

297. Wilhelm Treibs: Die Methyl-Oxydation von Caryophyllen zu Caryophyllenol. (III. Mitteil. über die Betulenole.)

(Aus Freiburg i. Br. eingegangen am 23. Juli 1938.)

In einer früheren Mitteilung¹⁾ wurde gezeigt, daß die Betulenolsäure (I) $C_{10}H_{16}O_4$, die beim oxydativen Abbau aller isomeren Betulenole $C_{15}H_{24}O$ erhalten wird, mit der Homocaryophyllensäure²⁾ ³⁾ ⁴⁾ aus dem natürlichen Caryophyllengemisch identisch ist. Damit waren die Betulenole in die Caryophyllengruppe eingeordnet, und es bestand die Möglichkeit, daß sie in der Pflanze aus diesen Sesquiterpen-Kohlenwasserstoffen durch physiologische Oxydation reaktionsfähiger Methylengruppen bzw. Methylseitenketten entstanden seien. Eine zunächst beabsichtigte experimentelle Prüfung dieser Vermutung durch biologische Oxydation des Caryophyllens im Tierkörper, die beim Campher⁵⁾ und Fenchon⁶⁾ zu methyl-hydroxylierten Produkten geführt hat, erschien nach den Erfahrungen von Ch. Grundmann⁷⁾ an hydroaromatischen Kohlenwasserstoffen wenig aussichtsreich. Molekularer Sauerstoff greift das Sesquiterpengemisch auch bei Anwesenheit von Katalysatoren kaum an. Dagegen konnte durch die Einwirkung von SeO_2 , die beim Cedren⁸⁾ ausgezeichnete Ergebnisse gezeitigt hatte, in schlechter Ausbeute, ein Caryophyllenol $C_{15}H_{24}O$ erhalten werden.

Selenige Säure löste sich in einem erwärmten Gemisch von Caryophyllen aus Nelkenstielöl und Essigsäureanhydrid unter ziemlich heftiger Reaktion auf. Doch schied sich, auch bei langem Erhitzen, nur ein geringer Teil des Selen elementar aus, während beim Cedren⁸⁾ die Abscheidung augenblicklich und quantitativ erfolgt war. Die Anlagerungsprodukte des SeO_2 an den größeren Teil der Kohlenwasserstoffe sind also sehr beständig. Aus dem Reaktionsgemisch konnte durch Vakuumdestillation ein Essigsäureester in einer Ausbeute von 10 bis 15% gewonnen werden, während sich der nichtflüchtige Destillationsrückstand bei stärkerem Erhitzen unter Bildung übelriechender Produkte zersetzte. Der Ester wurde zum Alkohol verseift und letzterer über die nicht krystallisierende Phthalestersäure gereinigt. Das flüssige Caryophyllenol $C_{15}H_{24}O$ zeigt nach Beseitigung von Spuren äußerst unangenehm riechender verunreinigender Selenverbindungen, einen sehr ähnlichen Geruch, besonders beim Erwärmen, wie die isomeren Betulenole. Auch in seinen physikalischen Konstanten stimmt es völlig mit letzteren überein:

	Sdp. ₂₀	d_{15}	n_D^{15}	$[\alpha]_D^{15}$
α -Betulenol.....	154—156°	0.878	1.5148	—19.5°
β -Betulenol.....	155—157°	0.875	1.5132	—36°
Caryophyllenol	157—159°	0.880	1.5173	—14.5°

Trotz geringer Abweichung in der optischen Drehung besteht die Möglichkeit, daß es mit α -Betulenol identisch ist. Der schlüssige Beweis durch Schmelzpunktsvergleich fester Derivate der beiden Alkohole konnte bisher noch nicht

¹⁾ W. Treibs, B. **71**, 612 [1938].

²⁾ F. W. Semmler u. E. W. Mayer, B. **34**, 3660 [1901].

³⁾ L. Ruzicka u. A. H. Wind, Helv. chim. Acta **14**, 410 [1931].

⁴⁾ G. L. Ramage u. J. L. Simonsen, Journ. chem. Soc. London **1936**, 741.

⁵⁾ Y. Asahina u. M. Ishidate, B. **66**, 1673 [1933]; **67**, 71 [1934].

⁶⁾ Fr. Reinartz u. W. Zanke, B. **69**, 2259 [1936].

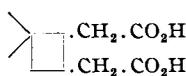
⁷⁾ Angew. Chem. **51**, 405 [1938].

⁸⁾ W. Treibs, B. **70**, 2060 [1937].

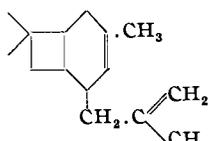
geführt werden, da weder die Phthalestersäuren und Phenylurethane, noch die Ester der Essig- und Benzoësäure krystallisiert erhalten wurden.

Gegenüber Oxydationsmitteln zeigt das Caryophyllenol ein völlig gleichartiges Verhalten wie die Betulenole⁹⁾. Ebensovienig wie bei letzteren war es bisher möglich, mittels Chromsäure zum zugehörigen Aldehyd und zur Monocarbonsäure zu gelangen, da der oxydative Angriff zunächst an den Doppelbindungen erfolgt. Zur völligen Überführung in laugelösliche Produkte war die gleiche Menge Permanganat (auf 10 Tle. des Alkohols 50 Tle.) notwendig wie bei den Betulenolen. Das Produkt dieser Behandlung wurde ohne weitere Untersuchung der längeren Einwirkung heißer verd. Salpetersäure unterworfen. Neben *asymm.* Dimethylbernsteinsäure konnte aus dem Säuregemisch die Homocaryophyllensäure $C_{10}H_{16}O_4$ (I) herausgearbeitet werden. Sie wurde durch Überführung in die beiden krystallisierten Dianilide charakterisiert, die die gleichen Krystallformen und Schmelzpunkte zeigten wie die entsprechenden Derivate aus Betulenol-Homocaryophyllensäure¹⁾, und im Gemisch mit letzteren keine Schmelzpunktsdepressionen gaben.

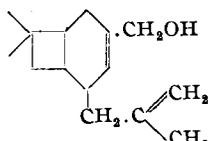
Bei der Ozonisierung des Caryophyllens hatten Semmler u. Mayer²⁾ eine Ketosäure $C_{11}H_{18}O_3$ erhalten, die sowohl von Ruzicka und Wind³⁾ wie von Ramage und Simonsen⁴⁾ durch alkalische Bromlösung in normaler Reaktion zur Homocaryophyllensäure abgebaut worden war. Ein Vergleich der Ausbeuten an Ketosäure (etwa 10%) bei der Ozonisierung des Sesquiterpengemisches und an Caryophyllenol (etwa 15%) bei der Einwirkung seleniger Säure zeigt, daß Ketosäure und Alkohol aus dem gleichen Bestandteil des Caryophyllengemisches entstanden sein müssen. Die natürlichen Caryophyllene sollen bekanntlich Gemische dreier Isomere sein, die als α -, β - und γ -Caryophyllen bezeichnet werden¹⁰⁾. Keines dieser Isomere ist jedoch ausreichend durch spezifische Abbauprodukte als definierte Einzelverbindung charakterisiert. Eine Aussage darüber, welcher Bestandteil als Ausgangskörper obiger Abwandlungen anzusehen ist, kann daher nicht gemacht werden. Legt man vorläufig die Caryophyllenformel II von L. Ruzicka, W. Zimmermann und K. Huber¹¹⁾ zugrunde, so müßte dem Caryophyllenol die Formel III zuerteilt werden.



I.



II.



III.

Beschreibung der Versuche.

Caryophyllenol $C_{15}H_{24}O$ (II).

100g Caryophyllen aus Nelkenstielöl (α_D^{20}) wurden mit 150 ccm Essigsäureanhydrid, mit dem es sich nur teilweise mischt, zum Sieden erhitzt und langsam mit 35 g fein gepulvertem SeO_2 versetzt, wobei die Flüssigkeit unter starker Reaktion homogen wurde, jedoch kaum Selen abschied. Nach 7-stdg. Sieden wurden 7 g elementares Selen abgesaugt. Weiteres

⁹⁾ W. Treibs, B. **69**, 44 [1936].

¹⁰⁾ vergl. E. Gildemeister u. Fr. Hoffmann, „Die Ätherischen Öle“ (III. Aufl.), I, 380—383 [1928].

¹¹⁾ Helv. chim. Acta **19**, 343 [1936].

Erhitzen blieb wirkungslos. Das Reaktionsprodukt wurde im Vak. von Essigsäureanhydrid befreit. Die flüchtigen Anteile (15 g) gingen nach 2-maligem Fraktionieren bei 170—180°/20 mm über. d_{15} 1.031; n_D 1.509.

1.046 g Sbst. wurden mit 15 ccm $n/2$ -alkohol. KOH 3 Stdn. erhitzt und mit 3.4 ccm n -HCl zurücktitriert (Indicator: Phenolphthalein). Verbrauch: 4.1 ccm n -KOH.

Essigsäureester $C_{17}H_{28}O_2$: Äquiv.-Gew. ber. 255; gef. 260.

Der nicht umgesetzte wiedergewonnene Kohlenwasserstoff zeigte viel höhere Drehung (α_D -18°) als das Ausgangsprodukt. Bei erneuter Behandlung mit SeO_2 und Essigsäureanhydrid gab er kein Caryophyllenol mehr, sondern harzartige Produkte, die sich beim Erhitzen zersetzten. Der Essigsäureester wurde mittels heißer alkohol. Lauge verseift; der freie Alkohol 3 Stdn. mit 15 g Phthalsäureanhydrid auf dem Wasserbad erwärmt und hierauf mit Sodalösung durchgeschüttelt. Trotz mehrmaligen Ausäthern der wäbr. Natriumsalzlösg. konnte die freie Phthalestersäure nicht zur Krystallisation gebracht werden. Sie wurde zwecks Verseifung längere Zeit mit kalter alkohol. Lauge behandelt und schließlich kurz erwärmt. Der regenerierte Alkohol war eine fast farblose, viscose Flüssigkeit, die einheitlich von 157-159°/20 mm übergang (Konstanten siehe im allgemeinen Teil.)

2.737 mg Sbst.: 8.19 mg CO_2 , 2.69 mg H_2O .

$C_{15}H_{24}O$. Ber. C 81.8, H 10.9. Gef. C 81.6, H 11.0.

Das Caryophyllenol gab mit Phenylisocyanat ein viscoses Reaktionsprodukt und mit Benzoylchlorid und Lauge einen zähen Benzoessäureester. Das α -Betulenol verhielt sich ebenso.

Abbau des Caryophyllenols (III) zur Homo-caryophyllensäure $C_{10}H_{16}O_4$ (I).

Bei Behandlung des Caryophyllenols mit 2 Äquivalenten Chromsäure in Eisessig wurde ebenso wie aus α -Betulenol statt der erwarteten Monocarbonsäure ein zähes, alkaliunlösliches Oxydationsprodukt erhalten.

10 g Caryophyllenol verbrauchten in 150 ccm Aceton, das 10% Wasser enthielt, 50 g feingepulvertes Kaliumpermanganat, wonach keine weitere Einwirkung mehr stattfand. Der Alkohol war bis auf einen geringen Rest laugelöslich geworden. Die in Freiheit gesetzten, ausgeätherten Säuren wurden 10 Stdn. mit Salpetersäure (d 1.2) erhitzt, durch Wasserdampf von Salpetersäure befreit und eingedampft. Der zähe Rückstand schied kryst. Oxalsäure aus und wurde 3 Stdn. mit heißer methylalkohol. Schwefelsäure erhitzt. Das Estergemisch ergab beim Fraktionieren bei 20 mm 2 Anteile:

1) 100—105°, d_{15} 1.056, n_D^{20} 1.427 (0.5 g).

Die freie Säure krystallisierte sofort, schmolz nach Umlösen aus wenig Wasser bei 139° und gab im Gemisch mit *asymm.* Dimethylbernsteinsäure keine Schmelzpunktsdepression.

2) 135—140° d_{20} 1.042, n_D^{20} 1.4512, $[\alpha]_D^{20} + 43^\circ$ (1.7 g).

(Betulenolsäure-dimethylester „ 1.041, „ 1.4506, „ „ +48°)

0.505 g Sbst. wurden mit 15 ccm $n/2$ -alkohol. KOH 3 Stdn. erhitzt und mit 2.9 ccm n -HCl zurücktitriert (Indicator: Phenolphthalein). Verbrauch: 4.6 ccm n -KOH.

Dimethylester $C_{12}H_{20}O_4$: Mol.-Gew. ber. 228; gef. 224.

Aus dem Dimethylester (1 g) wurden nach der Arbeitsvorschrift von D. V. N. Hardy¹²⁾ mittels Methylmagnesiumjodids (aus 1 g Magnesium und

¹²⁾ Journ. chem. Soc. London 1936, 398.

5 g Jodmethyl) und Anilin (4 g) in absol. Äther 2 Dianilide gewonnen. Das schwerlösliche *trans*-Dianilid schied sich nach Behandlung der ätherischen Reaktionslösung mit überschüssiger verd. HCl sofort aus und wurde aus Cyclohexanon in feinen, farblosen Nadeln erhalten, die bei 279—280° schmolzen und im Gemisch mit dem entsprechenden Derivat aus Betulenolsäure vom gleichen Schmp. keine Schmelzpunktsdepressionen gaben.

3.012 mg Sbst.: 0.216 ccm N (21°, 741 mm).

$C_{22}H_{26}O_2N_2$. Ber. N 8.0. Gef. N 8.12.

Beim Behandeln des öligen Mutterlaugerückstandes der *trans*-Verbindung mit 70-proz. Alkohol schied sich das *cis*-Dianilid ab, das aus dem gleichen Lösungsmittel ebenso wie die entsprechende Verbindung der Betulenolsäure in großen, glänzenden, rhombischen Platten krystallisierte, wie diese bei 180° schmolz und im Gemisch damit keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

3.020 mg Sbst.: 0.217 ccm N (23.5°, 742 mm).

$C_{22}H_{26}O_2N_2$. Ber. N 8.0. Gef. N 8.08.

298. Theodor Boehm und Dhirajlal Mehta: Ester der Pyrokohlensäure.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 23. Juli 1938.)

Bei der Darstellung der Carbäthoxyderivate des Emetins und des Chinins mittels Chlorkohlensäure-äthylesters wurde als Nebenprodukt eine halogenfreie, mit Wasser nicht mischbare Flüssigkeit isoliert, die nach oberflächlicher Prüfung für Diäthylcarbonat angesehen wurde, zumal eine Mikroprobe den Siedepunkt dieser Verbindung zeigte. Die Acylierung wurde in der Weise durchgeführt, daß die Alkaloide mit einer überschüssigen Menge Chlorkohlensäureester in Chloroform gelöst und die Lösungen mit der auf den Ester berechneten Menge verd. Kalilauge geschüttelt wurden. Da die Bildung von Diäthylcarbonat unter diesen Umständen immerhin merkwürdig erschien, wurde das Produkt, nachdem es gelungen war, größere Mengen davon herzustellen, genauer untersucht. Die Destillation im Vakuum ergab im wesentlichen zwei Fraktionen. Etwa 10% der Flüssigkeit gingen bei 12 mm unterhalb 40° über. Dieser Vorlauf wurde durch die Analyse als Diäthylcarbonat identifiziert. Der übrige Teil der Flüssigkeit destillierte bis auf einen unbedeutenden Rest gegen 85° über. Die Fraktion wurde noch einmal destilliert und erwies sich hierauf als einheitlich.

Die Analyse ergab die Bruttoformel $C_6H_{10}O_5$. Wie nunmehr festgestellt wurde, spaltet die Substanz beim Erhitzen über 100° Kohlendioxyd ab und geht in Diäthylcarbonat über: $C_6H_{10}O_5 \rightarrow CO_2 + CO(OC_2H_5)_2$. Somit kam nur die Formel $C_2H_5O.CO.O.CO.OC_2H_5$ in Betracht. Die Verbindung ist als das Anhydrid der unbeständigen Äthylkohlen-säure, $HO.CO.OC_2H_5$ ¹⁾ oder als Diäthylester der hypothetischen Pyro-

¹⁾ Hempel u. Seidel, B. 31, 3001 [1898].