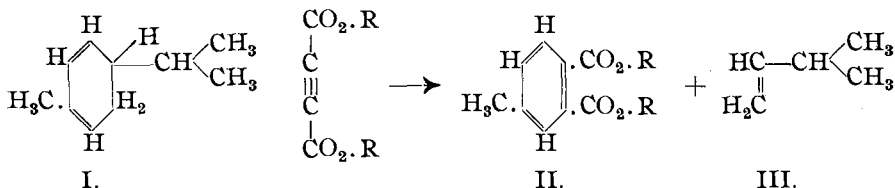


238. Kurt Alder und Hans Ferdinand Rickert: Zur Kenntnis der Dien-Synthese, III. Mitteil.: Über die Produkte der Wasser-Abspaltung aus α -Terpineol.

[Aus d. wissenschaftl. Hauptlaborat. d. I.-G. Farbenindustrie A.-G., Leverkusen.]
(Eingegangen am 21. Mai 1937.)

Die in der vorangehenden und in einer früheren Mitteilung¹⁾ dargestellten Beobachtungen über das Verhalten des Cyclohexadiens und seiner Derivate bei der Dien-Synthese mit Acetylen-dicarbonsäure-ester zeigen, daß sich diese Reaktion für Konstitutionsbestimmungen in der Cyclohexadien-Reihe hervorragend eignet. Sie wird hierdurch zu einem einfachen Hilfsmittel bei der Untersuchung wichtiger Körperklassen, wie z. B. der partiell hydrierten Phthalsäuren und der monocyclischen Terpene, soweit diese ein System von konjugierten Doppelbindungen enthalten.

In der zuletzt genannten Gruppe haben wir bislang nur das α -Phellandren (I) näher untersucht. Dieser Kohlenwasserstoff wird beim Erhitzen mit Acetylen-dicarbonsäure-ester unter Abspaltung von Isopropyl-äthylen (III) in die 4-Methyl-phthalsäure (II) übergeführt, ein Übergang, der wohl den einfachsten Strukturbeleg für den Terpen-Kohlenwasserstoff darstellt:



Inzwischen haben wir die Methode auf einen zweiten Fall der Menthadien-Reihe, nämlich auf das α -Terpinen (IV) übertragen. Wir verwandten dabei einen Kohlenwasserstoff, wie er durch Wasser-Abspaltung aus α -Terpineol (IX) erhalten wird. Dabei hat sich herausgestellt, daß diese Wasser-Abspaltung neben α -Terpinen (IV) noch in geringerer Menge einen zweiten isomeren Kohlenwasserstoff $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ (X) liefert, der bislang offenbar übersehen worden ist, und von dem weiter unten noch die Rede sein wird.

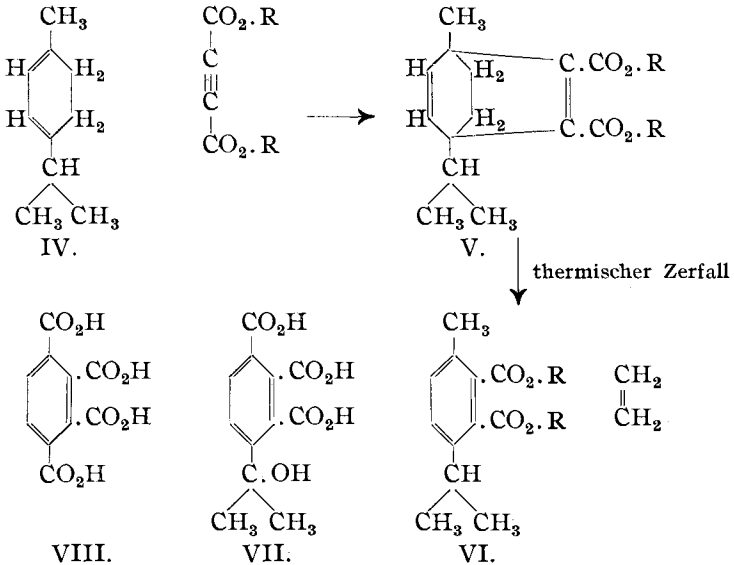
Was zunächst das Hauptprodukt der Wasser-Abspaltung, das α -Terpinen (IV), angeht, so verhält es sich bei der Umsetzung mit Acetylen-dicarbonsäure-ester, wie zu erwarten als typisches Derivat des Cyclohexadiens. Wird das Kohlenwasserstoff-Gemisch, wie es bei der Dehydratisierung des α -Terpineols erhalten wird, mit der äquivalenten Menge Acetylen-dicarbonsäure-ester erwärmt, so setzt bei etwa 160—170° eine äußerst stürmische Reaktion ein, die unter Gas-Entwicklung (Äthylen-Abspaltung) vor sich geht. Das Hauptprodukt dieser Umsetzung ist ein Ester, der unter 15 mm bei 180—190° siedet und der in geringer Menge begleitet ist von einem etwas höher siedenden Ester (Sdp.₁₅ 196°), dem das zweite Wasser-Abspaltungsprodukt zugrunde liegt.

Die Verseifung des niedriger siedenden Esters führt zu einer Verbindung $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$, die nichts anderes vorstellt als das Anhydrid der noch unbekanntem 3-Isopropyl-6-methyl-phthalsäure (VI). Der Beweis für die Richtig-

¹⁾ A. 524, 180 [1936].

keit dieser Annahme ließ sich durch Oxydation dieser Verbindung mit Salpetersäure im Rohr glatt erbringen. Sie führt zur Benzol-tetracarbonsäure-(1.2.3.4) oder Mellophansäure (VIII). Als Zwischenprodukt des Überganges von der 3-Isopropyl-6-methyl-phthalsäure zur Mellophansäure ließ sich die 3-[Oxy-isopropyl]-benzol-tricarbonsäure-(1.2.6) (VII) fassen.

Die Gesamtheit dieser Vorgänge, auf denen nicht nur ein einfacher Nachweis für die Konstitution des α -Terpinens sondern zugleich der noch ausstehende Beweis für seine Fähigkeit zu normalen Dien-Synthesen²⁾ beruht, ist in dem folgenden Schema zusammengefaßt:



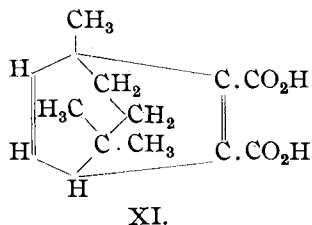
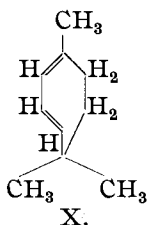
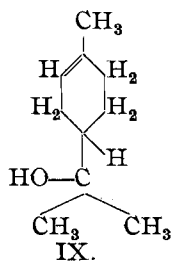
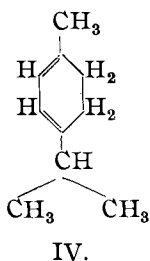
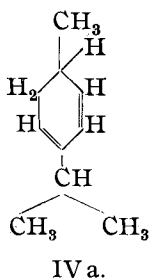
Wie oben bereits erwähnt wurde, findet sich unter den Wasser-Abspaltungsprodukten des α -Terpineols neben dem α -Terpinen (IV) in geringer Menge noch ein zweiter Kohlenwasserstoff C₁₀H₁₆, der wie das α -Terpinen konjugierte Doppelbindungen enthält, der aber ohne Zweifel nicht der Menthadien-Reihe angehört. Wir schließen das aus den folgenden Beobachtungen:

Der Kohlenwasserstoff addiert Acetylen-dicarbonsäure-ester. Das Addukt, das die Komponenten in molarem Verhältnis enthält, ist im Vak. unzersetzt destillierbar. Eine Abspaltung von Äthylen wie beim α -Terpinen oder von Isopropyl-äthylen wie beim α -Phellandren findet in diesem Fall nicht statt. Auch ein Menthadien von der Konstitution (IVa) kann nicht vorliegen. Es müßte nach allen bisher vorliegenden Erfahrungen mit Acetylen-dicarbonsäure-ester unter Abspaltung von Methyl-äthylen in eine 4-Isopropyl-phthalsäure übergehen, was nachweislich nicht der Fall ist.

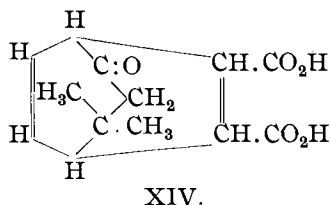
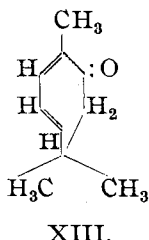
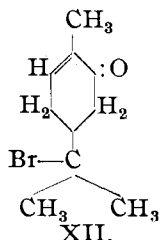
Die Tatsache, daß das Additionsprodukt von Acetylen-dicarbonsäure-ester an den Kohlenwasserstoff keine thermische Dissoziation erleidet und

²⁾ Für das schon seit einigen Jahren bekannte Additionsprodukt von α -Terpinen an Maleinsäure-anhydrid hat sich ein solcher Nachweis bislang nicht führen lassen (vergl. Dissertat. Werner Koch, Kiel 1932, und Dissertat. Hans Joachim Frost, Kiel 1937).

auch nach der Destillation noch alle C-Atome enthält, führt vielmehr zu dem Schluß, daß das 2. Wasser-Abspaltungsprodukt aus α -Terpineol gar kein Derivat des Cyclohexadiens vorstellt. Bei der Wasser-Abspaltung aus α -Terpineol (IX) muß sich neben der Bildung von α -Terpinen (IV) ein zweiter Vorgang abspielen, der unter Ringveränderung vor sich geht.



Darüber, wie diese Ringveränderung erfolgt, ob insbesondere eine Verengerung zum Fünf- oder eine Erweiterung zum Siebenring vorliegt, gibt das Verhalten des Kohlenwasserstoffes gegen Acetylen-dicarbon säure-ester noch keine sichere Auskunft, da sich in diesem Punkte cycl. Penta-³⁾ und cycl. Hepta-diene⁴⁾ gleich verhalten. Wir neigen jedoch zu der Annahme, daß er mit größter Wahrscheinlichkeit in Parallele zu setzen ist zu der Abspaltung von Bromwasserstoff aus Carvon-hydrobromid (XII), die nach A. v. Baeyer⁵⁾ zu dem siebengliedrigen Ringketon Eucarvon (XIII) führt.



Die formale Analogie der beiden Vorgänge der Abspaltung von HBr aus Carvon-hydrobromid (XII) und der Abspaltung von Wasser aus α -Terpineol (IX) liegt auf der Hand. Trifft sie zu, dann ist das 2. Wasser-Abspal-

³⁾ vergl. Alder u. Rickert, A. **524**, 185 [1936].

⁴⁾ vergl. d. voranst. Mittel.

⁵⁾ B. **27**, 812 [1894].

tungsprodukt aus α -Terpineol als der zum Eucarvon gehörende Kohlenwasserstoff, als 1.5.5-Trimethyl-cycloheptadien-(1.3) (X), anzusprechen. Die Richtigkeit dieser Annahme ist leicht durch das Experiment zu prüfen:

Das Additionsprodukt von Maleinsäure-anhydrid an Eucarvon (XIV)⁶⁾ muß bei der Hydrierung der Doppelbindung und bei der Reduktion der C=O-Gruppe eine gesättigte bicyclische Dicarbonsäure ergeben. Andererseits ist bei der vollständigen Hydrierung des zweifach ungesättigten Adduktes XI aus Acetylen-dicarbonsäure-ester und unserem Kohlenwasserstoff (X) gleichfalls eine gesättigte Tetrahydro-Verbindung zu erwarten. Die Strukturidentität der auf beiden Wegen erhaltenen Verbindungen würde die Richtigkeit unserer Interpretation der Bildung des 2. Kohlenwasserstoffes und damit seine Struktur als die eines 1.5.5-Trimethyl-heptadiens-(1.3) (X) sicherstellen. Leider konnte dieser Vergleich aus Materialmangel bislang nicht durchgeführt werden.

Die Dien-Synthese, die bei der Untersuchung von Wasser-Abspaltungen aus Alkoholen⁷⁾ schon wiederholt ausgezeichnete Dienste geleistet hat, ist in ihrer Ausführungsform mit Acetylen-dicarbonsäure-ester dank der hier von uns vorgefundenen besonderen Verhältnisse dazu berufen, die analytische Methodik in der Reihe der monocyclischen Terpene wesentlich zu vereinfachen.

Beschreibung der Versuche.

Einwirkung von Acetylen-dicarbonsäure-diäthylester auf die Wasser-Abspaltungsprodukte des α -Terpineols.

Die Wasser-Abspaltung aus α -Terpineol erfolgte nach den Angaben von Wallach⁸⁾. $\frac{1}{10}$ Mol frisch destillierter Acetylen-dicarbonsäure-diäthylester (Sdp.₂₀ 120—121°) wird mit $\frac{1}{10}$ Mol Kohlenwasserstoff C₁₀H₁₆ aus α -Terpineol vermischt und unter Rückfluß im Ölbad langsam erwärmt. Schon beim Zusammenfügen der Komponenten tritt Gelbfärbung ein, die sich beim Erwärmen allmählich vertieft. Bei einer Badtemperatur von 160—180° setzt unter Aufschäumen eine heftige Reaktion ein, bis zu deren Beendigung man den Kolben aus dem Bade herausnimmt. Wenn die Heftigkeit der Reaktion nachzulassen beginnt, erhitzt man zur Vervollständigung der Umsetzung den Kolbeninhalt noch 1 Stde. im Ölbad bis auf 200° und destilliert hierauf das Reaktionsprodukt im Vak. Dabei geht bis auf einen kleinen Vorlauf (I) die Hauptmenge (II) von 180—195° (15 mm) über. Zum Schluß wird noch ein geringer Nachlauf (III) bis 196° aufgefangen.

Die so erhaltenen drei Fraktionen werden nun jeweils für sich durch mehrstündiges Kochen mit methylalkohol. Kali verseift. Hierbei scheidet sich aus den ersten beiden Fraktionen ein beträchtlicher Anteil als K-Salz ab, das man absaugt und mit Methanol wäscht. Zur Gewinnung der Säure löst man das Salz in Wasser, säuert die Lösung an und äthert sie aus. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterbleibt das Anhydrid der 3-Iso-propyl-6-methyl-*o*-phthalsäure (VI) als farblose Krystall-

⁶⁾ Alder u. Stein, A. **515**, 175 [1935].

⁷⁾ vergl. z. B. Diels u. Alder, A. **470**, 69 [1929]; Arbusow u. Abramow, B. **67**, 1942 [1934].

⁸⁾ A. **275**, 105 [1893].

masse, die nach dem Umkrystallisieren aus mittelsiedendem Ligroin unter Zusatz von etwas Essigester bei 102° schmilzt.

4.954 mg Sbst.: 12.745 mg CO₂, 2.610 mg H₂O.

C₁₂H₁₂O₃. Ber. C 70.6, H 5.9. Gef. C 70.2, H 5.9.

Die beiden alkalischen Methanol-Mutterlaugen von Frakt. I und II und die gesamte Frakt. III, bei deren Verseifung sich kein K-Salz mehr abscheidet, werden einzeln mit Wasser verdünnt, angesäuert und ausgeäthert. Die Ätherlösungen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterbleibt in allen drei Fällen ein Öl.

Frakt. I enthält noch eine geringe Menge des oben beschriebenen Anhydrids vom Schmp. 101°. Die Hauptmenge aber sowie die Rückstände aus den Fraktionen II und III enthalten eine neue Säure, die man sofort krystallin erhält, wenn man sie mit Essigester oder besser noch mit Acetonitril aufkocht. Die neue Säure (XI) läßt sich aus Methanol umkrystallisieren und schmilzt bei 218°. Sie erweist sich gegen Kaliumpermanganat in soda-alkalischer Lösung als stark ungesättigt.

Zur Analyse wird sie durch Aufkochen mit Acetylchlorid in ihr Anhydrid überführt, das nach dem Umkrystallisieren aus mittelsied. Ligroin farblose Krystalle bildet, die bei 112° schmelzen. Im Gemisch mit dem oben beschriebenen 3-Isopropyl-6-methyl-phthalsäure-anhydrid (VI) zeigt das neue Anhydrid eine starke Schmelzpunktsdepression auf etwa 80°.

4.943 mg Sbst.: 13.100 mg CO₂, 3.060 mg H₂O.

C₁₄H₁₆O₃. Ber. C 72.4, H 7.0. Gef. C 72.3, H 6.9.

Der Ester dieser neuen Verbindung (XI) siedet sicher höher als der Ester der Methyl-isopropyl-phthalsäure, denn aus der dritten nur kleinen Fraktion von 188—195° wird fast ebensoviel der hochschmelzenden Verbindung erhalten wie aus der Mutterlauge der Hauptfraktionen.

Oxydation des 6-Isopropyl-3-methyl-phthalsäure-anhydrids zur Mellophan-(VIII) und 6-[Oxy-isopropyl]-3-methyl-phthalsäure (VII).

2 g des oben beschriebenen Anhydrids VI werden nach den Angaben von Freund u. Fleischer⁹⁾ mit 3 ccm rauchender Salpetersäure und 1½ ccm Wasser im Bombenrohr 15 Stdn. auf 115° erhitzt. Beim Öffnen zeigt das Rohr einen beträchtlichen Druck. Der Rohrinhalt ist von farblosen Krystallen durchsetzt, die roh bei 220—230° schmelzen. Nach dem Umkrystallisieren aus konz. Salzsäure zeigen sie den im Schrifttum für die Benzol-tetracarbonsäure-(1.2.3.4) (Mellophansäure) angegebenen⁹⁾ Schmp. von 238°, nachdem bei etwa 210° die Anhydridbildung eingetreten ist.

Mit Diazomethan geht die Säure erwartungsgemäß in den Tetramethylester über, der nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 128° schmilzt.

5.467 mg Sbst.: 10.905 mg CO₂, 2.190 mg H₂O. — 3.208, 3.137 mg Sbst.: 9.410, 9.340 mg AgJ.

C₁₄H₁₄O₈. Ber. C 54.2, H 4.5, 4 OCH₃ 40.0.

Gef. „ 54.4, „ 4.5, „ 38.7, 39.4.

Wird die stark salpetersaure Mutterlauge des Oxydationsversuches auf etwa ⅓ eingedampft, so scheidet sich beim Erkalten der Lösung ein zweites

⁹⁾ A. 411, 24 [1915].

Produkt ab, das roh bei 280° und nach dem Umkrystallisieren aus Salzsäure bei 288° schmilzt.

5.030, 5.266 mg Sbst.: 9.970, 10.395 mg CO₂, 2.010, 2.160 mg H₂O.

C₁₂H₁₂O₇. Ber. C 53.7, H 4.5.

Gef. „, 54.1, 53.8, „, 4.5, 4.6.

Die neue Säure erweist sich gegen Kaliumpermanganatlösung in soda-alkalischer Lösung als gesättigt. Nach Darstellung und Zusammensetzung ist sie als 6-[Oxy-isopropyl]-3-methyl-phthalsäure (VII) anzusprechen.

Hydrierung des Adduktes XI zur Dihydro-Verbindung.

0.3 g des Adduktes XI werden in Essigester-Lösung mit Pt-Oxyd als Katalysator reduziert, wobei die für eine Doppelbindung berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen wird. Nach dem Abfiltrieren vom Platin wird der Essigester abgedampft und der krystalline Rückstand aus Acetonitril umkrystallisiert. Die Dihydro-Verbindung schmilzt bei 202—203° (unter Wasser-Abspaltung). Sie erweist sich gegen soda-alkalische Kaliumpermanganat-Lösung als ungesättigt.

5.168, 4.962 mg Sbst.: 12.66, 12.12 mg CO₂, 3.38, 3.27 mg H₂O.

C₁₄H₂₀O₄ (252). Ber. C 66.7, H 7.9.

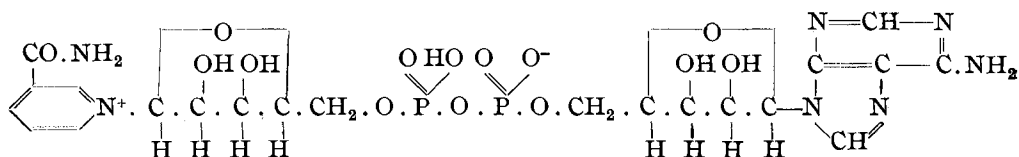
Gef. „, 66.8, 66.6, „, 7.3, 7.4.

239. R. Vestin, F. Schlenk und H. von Euler: Ein Beitrag zur Konstitutionsermittlung der Cozymase; Isolierung des Spaltstückes Adenosin-diphosphorsäure.

[Aus d. Institut für Organ.-chem. Forschung d. Universität Stockholm.]

(Eingegangen am 19. Mai 1937.)

Für Cozymase (Codehydrase I), das wasserstoffübertragende Coenzym der alkoholischen Gärung, haben wir vor einiger Zeit die Konstitutionsformel I angegeben¹⁾.



Diese stützt sich auf folgende experimentelle Ergebnisse: a) Summenformel²⁾ C₂₁H₂₇O₁₄N₇P₂, b) Spaltprodukte bei der sauren Hydrolyse: Adenin³⁾,

¹⁾ H. v. Euler u. F. Schlenk, Ztschr. physiol. Chem. **246**, 64 [1937]; F. Schlenk u. H. v. Euler, Naturwiss. **24**, 794 [1936].

²⁾ H. v. Euler u. F. Schlenk, Svensk kem. Tidskr. **48**, 135 [1936].

³⁾ H. v. Euler u. K. Myrback, Ztschr. physiol. Chem. **177**, 237 [1928].