

Papierchromatographische Versuche

Es wurde das von J. H. Freeman⁵⁾ empfohlene Gemisch Butanol+Ammoniak (4:1) als Eluens benutzt. Die auf Filterpapier Nr. 2045 b von Schleicher und Schüll chromatographierten Stoffe wurden durch Besprühen mit verd. Lösungen von Natriumcarbonat und diazotierter Sulfanilsäure sichtbar gemacht. Die R_F -Werte entsprachen etwa denen der vergleichbaren Phenolalkohole. Während Mono-, Di- und Trialkohol sehr gut voneinander unterschieden werden, bereitet die Auftrennung der einzelnen Isomeren unter sich teilweise Schwierigkeiten. III ist gut von II und VIII zu unterscheiden, die beiden letztgenannten sind dagegen nicht zu trennen. Bei den Dialkoholen hebt sich IX sehr gut von den beiden *o,p*-Verbindungen ab, von denen VII einen etwas geringeren R_F -Wert als IV hat. Im einzelnen wurden durchschnittlich folgende R_F -Werte festgestellt:

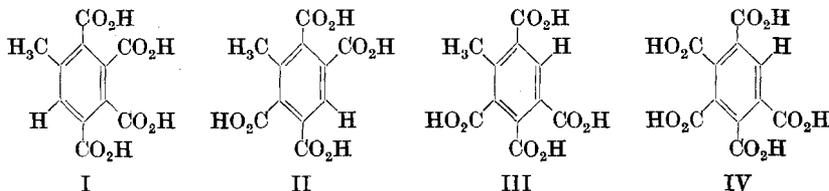
2-Oxymethyl- <i>m</i> -kresol (VIII)	Schmp. 109°	R_F -Wert 0.81
6-Oxymethyl- <i>m</i> -kresol (II)	„ 111°	„ 0.81
4-Oxymethyl- <i>m</i> -kresol (III)	„ 127°	„ 0.77
2,6-Di-oxymethyl- <i>m</i> -kresol (IX)	„ 96°	„ 0.64
4,6-Di-oxymethyl- <i>m</i> -kresol (IV)	„ 118°	„ 0.55
2,4-Di-oxymethyl- <i>m</i> -kresol (VII)	„ 132°	„ 0.52
2,4,6-Tri-oxymethyl- <i>m</i> -kresol (V)	„ 137°	„ 0.31

164. Kurt Alder und Bruno Krüger: Über die Konstitution der Methyl-benzol-tetracarbonsäure aus Ergosterin

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Köln a. Rhein]
(Eingegangen am 16. Juli 1953)

Die Methyl-mellophansäure wird auf einem Wege synthetisiert, der über ihre Struktur keinen Zweifel läßt. Damit ist auch die Konstitution der Methyl-benzol-tetracarbonsäure aus Ergosterin festgelegt; es ist die Methyl-pyromellitsäure. Ihre Entstehung aus Ergosterin läßt darauf schließen, daß dem oxydativen Abbau eine Umlagerung des Phenanthren- in ein Anthracen-System vorangegangen ist.

Das von F. Reindel und K. Niederländer¹⁾ bei der Oxydation des Ergosterins mit heißer konz. Salpetersäure erhaltene Abbauprodukt ist später von H. H. Inhoffen²⁾ als eine Methyl-benzol-tetracarbonsäure erkannt worden. Sie liefert bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat die Benzol-pentacarbonsäure (IV) und bei der Behandlung mit Essigsäureanhydrid ein Dianhydrid.



Von den drei möglichen Strukturen I–III für eine Methyl-benzol-tetracarbonsäure sind nur diejenigen einer Methyl-mellophansäure (I) und einer Methyl-pyromellitsäure (II) mit diesen Beobachtungen vereinbar.

¹⁾ Liebigs Ann. Chem. **482**, 264 [1930].

²⁾ Liebigs Ann. Chem. **494**, 122 [1932].

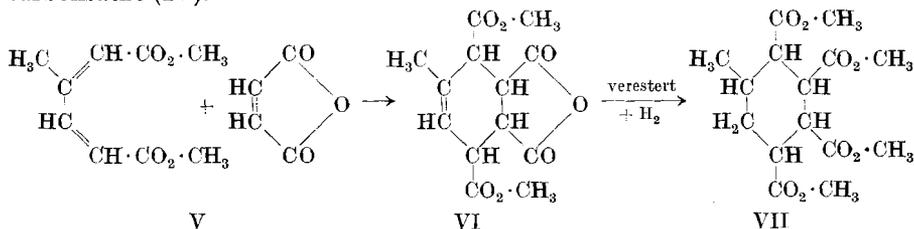
Eine Entscheidung zwischen beiden war mit Hilfe des bislang vorliegenden Beobachtungsmaterials nicht möglich. Die in der Sterin-Literatur später durchweg bevorzugte Formel I für das Abbauprodukt aus Ergosterin entbehrte der experimentellen Begründung.

Durch die grundlegenden systematischen Untersuchungen von H. H. Inhoffen³⁾ ist die Frage geklärt, welche Isomeren des Ergosterins, in die es bei seinen zahlreichen Umwandlungen mit chemischen Agenzien und unter dem Einfluß von Licht übergeht, beim oxydativen Abbau die Methyl-benzol-tetracarbonsäuren liefern und welche nicht. Eine Entscheidung der Alternative I oder II für die Struktur der Methyl-benzol-tetracarbonsäure haben indessen auch diese Untersuchungen noch nicht gebracht.

Die Entstehung einer Säure der Formel I oder II aus Ergosterin und einigen seiner Isomeren setzt naturgemäß eine Isomerisation des Sterin-Ringsystems voraus. Um ihr Wesen festzulegen, ist die Frage nach der Struktur der Abbausäure notwendige Voraussetzung. Wir haben die Lösung dieses Problems im Zusammenhang mit Untersuchungen anderer Art schon vor längerer Zeit gegeben⁴⁾, indem wir die eine der zur Diskussion stehenden Säuren auf einem Wege synthetisierten, der über ihre Struktur I keinen Zweifel läßt.

Die Addition von Maleinsäureanhydrid an den Dimethylester der *trans*, *trans*-Isopren-dicarbonsäure-(1.4) (V) (β -Methyl-muconsäure) ergibt ein Additionsprodukt VI, das nach seiner totalen Veresterung und katalytischen Hydrierung in den Tetramethylester der 1-Methyl-cyclohexan-tetracarbonsäure-(2.3.4.5) (VII) übergeht.

Die Dehydrierung des Adduktes VI mit Seldioxyd in Essigsäureanhydrid⁵⁾ liefert nach der Verseifung die Methyl-mellophansäure (I). Ihre Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung ergibt die Benzol-pentacarbonsäure (IV).



Die auf diesem Wege hergestellte Säure erweist sich als verschieden von der aus Ergosterin erhaltenen. Das geht aus einem Vergleich der Schmelzpunkte der freien Säuren und ihrer Tetramethylester mit Sicherheit hervor. Das Röntgenspektrum beider Präparate, das wir der Freundlichkeit der Herren

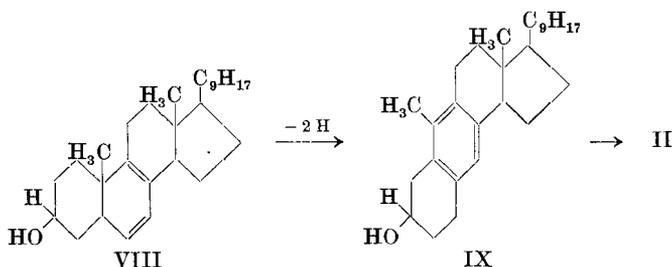
³⁾ Liebigs Ann. Chem. **497**, 130 [1932]; H. H. Inhoffen u. G. Zühlsdorff, Ber. dtsh. Chem. Ges. **74**, 604 [1941]; s. a. A. Windaus, O. Linsert u. H. J. Eckhardt, Liebigs Ann. Chem. **534**, 33 [1938]; A. Windaus u. G. Zühlsdorff, ebenda **536**, 211 [1938].

⁴⁾ B. Krüger, „Die Dien-Synthese der Isopren-dicarbonsäure-(1.4) mit Maleinsäureanhydrid — Über die Struktur der Methyl-benzol-tetracarbonsäure aus Ergosterin“, Diplomarbeit Köln, 1951.

Hrn. Dr. R. Kuth sind wir für eine Nachprüfung der Versuchsergebnisse zu großem Dank verpflichtet. ⁵⁾ M. Schumacher, Dissertat. Köln, 1948.

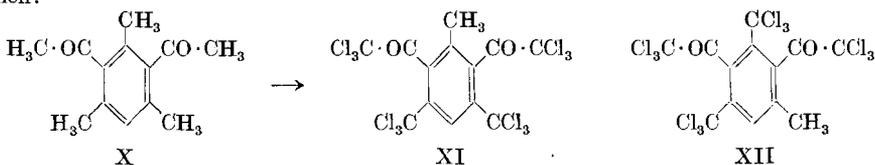
Prof. F. Fehér und Dr. H. J. Berthold verdanken, bestätigt dieses Ergebnis. Damit ist die Stellung der Substituenten auch in der beim Abbau von Ergosterin erhaltenen Säure festgelegt. Sie hat die Konstitution II einer 1-Methyl-tetracarbonsäure-(2.3.5.6) (Methyl-pyromellitsäure).

Wir haben uns damals auch die Frage vorgelegt, wie die Entstehung dieser Verbindung aus Ergosterin zu deuten ist. Die festliegende Struktur der Abbausäure führt zwangsläufig zu der Schlußfolgerung, daß unter dem Einfluß der starken Säure dem oxydativen Abbau eine Umlagerung vorausgehen muß, die die Phenanthren-Struktur des Sterins in ein Anthracen-System überführt und den Ring B des Sterins aromatisiert⁶⁾:



Aus einer soeben erschienenen kurzen Notiz von W. R. Nes und E. Mottig⁷⁾ geht hervor, daß diese Autoren auf einem anderen Wege zu dem gleichen Ergebnis gelangt sind.

In der Literatur ist noch eine Methyl-benzol-tetracarbonsäure-(1.2.4.5) beschrieben. F. Feist⁸⁾ hat sie durch Chlorierung aus Diacetyl-mesitylen (X) über die Zwischenstufe einer Perchlor-Verbindung XI erhalten und als Methyl-pyromellitsäure (II) angesprochen:



Die Feistsche Säure müßte mit der Abbausäure aus Ergosterin identisch sein, weicht in ihren Daten jedoch nicht unerheblich von denen jener Säure ab (Säure aus Diacetyl-mesitylen: freie Säure Schmp. 233°, wasserhaltig, Schmp. 243°, wasserfrei; Tetramethylester, Schmp. 103–104°, Säure aus Ergosterin: freie Säure Schmp. 268°, Tetramethylester, Schmp. 123–124°).

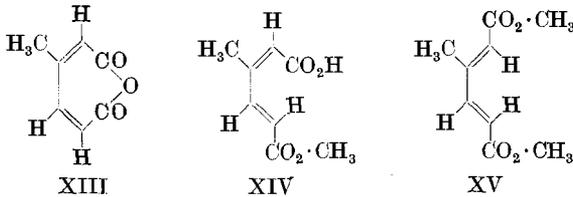
Die Konstitution der Feistschen Säure als einer Methyl-pyromellitsäure geht aus ihrer Synthese nicht zwingend hervor. Es ist möglich, daß die Chlorierung des Diacetyl-mesitylens nicht einheitlich zur Perchlor-Verbindung XI führt, sondern daß daneben auch das Isomere XII entsteht, dessen Verseifung zur Methyl-mellyphansäure (I) führen sollte.

⁶⁾ Herr Prof. Inhoffen hatte die Freundlichkeit, uns ein für die Veröffentlichung in den „Naturwissenschaften“ bestimmtes Manuskript zur Einsichtnahme zur Verfügung zu stellen, worin er den Verlauf dieser intramolekularen Umlagerung in Abhängigkeit von konstitutiven Faktoren des Sterins im einzelnen diskutiert. Wir sind Hrn. Prof. Inhoffen für dieses Entgegenkommen zu großem Dank verpflichtet.

⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. 75, 2787 [1953]. ⁸⁾ Liebigs Ann. Chem. 496, 99 [1932].

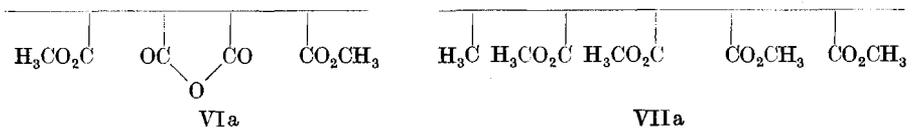
Trifft diese Annahme zu, dann müßte das Präparat von F. Feist ein Gemisch der beiden isomeren Säuren I und II vorstellen, worauf auch die Lage der Schmelzpunkte hindeutet; eine experimentelle Prüfung dieser Frage steht noch aus.

Die Addition von Isopren-dicarbonsäure an Maleinsäureanhydrid haben wir auch unter stereochemischen Gesichtspunkten studiert, indem wir das Anhydrid der *cis, cis*-Form XIII⁹⁾, den Halbester XIV¹⁰⁾ und den Dimethylester eines *cis, trans*-Isomeren und schließlich den Dimethylester der *trans, trans*-Säure XV¹¹⁾ für die Additionen von Maleinsäure verwendet haben:



Von diesen drei Dienen konnte bislang nur das letztgenannte mit Maleinsäureanhydrid umgesetzt werden. Es ist bekannt, daß *cis*-konfigurierte Diene höhere Additionstemperaturen als die analogen *trans*-Isomeren benötigen^{12,13)}. Im Fall der Isopren-dicarbonsäuren liegen – nach allen bisherigen Beobachtungen – die für eine Addition erforderlichen Bedingungen jenseits der Beständigkeitsbereiche der *cis*-Formen (XIII) und (XIV). Im ersten Fall scheidet die Addition an der Zersetzlichkeit des Diens, während im zweiten das Dien durch Lacton-Bildung eine Dien-Synthese vereitelt.

Die optimale Eignung der *trans, trans*-Form (XV) für eine Addition von Philodienen steht im Einklang mit allgemeinen Erfahrungen^{12,13)}, die es auch gestatten, eine Aussage über die Konfiguration des Adduktes (VI) zu machen. Danach dürfte es die „all-*cis*“-Form VIa vorstellen.



Auch die Konfiguration der gesättigten Addukte ist aus Analogien abzuleiten. Bei der katalytischen Hydrierung des dem Addukt entsprechenden Tetramethylesters (VII) entsteht ein neues Asymmetriezentrum. Der sterische Verlauf der Addition von (katalytisch erregtem) Wasserstoff geht bei Substraten dieser Art so vor sich, daß ein Substituent der – wie in unserem Falle die Methylgruppe – vor der Hydrierung an der Doppelbindung haftet,

⁹⁾ P. Karrer, R. Schwyzer u. A. Neuwirth, *Helv. chim. Acta* **31**, 1210 [1948].

¹⁰⁾ J. A. Elvidge, R. P. Linstead u. Mitarbb., *J. chem. Soc. [London]* **1950**, 2228; J. A. Elvidge, R. P. Linstead u. P. Sims, *J. chem. Soc. [London]* **1951**, 3386.

¹¹⁾ H. Pauly u. G. Will, *Liebigs Ann. Chem.* **416**, 9 [1916]; I. J. Rinkes, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **48**, 603, 1093 [1926]; R. Kuhn u. C. Grundmann, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **69**, 1757 [1936]; *Ber. dtsh. chem. Ges.* **70**, 1894 [1937].

¹²⁾ K. Alder u. M. Schumacher, *Liebigs Ann. Chem.* **571**, 87, 108, 122 [1951].

¹³⁾ K. Alder u. W. Vogt, *Liebigs Ann. Chem.* **571**, 137 [1951].

nachher *cis*-Stellung zu den übrigen einnimmt¹⁴). Dem gesättigten Tetramethylester dürfte danach auch die „all-*cis*“-Konfiguration VIIa zukommen.

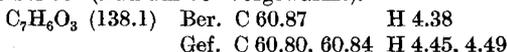
Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Förderung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

I.) *cis,cis*-Isopren-dicarbonsäureanhydrid (XIII)

Die Darstellung dieses Diens erfolgte nach den Angaben von P. Karrer und Mitarbeitern aus Isokreosol (3-Oxy-4-methoxy-1-methyl-benzol) über die Zwischenstufen Homobrenzcatechin, 4-Methyl-o-benzochinon und dessen Oxydation mit Phthalomonopersäure.

Das *cis,cis*-Isopren-dicarbonsäureanhydrid schmilzt in Übereinstimmung mit den Angaben von Karrer bei 75° (Bad auf 70° vorgewärmt).



Additionsversuche: Die Zersetzlichkeit der Verbindung setzte allen Versuchen einer Addition von Maleinsäureanhydrid von vornherein Schranken. 3stdg. Erhitzen der Komponenten in benzolischer Lösung führte weder im offenen Gefäß noch im Einschlußrohr zu einem Additionsprodukt.

II.) *cis,trans*-Isopren-dicarbonsäure (entspr. XIV)

Das Ausgangsmaterial wurde dargestellt nach H. Pauli und G. Will¹⁵) durch Benzolring-Spaltung aus *o*-Nitro-*p*-kresol mit konz. Schwefelsäure. Dabei wird primär ein Lacton der Isopren-dicarbonsäure erhalten vom Schmp. 130°.

Das Rohprodukt wird mit Methanol + Chlorwasserstoff in den Lactonester übergeführt; Sdp.₁₃ 180°.

Halbester XIV und Dimethylester: Zur Überführung in den Halbester XIV behandelt man den vorstehend beschriebenen Lactonester mit Natriummethylat; Schmp. 125° (aus Benzol).

Den Dimethylester erhält man durch 4stdg. Kochen des Monomethylesters in der 10fachen Menge Methanol unter Zusatz von 1.2 Mol Dimethylsulfat je Mol Ester. Das Reaktionsgemisch wird in Soda-Lösung eingetragen und der p_{H} -Wert 9 eingestellt. Nach einigem Stehenlassen äthert man den abgeschiedenen Dimethylester aus, trocknet die äther. Lösung über Natriumsulfat, verdampft den Äther und destilliert das Reaktionsprodukt i. Vak.; Sdp.₁₁ 139°. Aus Petroläther umkristallisiert, schmilzt der Ester bei 38°; Ausb. 70%.

Additionsversuche: Beim Versuch, Maleinsäureanhydrid in siedendem Benzol an den Halbester XIV zu addieren, erhielten wir stets das Lacton des Halbesters.

Ebensowenig gelang es, bei Temperaturen bis 155° bei Versuchen unter normalem Druck oder bei solchen im Bombenrohr eine Addition von Maleinsäureanhydrid an den Dimethylester herbeizuführen. Das Maleinsäureanhydrid wurde stets unverändert zurückgewonnen, während sich der Ester z. Tl. polymerisierte.

III.) *trans,trans*-Isopren-dicarbonsäure (entspr. XV)

Diese Säure stellten wir durch Kochen des im vorstehenden Abschnitt beschriebenen Halbesters XIV der *cis,trans*-Isopren-dicarbonsäure mit 20-proz. Natronlauge her¹⁶); Schmp. 230° (aus Wasser).

Den Dimethylester XV gewannen wir daraus mit Diazomethan; Schmp. 58° (aus Petroläther).

¹⁴) D. Craig, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1678 [1950].

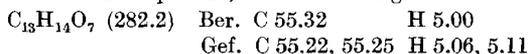
¹⁵) Liebigs Ann. Chem. **416**, 9 [1916].

¹⁶) I. J. Rinkes, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **48**, 603, 1093 [1929].

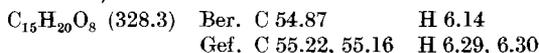
Noch zweckmäßiger kann die Verbindung aus der rohen Säure dadurch erhalten werden, daß man sie durch wiederholte azeotrope Destillation mit Benzol entwässert und anschließend mit Methanol + Schwefelsäure verestert.

trans,trans-Isopren-dicarbonensäure-dimethylester und Maleinsäure-anhydrid

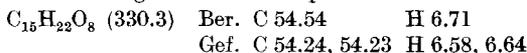
1.4-Dimethylester des 5-Methyl- Δ^5 -tetrahydromellophansäureanhydrids-(2.3) (VI): 3.2 g des Dimethylesters XV und 1.6 g Maleinsäureanhydrid werden in 25 ccm absol. Xylol 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen scheidet sich ein Teil des Adduktes VI in drusenförmigen Kristallen ab, einen weiteren Anteil gewinnt man beim Eindampfen des Lösungsmittels i. Vak. Aus Essigester nadelförmige Kristalle vom Schmp. 152°; Ausb. etwa 3 g.



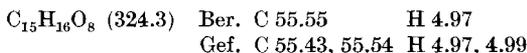
Tetramethylester: 1 g des Adduktes wird mit 25 ccm Methanol 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen der Lösung versetzt man in üblicher Weise mit Diazomethan und erhält den Tetramethylester in Form feiner Nadeln; Schmp. 131° (aus Methanol).



Katalytische Hydrierung des Tetramethylesters: Man löst 0.5 g des Esters vom Schmp. 131° in 30 ccm Essigester und hydriert mit Raney-Nickel unter Schütteln bei geringem Überdruck. Das vollkommen hydrierte Produkt VII zeigt nach dem Umkristallisieren aus Essigester den Schmp. von 108°.



Methyl-mellophansäure-tetramethylester (entspr. I): Zur Dehydrierung kocht man 2.5 g des Adduktes VI mit 2.5 g Selendioxyd in 40 ccm Acetanhydrid 8 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Filtrieren wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand 2 Stdn. mit 30 ccm 2*n* NaOH gekocht. Anschließend bringt man das Ganze mit etwas Tierkohle nochmals für kurze Zeit zum Sieden und filtriert ab. Da beim Ansäuern des Filtrates mit 2*n* HCl die Säure in Lösung bleibt, wird vom sauren Filtrat das Wasser abdestilliert und der vollkommen trockene Rückstand ohne vorherige Reinigung mit Diazomethan behandelt. Man filtriert die äther. Lösung vom Kochsalz ab, verdampft den Äther und kocht den Rückstand mehrere Male mit je 50 ccm Ligroin aus. Aus diesen Lösungen kristallisiert der Tetramethylester (entspr. I) beim Stehen im Eisschrank in derben Nadeln aus; Schmp. 80° (aus Äther + Petroläther bzw. Methanol).



Methyl-mellophansäure (I): Die Verseifung des dehydrierten Adduktes durch 6stdg. Kochen mit 10-proz. methanol. Kalilauge liefert die Säure I. Aus Essigester — u. U. unter Zusatz von Ligroin — umkristallisiert, zeigt sie den Schmp. 201°.

Oxydation zur Benzol-pentacarbonensäure (IV): Die Methyl-mellophansäure (I) wird in stark alkal. Lösung 9 Stdn. mit einer 3-proz. Kaliumpermanganat-Lösung unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dabei fügt man so lange neue Permanganat-Lösung hinzu, bis sie sich während der Reaktion nicht mehr entfärbt. Nach beendeter Oxydation wird das überschüss. Kaliumpermanganat mit Natriumsulfit reduziert, die Lösung filtriert und der Niederschlag gut gewaschen. Filtrat und Waschwasser werden vereinigt und angesäuert. Anschließend dampft man die saure Lösung zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit etwas Methanol, verestert ihn mit Diazomethan-Lösung und befreit die methanol.-äther. Lösung durch Filtration vom Kochsalz. Nach dem Ver-

dampfen des Lösungsmittels kristallisiert man den verbleibenden Rückstand mehrmals aus Methanol um. Schmp. des Benzol-pentacarbonsäure-pentamethylesters 148°¹⁷⁾.

IV.) Vergleich der Methyl-mellophansäure (I) mit der bei der Oxydation von Ergosterin erhaltenen Methyl-pyromellitsäure (II)

Für einen direkten Vergleich unserer Methyl-mellophansäure (I) mit der Methyl-benzol-tetracarbonsäure aus Ergosterin wurde eine Probe Ergosterin nach der Vorschrift von F. Reindel und K. Niederländer¹⁸⁾ mit Salpetersäure oxydiert. Die dabei erhaltene Säure vom Schmp. 268° zeigte, mit der oben beschriebenen Methyl-mellophansäure (I) vom Schmp. 201° gemischt, eine deutliche Erniedrigung des Schmelzpunktes. Desgleichen erwiesen sich die Tetramethylester beider Reihen (aus Ergosterin Schmp. 122°, aus Isopren-dicarbonensäure Schmp. 80°) bei der Mischprobe als verschieden. Auch ein Vergleich der Röntgenaufnahmen beider Tetramethylester ergab ihre Verschiedenheit.

Die beim oxydativen Abbau des Ergosterins erhaltene Methyl-benzol-tetracarbonsäure muß mithin als Methyl-pyromellitsäure (II) angesprochen werden.

165. Tobias Johannes Wilken Jorden und Guido Werner Perold: Bestandteile des Steinkohlenteers: Das Vorkommen von *p*-Methyl-styrol im Steinkohlenteer

[Aus dem Forschungslaboratorium der Iscor-Werke, Pretoria]

(Eingegangen am 23. Juni 1953)

In gereinigtem Leichtöl des Steinkohlenteers wurde durch Reaktion mit Diazoessigester das *p*-Methyl-styrol als 2-*p*-Tolyl-cyclopropan-carbonsäure-(1)-äthylester abgetrennt und durch Überführung dieses Esters in das *trans*-2-*p*-Tolyl-cyclopropan-carbonsäure-(1)-amid das *p*-Methyl-styrol erstmalig im Steinkohlenteer nachgewiesen.

Das Styrol ist von Berthelot schon 1867 als Bestandteil des Steinkohlenteers erkannt worden¹⁾. Obgleich wahrscheinlich auch homologe Styrole unter den Produkten der Verkokung vorkommen, konnten solche bisher noch nicht im Steinkohlenteer aufgefunden werden. Der Grund hierfür dürfte in der komplizierten Zusammensetzung der höhersiedenden Anteile des Leichtöls liegen, in denen außer viel Inden, Cumaron und Trimethylbenzolen, ein Gemisch von olefinisch-ungesättigten Verbindungen vorkommt.

Im hiesigen Institut wurden im Laufe einer eingehenden Untersuchung von Nebenprodukten bei der Verkokung Transvaalscher Steinkohle in Becker-Typ-Öfen auch die höhersiedenden Anteile des Leichtöls untersucht. Hierbei konnte erstmalig das Vorkommen des *p*-Methyl-styrols nachgewiesen werden.

Zur Vorbereitung des Leichtöls wurde, nach dem üblichen Auswaschen der Teersäuren und Teerbasen, der Neutralteil destilliert und die Fraktion 180–200°/655 Torr für die Untersuchung verwendet. Durch alkalische Verseifung wurde das [Benzonitril und

¹⁷⁾ L. Ruzicka, H. Schinz u. J. Meyer, Helv. chim. Acta 6, 1077 [1923].

¹⁸⁾ Liebigs Ann. Chem. 482, 264 [1930].

¹⁾ Berthelot, Ann. Chem. Pharm. Suppl. 5, 367 [1867]; G. Krämer u. A. Spilker, Ber. deutsch. chem. Ges. 23, 3282 [1890].