit dem Ausgangsmaterial isomere Substanz vom Schmp. 90–91°. Möglicherweise liegt hierin ein Gemisch vor, das sich wegen der spielend leichten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln nicht trennen läßt.

Die Ozonisation des Iso-alantolactons geschah unter Verwendung von reinem Material ebenfalls in Chloroform-Lösung, und die Spaltung des Ozonids wurde mit Wasser vorgenommen. Für dieses Lacton kommen nur die Formeln IV und V in Betracht, da die zweite Doppelbindung α , β -ständig zum Lacton-Carbonyl liegt. Bei der Zersetzung des Ozonids trat vollständige Verharzung ein. In der wäßrigen Lösung jedoch ließen sich wieder Formaldehyd und Ameisensäure nachweisen. Durch $\frac{1}{2}$ -stdg. Kochen nach Zugabe von Kaliumbichromat und Schwefelsäure wurden die eben genannten Substanzen zerstört. Nach darauf folgender Destillation der wäßrigen Flüssigkeit wurde im Destillat Essigsäure gefunden. Das Auftreten von Essigsäure ist ohne weiteres durch Annahme der Formel IV für das Iso-alantolacton zu erklären. Hieraus müßte sich bei der Ozonid-Spaltung Brenztraubensäure bilden. Allein diese wird durch das gleichzeitig auftretende Wasserstoffsperoxyd sofort zu Essigsäure oxydiert⁵⁾.

⁵⁾ Holleman, Rec. trav. chim. Pays-Bas 23, 169 [1904].

Aus diesen Versuchs-Ergebnissen ist zu schließen, daß die Konstitution IV nicht dem Alanto-, sondern dem Iso-alantolacton zukommt. In gutem Einklang hiermit steht auch der Befund von Ruzicka und van Melsen (l. c.), die bei der Ozonid-Spaltung eines Gemisches von Alantolactonen in Eisessig und darauf folgender Oxydation mit Permanganat außer dem Keto-lacton II eine Keto-säure VI erhielten, deren Entstehung nach Ansicht der genannten Autoren auf die Anwesenheit eines Körpers der Formel IV in dem von ihnen verwendeten Ausgangsmaterial zurückzuführen ist, der mithin das Iso-alantolacton darstellt.

Der Forschungs-Gemeinschaft der Deutschen Wissenschaft gestatte ich mir, für die gewährte Unterstützung dieser Untersuchungen meinen verbindlichsten Dank abzustatten.

Beschreibung der Versuche.

Die Bestimmung des Mengenverhältnisses von Alanto- und Iso-alantolacton im Gemisch läßt sich etwa folgendermaßen ausführen: 1 g des Gemisches wird mit etwas mehr als der berechneten Menge Diazo-methan in 25 ccm Äther versetzt und unter Kühlung $\frac{1}{2}$ Stde. stehen gelassen. Danach wird filtriert. Die abfiltrierte Krystallmasse besteht aus dem Additionsprodukt von Diazo-methan und Iso-alantolacton, während aus der Mutterlauge durch Verdampfen des Äthers fast reines Addukt aus Diazo-methan und Alantolacton zurückbleibt.

Ozonisation des Dihydro-iso-alantolactons (Bitterstoff III).

4 g reines Ausgangsmaterial wurden in 20 ccm Chloroform 6 Stdn. mit ca. 6—8-proz. Ozon behandelt. Hierauf wurde das Lösungsmittel bei Zimmer-Temperatur im Vakuum abgedunstet. Das Ozonid hinterbleibt als blasige, wachsartige Masse, die beim Erhitzen sehr lebhaft verbrennt. Es wurde mit 50 ccm Wasser zunächst auf dem Wasserbade erwärmt und dann 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die wäßrige Lösung von dem Harz abgossen. Die Lösung zeigt saure Reaktion und reduziert Fehlingsche Lösung und ammoniakalische Silberlösung. Der Formaldehyd war bereits durch den Geruch wahrnehmbar und ging bei der Destillation ins Destillat über. Er wurde nachgewiesen durch die Rotfärbung von fuchsin-schwefliger Säure (in saurer Lösung), durch Überführung in Hexamethylen-tetramin und Darstellung des *p*-Nitrophenyl-hydrazons (Schmp. 181°), das mit einem Vergleichsprodukt keine Depression gab. — Der harzige Rückstand erstarrte beim Anreiben mit Alkohol zu einer Krystallmasse, deren Schmelzpunkt nach Umlösen aus heißem Alkohol auf 200° stieg. So dargestellt, bildet diese Substanz schöne naphthalin-artige Blätter, aber sie enthält noch eine Verunreinigung, von der sie durch Umkrystallisation nicht zu befreien ist.

4.883, 5.030, 2.445, 1.968 mg Sbst.: 12.545, 12.890, 6.290, 5.040 mg CO₂, 3.70, 3.76, 1.87, 1.51 mg H₂O.
C₁₄H₂₀O₃. Ber. C 71.15, H 8.53. Gef. C 70.09, 69.90, 70.19, 69.87, H 8.48, 8.37, 8.56, 8.59.

Ein analysenreines Präparat, das nach mehrfacher Umkrystallisation aus Alkohol den Schmp. 204—205° hatte, wurde durch Ozonisation und Spaltung durch Kochen in Eisessig erhalten.

4.820 mg Sbst.: 12.510 mg CO₂, 3.69 mg H₂O.
C₁₄H₂₀O₃. Ber. C 71.15, H 8.53. Gef. C 70.81, H 8.56.

Semicarbazon: Durch Auflösen des Keto-lactons in Alkohol und Versetzen mit Semicarbazid-Mischung wurde nach dem Ausfällen mit Wasser ein Semicarbazon gewonnen, das, mehrfach aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert, schöne Nadeln bildet und bei 232–233° unt. Zers. schmilzt.

Reduktion des Keto-lactons und Dehydrierung: 3 g des Keto-lactons wurden mit 20 g amalgamierter Zinkwolle und 100 g konz. Salzsäure 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde ausgeäthert und nach dem Verdampfen des Äthers der Rückstand mit Selen 30 Stdn. dehydriert. Es wurde eine geringe Menge eines Kohlenwasserstoffs erhalten, der ein Pikrat bildete, das, aus Alkohol umkrystallisiert, bei 69–70° schmolz (β -Äthyl-naphthalin-Pikrat: Schmp. 71°).

Isomerisation von Dihydro-iso-alantolacton: 3 g Substanz wurden in absol. Äther gelöst und bei –10° mit trockenem Salzsäure-Gas gesättigt. Danach wurde der Äther im Vakuum abgedunstet und der Rückstand aus Alkohol fraktioniert krystallisiert. Es gelang, zwei Fraktionen vom Schmp. ca. 145° und ca. 135° zu fassen.

3.177 mg Sbst. vom Schmp. 145°: 0.383 mg Cl.
 $C_{15}H_{23}O_2Cl$. Ber. Cl 13.10. Gef. Cl 12.01.

2.919 mg Sbst. vom Schmp. 135°: 0.363 mg Cl.
 $C_{15}H_{23}O_2Cl$. Ber. Cl 13.10. Gef. Cl 12.43.

Die Chlor-Werte fallen etwas zu niedrig aus, da die Substanzen bereits in der Kälte im Vakuum Salzsäure abspalten.

Beide Hydrochloride wurden durch Erhitzen auf den Schmelzpunkt zersetzt bis zum Aufhören der Salzsäure-Entwicklung. Aus dem bei 145° schmelzenden wurde durch häufige Umkrystallisation das Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Das niedriger schmelzende Hydrochlorid ergab jedoch eine Substanz, die sich schon durch ihre spielend leichte Löslichkeit in Alkohol vom Ausgangsmaterial unterschied. Sie wurde aus verd. Alkohol umkrystallisiert und schmolz bei 90–91°.

3.981 mg Sbst.: 11.195 mg CO_2 , 3.37 mg H_2O .
 $C_{15}H_{22}O_2$. Ber. C 76.87, H 9.46. Gef. C 76.70, H 9.47.

Ozonisation des Iso-alantolactons.

Die Substanz wurde in Chloroform gelöst und mit Ozon bis zur Brom-Beständigkeit behandelt. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels im Vakuum hinterblieb ein wachsartiges Ozonid, das beim Erhitzen schwach verpuffte. Es wurde mit Wasser übergossen, langsam erwärmt, 2 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt und endlich mehrere Stunden über freier Flamme gekocht. Die vom Harz abgessene wäßrige Flüssigkeit ergab die Reaktionen des Formaldehyds (s. o.). Sie wurde neutralisiert, zur Entfernung neutraler organischer Substanz ausgeäthert und mit Chloroform ausgeschüttelt, alsdann wurde längere Zeit Wasserdampf durchgeblasen. Nach Versetzen mit Bichromat und Schwefelsäure wurde zur Zerstörung des Formaldehyds und der Ameisensäure $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß gekocht und darauf destilliert. Im Destillat ließ sich Essigsäure nachweisen (Kakodyl-Probe, Ester-Bildung, Überführung in Aceton und positiver Ausfall einiger Farbreaktionen auf letzteres).