

Zu den verschiedenen Abänderungen sei noch folgendes bemerkt. Die Verwendung von Glasnöpfchen statt der sonst gebräuchlichen Zinnfolie zum Einführen der Substanz ist notwendig, weil die in der Säure unlöslichen Umsetzungsprodukte des Zinns die Beurteilung des Zeitpunktes, an dem das Kohlenhydrat völlig in Lösung gegangen ist, erschweren. Durch die Einführung der Kohlensäure dicht über dem Boden des Gefäßes wird der bei der niederschlagsfreien Lösung sonst leicht auftretende Siedeverzug vermieden und außerdem eine Überführung des Methyljodids in die Vorlage schon unterhalb des Siedepunktes der Jodwasserstoffsäure ermöglicht.

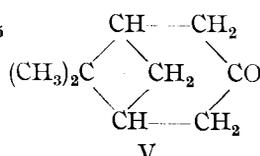
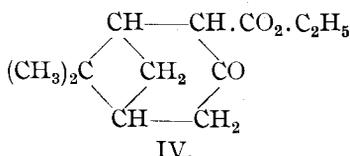
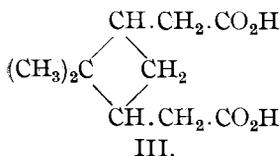
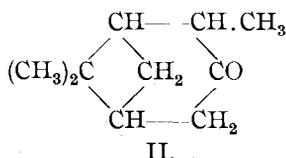
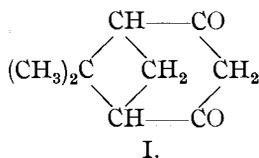
Beispiele, die die Zweckmäßigkeit dieser Arbeitsweise bestätigen, sind in vorstehender Tabelle zusammengestellt.

136. P. C. Guha, K. Ganapathi, V. K. Subramanian und D. K. Sankaran: Synthetische Versuche in der Pinan-Gruppe, II. Mitteil.: Versuch einer Synthese von Pinocamphon und Synthese von *trans-symm.* Homopinsäure.

[Aus d. Abteil. für organ. Chemie d. Indian Institute of Science, Bangalore.]
(Eingegangen am 23. Februar 1937.)

In der I. Mitteil.¹⁾ dieser Reihe wurde die Synthese von Keto-nopinon (I) beschrieben, das zu Nopinon und Nopinan reduziert werden sollte. Bisher hat die Reduktion dieses Diketons (I) mit Zinkstaub und Essigsäure oder Salzsäure²⁾ oder nach der Methode von Clemmensen³⁾ nicht die gewünschten Verbindungen ergeben, was der Unbeständigkeit des β -Diketons zugeschrieben werden kann, dessen beide Ketogruppen unmittelbar an einen Cyclobutanring gebunden sind⁴⁾.

Es war beabsichtigt, *symm.* Homopinsäure (III) darzustellen und deren Ester nach der Dieckmannschen Reaktion in Isonopinon-carbonsäure-äthylester (IV) überzuführen, aus dem man a) durch Verseifen und Decarboxylieren Isonopinon (V) und b) durch Methylieren, anschließendes Verseifen und Decarboxylieren Pinocamphon (II) erhalten



¹⁾ Guha, Ganapathi, B. **69**, 1185 [1936].

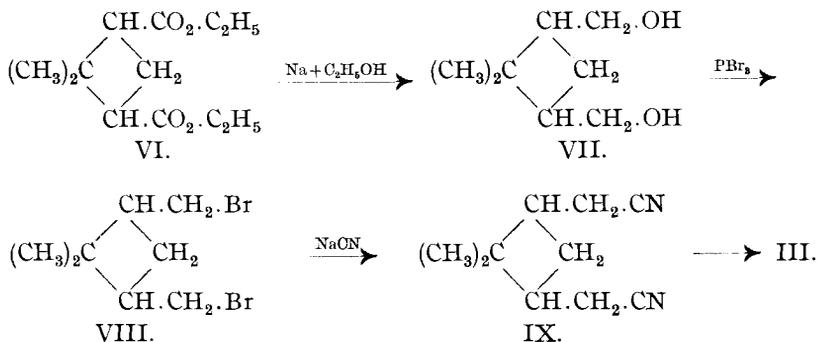
²⁾ Crossley, Renouf, Journ. chem. Soc. London **91**, 63 [1907]; **99**, 1101 [1911].

³⁾ Khuda, ebenda **1930**, 206.

⁴⁾ vergl. Simonsen, The Terpenes Vol. II, S. 101 [1932].

sollte. Die Umwandlung von Pinocamphon in α - und δ -Pinen ist schon von Ruzicka⁵⁾ ausgeführt worden. Die Synthese des ersteren trägt zu einer Totalsynthese von α - und δ -Pinen bei.

Die Synthese von *symm.* Homopinsäure bei der Einwirkung von Diazomethan auf *cis*-Norpinsäure-dichlorid nach Arndt und Eistert⁶⁾ gelang wohl deshalb nicht in der gewünschten Weise, weil sich Diazomethan mit dem Dichlorid in verschiedenartiger Weise umsetzen kann⁷⁾. Sie gelang jedoch aus dem *cis*-Norpinsäure-diäthylester VI über das Glykol VII, das Dibromid VIII und das Nitril IX.



Bei der Reduktion des *cis*-Norpinsäure-diäthylesters (VI) zum Glykol VII sind die Einzelheiten der Versuche von Ostling⁸⁾ nicht notwendig. Bei der Anwendung von nach Manske⁹⁾ dargestelltem absol. Alkohol (mit weniger als 0.01 % Wasser) wurde eine Ausbeute von 70—80% Glykol VII erhalten. Die Konfiguration dieses Glykols war von Ostling nicht bestimmt worden. Es wurde nun gefunden, daß sowohl der *cis*- als auch der *trans*-Norpinsäure-ester dasselbe Glykol gibt, das durch Oxydation mit Permanganat zu *trans*-Norpinsäure als *trans*-Glykol erkannt wurde. Das Glykol gab mit Phosphortribromid das Dibromid VIII, dessen *trans*-Konfiguration durch Rückverwandlung in das *trans*-Glykol VII beim Behandeln mit konz. Bariumhydroxyd-Lösung bewiesen wurde. Das Dibromid gab mit alkohol. Natriumcyanid-Lösung das entsprechende Nitril IX, das beim Verseifen mit wäßr. Kalilauge *symm.* Homopinsäure (III) lieferte.

Diese Säure muß *trans*-Konfiguration besitzen, da von keiner der Reaktionen, die bei der Umwandlung des Dibromids VIII in die Säure IIIa angewandt wurden, bekannt ist, daß sie die Umwandlung der *trans*- in die *cis*-Form bewirkt. Die beobachtete Exaltation von 0.57 Einheiten bei der Molekular-Refraktion des Diäthylesters führt auch zu diesem Schluß, da der Cyclobutan-Ring gewöhnlich eine Exaltation von etwa 0.4 Einheiten zeigt¹⁰⁾, ebenso die Tatsache, daß die Säure nicht zu einem Pinan-Derivat cyclisiert werden kann.

⁵⁾ Helv. chim. Acta **7**, 489 [1924].

⁶⁾ B. **68**, 200 [1935].

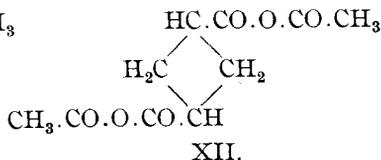
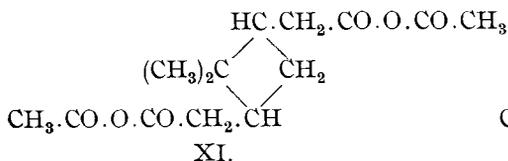
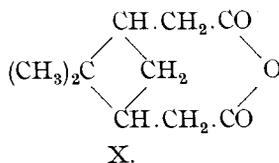
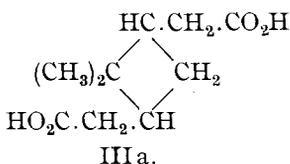
⁷⁾ Bradley, Robinson, Journ. chem. Soc. London **1928**, 1310.

⁸⁾ Ofversicht Finska Vetenskaps Soc. Förhandl. **57** A, No. 7, S. 19 [1914] (C. **1921** III, 105).

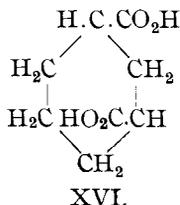
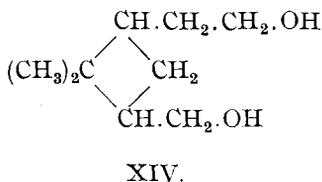
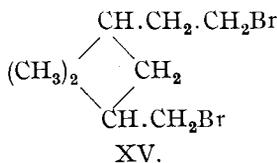
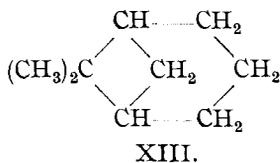
⁹⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **53**, 1106 [1931].

¹⁰⁾ Hückel, Theoret. Grundlagen d. Organ. Chemie Bd. **2**, 150 [1931]; Ostling, Journ. chem. Soc. London **101**, 963 [1912].

Die Umwandlung der Säure III in ein Pinan wurde ohne Erfolg nach den drei gebräuchlichen Methoden versucht. Die Blancsche Reaktion¹¹⁾ fordert, daß die Säure, wenn sie *cis*-Form besitzt, beim Behandeln mit Acetanhydrid nicht das cyclische Anhydrid X gibt, sondern nur Iso-nopinon V. In Wirklichkeit gibt sie mit Acetanhydrid ein doppeltes Anhydrid (XI), ähnlich wie die *trans*-Cyclobutan-dicarbonsäure-(1.3), die das Anhydrid XII liefert¹²⁾.



Das Anhydrid XI gibt keine Anil-Säure und beim Destillieren kein Keton; beim Erwärmen mit Wasser entsteht nur *trans-symm.* Homopinsäure. Die Säure gibt beim Destillieren über Bariumhydroxyd¹³⁾ kein Keton. Bei eintägigem Kochen des Diäthylesters mit molekularem Natrium in Benzol tritt keine Ringbildung ein, jedoch entstehen bei längerem Kochen in Xylol Spuren eines Produkts, das nicht die gewünschte Verbindung zu sein scheint. Es ist daher klar, daß die Säure IIIa wegen ihrer *trans*-Konfiguration keine bicyclische Verbindung geben kann.



¹¹⁾ Compt. rend. Acad. Sciences **144**, 1356 [1907].

¹²⁾ Haworth, Perkin, Journ. chem. Soc. London **73**, 330 [1898].

¹³⁾ Kandiah, Journ. chem. Soc. **1931**, 922; Barret, Linstead, Journ. chem. Soc. **1935**, 436.

Die oben dargestellten Ergebnisse erklären auch, daß es Ostling¹⁴⁾ nicht gelungen ist, Nopinon (XIII) durch Einwirkung von Natrium auf das aus dem Glykol XIV erhaltene Dibromid XV zu erhalten. Er scheint angenommen zu haben, daß die Verbindungen XIV und XV *cis*-Konfiguration besitzen, aber nach den jetzt erhaltenen Ergebnissen ist ganz klar, daß sie *trans*-Konfiguration haben und die Bildung bicyclischer Verbindungen aus ihnen nicht möglich ist.

Das Studium des Raummodells des Cyclobutan-Ringes zeigt, daß die *cis*-Valenzen der 1.3-Kohlenstoffatome durch Verbinden mit 3 weiteren Kohlenstoffatomen ein spannungsloses und ziemlich beständiges Bicyclo-[1.1.3]-heptan-Ringsystem geben können, wohingegen die *trans*-Valenzen mit derselben Anzahl Kohlenstoffatome dieses nicht können. Während die 1.3-Kohlenstoffatome beim Cyclohexan-Ring durch ein weiteres Kohlenstoffatom mittels der *trans*-Valenzen nicht überbrückt werden können, ist dies bei den *cis*-Valenzen möglich.

Sowohl die hier wiedergegebenen Beobachtungen als auch die Tatsache, daß *trans*-Hexahydro-*iso*-phthalsäure (XVI) im Gegensatz zur *cis*-Form kein Anhydrid gibt¹⁵⁾, sind eine starke experimentelle Stütze unserer Ansichten.

Beschreibung der Versuche.

Die erforderliche Norpinsäure wurde nach der von uns modifizierten Kerrschen¹⁶⁾ Methode dargestellt.

trans-2.4-Dioxymethyl-1.1-dimethyl-cyclobutan (VII).

Sowohl der *cis*- als auch der *trans*-Norpinsäure-äthylester gaben bei der Reduktion dasselbe Glykol. Eine Mischung des Äthylesters und absol. Alkohol wurden allmählich zu Natrium bei 130—140° gegeben und das entstandene Produkt wie gewöhnlich aufgearbeitet. Es wurde ein in Äther und Chloroform schwer lösliches und in Benzol unlösliches Öl erhalten, das durch öftere Äther-Extraktion abgetrennt werden konnte. Beim Fraktionieren erhielt man 1) das Glykol in etwa 10—20-proz. Ausbeute, 2) eine krystallinische Masse (Sdp.₆ 200°; wenig löslich in Benzol und Äther) und 3) eine höher siedende Fraktion. Die letzten beiden wurden wegen der kleinen Menge nicht weiter untersucht.

Das Glykol VII wird am besten wie folgt dargestellt: Zu 25 g *trans* (oder *cis*)-Norpinsäure-diäthylester und 350 ccm nach Manske entwässertem Alkohol wurden in einer 2 l-Flasche auf einmal 30 g Natrium gegeben. Die starke Reaktion ließ nach etwa 15 Min. nach. Nach etwa 1 Stde. wurde das Ganze auf dem Wasserbade solange gekocht, bis alles Natrium gelöst war. Zu der gut gekühlten Lösung wurden 100 ccm Wasser gegeben, dann der Alkohol anfangs bei gewöhnlichem, später bei vermindertem Druck abdestilliert, nochmals 150 ccm Wasser zugefügt und das abgeschiedene Glykol mit Äther extrahiert. Der Äther-Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und fraktioniert. Das Glykol destilliert bei 152—155°/15 mm als farblose, sehr viscose Flüssigkeit mit

¹⁴⁾ Öfversigt Finska Vetenskaps Soc. Förhandl. 57 A, No. 23, S. 14 [1915] (C. 1921 III, 106).

¹⁵⁾ Windaus, Hückel, Reverey, B. 56, 95 [1923].

¹⁶⁾ B. 69, 1185 [1936].

aromatischem Geruch. Ausbeute an destilliertem Produkt etwa 14 g (70—80% d. Th.). Ein Nebenprodukt wurde bei dieser Reduktion nicht erhalten.

126.6 mg Sbst.: 307.0 mg CO₂, 129.8 mg H₂O.

C₈H₁₆O₂. Ber. C 66.66, H 11.11.

Gef. „ 66.27, „ 11.38.

Oxydation des Glykols zu *trans*-Norpinsäure.

0.5 g des Glykols wurden in 15 ccm 8-proz. Natronlauge suspendiert und solange allmählich heiße konz. Permanganat-Lösung zugegeben, bis diese nicht mehr entfärbt wurde. Dann wurde 1/2 Stde. auf dem Wasserbade erwärmt, wenig Alkohol zugefügt, um das überschüss. Permanganat zu entfernen, nach dem Abkühlen das Mangandioxyd-hydrat abfiltriert und mit siedendem Wasser ausgewaschen. Die vereinigten wäßrigen Filtrate wurden mit konz. HCl eben kongosauer gemacht und zur Trockne gedampft. Durch Extraktion mit Äther wurde *trans*-Norpinsäure erhalten. Diese schmolz, aus konz. HCl umkrystallisiert, nach vorhergehendem Sintern bei 143° und gab mit einer Probe der reinen Substanz keine Schmelzpunkt-erniedrigung.

trans-2.4-Dibrommethyl-1.1-dimethyl-cyclobutan (VIII).

40 g Glykol wurden in 400 ccm trockenem Chloroform gelöst und allmählich 70 g Phosphortribromid hinzugegeben. Unter Chlorwasserstoff-Entwicklung trat eine sehr starke Reaktion ein. Nachdem diese nachgelassen hatte, wurde 1 Stde. auf dem Wasserbade erwärmt und dann das Ganze auf Eis gegossen. Nach einigen Stunden wurde die Chloroform-Schicht abgetrennt, die wäßr. Schicht mit Chloroform ausgeschüttelt und die vereinigten Chloroform-Extrakte zunächst mit verd. Natronlauge und dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und destilliert. Sdp.₄ 100—102°. Ausbeute 30 g.

Die Destillation muß unmittelbar, nachdem das Dibromid übergegangen ist, abgebrochen werden, da sich sonst der Rückstand explosionsartig zersetzt. Das Dibromid ist eine farblose Flüssigkeit, die sich am Licht rasch grün färbt. Es riecht charakteristisch terpen-ähnlich.

C₈H₁₄Br₂. Ber. Br 59.0. Gef. Br 58.3.

Bei etwa 5-stdg. Kochen mit konz. Bariumhydroxyd-Lösung gab die Dibrom-Verbindung das entspr. Glykol, das mittels Kaliumpermanganats zur *trans*-Norpinsäure oxydiert wurde.

Dinitril der *trans*-*symm.* Homopinsäure (IX).

Eine Mischung von 25 g Dibromid, 15 g gut pulverisiertem Natriumcyanid, 100 ccm Alkohol und 15 ccm Wasser wurde 12 Stdn. auf dem Wasserbade gekocht. Das anfänglich am Boden sich befindende Dibromid löste sich allmählich unter Abscheidung von Natriumbromid. Dieses wurde abfiltriert, der Alkohol abdestilliert, Wasser hinzugefügt und das abgeschiedene Öl mit Äther extrahiert. Der Äther-Extrakt wurde getrocknet und fraktioniert. Das Nitril ging bei 142—145°/6 mm als farbloses charakteristisch riechendes Öl über. Ausb. 13 g.

trans-2.2-Dimethyl-cyclobutan-di-essigsäure-(1.3) oder
trans-symm. Homopinsäure (III).

13 g Nitril wurden mit 150 ccm 20-proz. Kalilauge gelinde gekocht. Das auf der Oberfläche schwimmende Öl löste sich allmählich unter Ammoniak-Entwicklung. Die Reaktion war nach etwa 8 Stdn. beendet. Die alkalische Lösung wurde wiederholt mit Äther ausgeschüttelt, filtriert und mit 40 ccm Schwefelsäure (1:1) unter Eiskühlung sorgfältig angesäuert. Es schieden sich Kaliumsulfat und ein Öl ab, das bei 0° nach einer halben Stunde zu harten Klümpchen erstarrte. Die feste Masse wurde abfiltriert und durch Benzol-Extraktion vom Kaliumsulfat befreit. Aus dem sauren Filtrat wurden durch Äther-Extraktion noch 0.8 g der Säure erhalten. Gesamtausb. 13.8 g. Die Säure krystallisiert aus Benzol in Büscheln von schönen rhombischen Tafeln. Schmp. 120—121°.

109.8 mg Sbst.: 242.0 mg CO₂, 79.0 mg H₂O. — 85.4 mg Säure verbraucht. 7.5 ccm 0.1165-n. NaOH.

C₁₀H₁₆O₄. Ber. C 60.0, H 8.0, Äquiv.-Gew. 100.
Gef. „ 60.0, „ 7.9, „ „ 101.4.

Die Säure ist kaum löslich in Wasser und kaltem Benzol, leicht löslich in siedendem Benzol, in Aceton und Alkohol, unlöslich in Petroläther. Sie löst sich unter Aufschäumen in Natriumbicarbonat und entfärbt Permanganat nicht.

Anilid der *trans-symm.* Homopinsäure.

0.5 g Säure III und 1.5 ccm Anilin wurden 3 Stdn. auf 180—190° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das überschüss. Anilin durch verd. Salzsäure entfernt, das Reaktionsprodukt mit Wasser, verd. Sodalösung und nochmals Wasser gewaschen und aus verd. Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 216—217°.

Dasselbe Anilid wurde auch durch Einwirkung von Anilin auf das Disäurechlorid in Benzol erhalten.

Diäthylester der *trans-symm.* Homopinsäure.

3 g Säure wurden mit 50 ccm absol. Alkohol und 0.5 ccm konz. Schwefelsäure 10 Stdn. gekocht. Der Alkohol wurde dann abdestilliert, zum Rückstand Eiswasser gegeben und dieser mit Äther extrahiert. Der Äther-Extrakt wurde mit verd. Natronlauge und mit Wasser gewaschen, getrocknet und fraktioniert. Der Ester ist ein farbloses Öl. Sdp.₄ 131—132°. Er wurde auch durch Zugabe von absol. Alkohol zu einer Chloroform-Lösung des Säurechlorids erhalten.

183.4 mg Sbst.: 440.0 mg CO₂, 161.8 mg H₂O.

C₁₄H₂₄O₄. Ber. C 65.62, H 9.38. Gef. C 65.43, H 9.79.

d_{20}^{20} 0.9988; n_D^{20} 1.443; (R_L)_D 68.31, ber. 67.74. Exaltation + 0.57 Einheiten.

Einwirkung von Acetanhydrid auf *trans-symm.* Homopinsäure.

1 g Säure III wurde mit 5 ccm Acetanhydrid 10 Stdn. im Rohr auf 200° erhitzt. Die braune Lösung wurde im Vakuum-Exsiccator über Ätzkali vom überschüss. Acetanhydrid und Essigsäure befreit. Es wurde ein Sirup erhalten, der nach etwa 14 Tagen Neigung zum Krystallisieren zeigte. Die Substanz löst sich nicht in Natriumbicarbonat und bildet mit Anilin keine

Anil-Säure. Sie gibt auch kein Semicarbazon. Beim Destillieren scheint sie sich nicht zu verändern. Bei 15 Min. langem Erwärmen mit Wasser erhält man die ursprüngliche *trans*-Säure zurück. Dasselbe doppelte Anhydrid konnte erhalten werden durch Lösen der Säure in heißem Acetanhydrid und Aufbewahren über Ätzkali im Hochvakuum.

100.6 mg Sbst.: 219.0 mg CO₂, 68.0 mg H₂O.

C₁₄H₂₀O₆. Ber. C 59.15, H 7.09. Gef. C 59.4, H 7.5.

Destillation von *trans-symm.* Homopinsäure über Bariumhydroxyd: Eine innige Mischung von 1 g Säure und 0.05 g kryst. Bariumhydroxyd wurden gelinde erwärmt, bis die Entwicklung von Wasserdampf aufhörte. Bei weiterem vorsichtigem Erhitzen destillierte ein Öl über, das zu einer krystallinischen Masse erstarrte und als ursprüngliche Säure identifiziert wurde. Es wurde kein Keton im Destillationskolben gefunden.

Dieckmanns Kondensation mit dem *symm.* Homopinsäure-ester: Bei 12—24-stdg. Kochen des Esters mit molekularem Natrium in Benzol fand keine Reaktion statt. Bei 20-stdg. Kochen in Xylol-Lösung wurde eine Spur eines Produkts erhalten, das mit Eisenchlorid eine bräunlich rote Färbung gab. Es bildet ein Kupfer-Derivat.

Gef. Cu 22.5%. Die erwartete Verb. (C₁₂H₁₇O₃)₂Cu erfordert 13.19% Cu.

137. Elisa Ghigi: Synthese des 1,2,3,4-Dibenzo-xanthons.

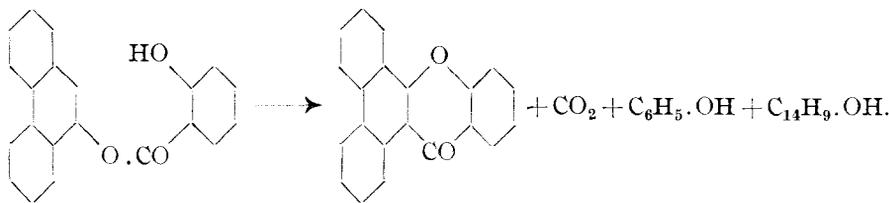
[Aus d. Institut für pharmazeut. Chemie der Kgl. Universität Bologna.]

(Eingegangen am 19. Februar 1937.)

In einer vorangehenden Arbeit¹⁾ wurde die Oxydation des 4-Phenylbenzanthrons mit Chromsäure-anhydrid in essigsaurer Lösung untersucht und gezeigt, daß man dabei 1,2,3,4-Dibenzo-xanthon-carbonsäure mit zum Xanthon-Carbonyl *o*-ständiger Carboxylgruppe erhält. Durch Erhitzen mit Chinolin und Kupfer auf 160—180° verliert die genannte Säure CO₂ und liefert in fast quantitativer Ausbeute ein neutrales Produkt, das auf Grund der dort beschriebenen Abbaureaktionen als 1,2,3,4-Dibenzo-xanthon erkannt wurde.

Um diese Konstitution durch die Synthese zu bestätigen, sollte eine der zur Darstellung des gewöhnlichen Xanthons üblichen Methoden²⁾ zur Anwendung gebracht werden.

Es gelang, 1,2,3,4-Dibenzo-xanthon nach dem in den Organic Syntheses³⁾ für das gewöhnliche Xanthon angegebenen Verfahren durch Ersatz des Salicylsäure-phenylesters durch Salicylsäure-phenanthryl-(9)-ester nach folgendem Schema zu erhalten:



¹⁾ G. Charrier und E. Ghigi, B. **69**, 2211 [1936].

²⁾ Graebe, A. **25**, 279 [1889]. Perkin, B: **16**, 339 [1883]. Dhar, Journ. chem. Soc. London **117**, 1061 [1920]. Graebe, B. **21**, 501 [1888].

³⁾ Coll. Vol. I, S. 537.