

Wegen der relativ großen Reaktionsfähigkeit des 4-Chlor-*m*-kresols konnte bei seinen Umsetzungen das Einschmelzrohr auch durch ein Glasgefäß ersetzt werden, das mit einem Quecksilberrührverschluß versehen war. Bei der Benutzung dieser Apparatur hat es sich als zweckmäßig erwiesen, das Einleiten des Borfluorids unter langsamem Rühren bei Temperaturen zwischen 70–80° vorzunehmen, und nach erfolgter Sättigung das Reaktionsgemisch 2 Stdn. auf dieser Temperatur zu halten. Beim Abkühlen kristallisierten die Reaktionsgemische der Umsetzungen mit Essig-, Propion- und *n*-Buttersäure, während bei der Umsetzung mit *n*-Capronsäure das Reaktionsgemisch eine rotbraune Flüssigkeit blieb. Bei den Umsetzungen ohne Einschmelzrohr waren die Ausbeuten etwas geringer als in der Tafel 2 angegeben. Sie betragen noch etwa 80% d.Th., außer bei der Darstellung des 4-Chlor-6-*n*-caproyl-*m*-kresols, von dem nur 31% erhalten wurden. Aber auch bei seiner Darstellung stieg die Ausbeute auf 70%, als die Dauer des Erwärmens von 2 auf 30 Stdn. verlängert wurde.

26. Egon Stahl: Über das Cham-Azulen und dessen Vorstufen, I. Mitteil.: Cham-Azulencarbonsäure aus Schafgarbe*)

[Aus dem Botanischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe]

(Eingegangen am 30. November 1953)

Das noch nicht näher charakterisierte Proazulen der Schafgarbe („M-Proazulen“) läßt sich durch alkalische Verseifung über eine Zwischenstufe in eine intensiv blaue, unbeständige Cham-Azulencarbonsäure überführen, die einen gut kristallisierenden, tiefblauen, stabilen Methylester gibt, dessen Analyse zeigte, daß dem zugrundeliegenden Cham-Azulen – in Übereinstimmung mit einer kürzlich erschienenen Arbeit von A. Meisels und A. Weizmann¹⁾ – die Formel $C_{14}H_{16}$ zukommt. Die Cham-Azulencarbonsäure geht unter den Bedingungen der Wasserdampfdestillation leicht in Cham-Azulen über.

In früheren Veröffentlichungen²⁾ wurde gezeigt, daß bei der Wasserdampfdestillation von Schafgarbe, Kamille und Absinth bei Zusatz von Alkali im Destillat kein Azulen erscheint, bei nachfolgendem Zusatz von Säure jedoch Cham-Azulen erhalten wird. Es war naheliegend, an Verseifungsvorgänge zu denken, die zu einer sauren Azulenvorstufe führen. Zur weiteren Untersuchung dieser Vorgänge wurde aus einer proazulenreichen Varietät der Schafgarbe durch Extraktion mit Chloroform ein stark proazulenhaltiger Extrakt hergestellt. Bei der Verseifung mit schwacher alkoholischer Lauge wurde die Lösung intensiv rotbraun und ein blumiger Geruch trat auf. Die zur Entfernung neutraler Stoffe mit Petroläther ausgeschüttelte wäßrig-alkoholische, rotbraune Lösung wurde bei schwachem Ansäuern (p_H 5–6) sofort blau. Aus der sauren Lösung ließ sich mit Petroläther eine tiefblaue Substanz ausschütteln, die mit Hydrogencarbonat- oder Sodalösung wieder entzogen werden konnte. Es handelt sich offenbar um eine Azulencarbonsäure, die bisher nicht

*) Hrn. Prof. Dr. K. Bodendorf bin ich zu besonderem Dank verpflichtet für wertvolle Hinweise und Ratschläge und für die Durchsicht der Arbeit.

¹⁾ J. Amer. chem. Soc. 75, 3865 [1953].

²⁾ E. Stahl, Pharmaz. Ind. 14, 262, 305 [1952]; Naturwissenschaften 39, 571 [1952].

kristallin erhalten werden konnte**). Ein unter milden Bedingungen hergestelltes Trinitrobenzolat (TNB) der Säure war dagegen einheitlich kristallisiert und schmolz bei 150–152° (Kofler).

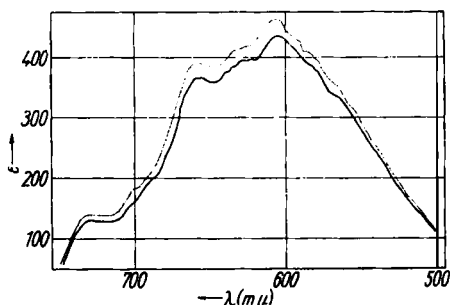
Die Azulencarbonsäure decarboxyliert schon langsam bei Zimmertemperatur, rasch dagegen bei 80–90°. Das decarboxylierte blaue Öl gab ein Trinitrobenzolat vom Schmp. 131°; eine Bestimmung des Mischschmelzpunktes mit authentischem Cham-Azulen-TNB (aus Kamille) gab keine Depression.

Durch Methylierung mit Diazomethan konnte die Cham-Azulencarbonsäure in den stabilen Ester übergeführt werden, der tief dunkelblaue Nadeln vom Schmp. 51,5–52,0° (Kofler) bildet. Das in violetten Nadeln kristallisierende TNB des Esters schmilzt bei 122°.

Die Analyse des Methylesters ergab eine gute Übereinstimmung mit der Formel $C_{16}H_{18}O_2$, nicht aber mit einer Verbindung $C_{17}H_{20}O_2$. Zwangsläufig ergibt sich hieraus, daß dem Cham-Azulen nicht die Summenformel $C_{15}H_{18}$, sondern die um eine CH_2 -Gruppe verminderte Formel $C_{14}H_{16}$ zugeschrieben werden muß³⁾. Das Mol.-Gew. der zum Cham-Azulen $C_{14}H_{16}$ führenden Carbonsäure $C_{15}H_{16}O_2$ beträgt 228,3 und stimmt mit dem durch Titration ermittelten Mol.-Gew. von 227,0 gut überein.

Die Formel $C_{14}H_{16}$ schien zunächst eine Ausnahme von der Ruzickaschen Isoprenregel zu bilden. Nach Auffindung der bisher unbekanntenen, leicht decarboxylierenden C_{15} -Carbonsäure erklärt sich diese scheinbare Abweichung zwanglos.

Nach einem Vergleich der Spektren (Abbild.) des Cham-Azulens aus Kamille und des aus Schafgarbe erhaltenen Cham-Azulencarbonsäure-methyl-esters darf auf Grund der Untersuchungen von Pl. A. Plattner und Mitarbb.⁴⁾



Absorptionsspektren von Cham-Azulen aus Kamille (.....) und Cham-Azulencarbonsäure-methylester aus Schafgarbe (—)

angenommen werden, daß die Carboxylgruppe nicht als vierter Substituent vorliegt, sondern in einer Seitengruppe (mindestens um eine CH - bzw. CH_2 -Gruppe vom Kern entfernt) steht.

** Anm. b. d. Korr.: Die Säure konnte inzwischen kristallin erhalten werden (Schmp. 86–88° unter Decarboxylierung).

³⁾ A. Meisels u. A. Weizmann¹⁾ kamen auf anderem Wege zur gleichen Cham-Azulenformel.

⁴⁾ Pl. A. Plattner, *Helv. chim. Acta* **24**, 283 E [1941]; Pl. A. Plattner, A. Fürst, A. Müller u. A. R. Sommerville, ebenda **34**, 977 [1951].

Orientierende gleichartige Versuche mit Kamillenextrakten zeigten, daß hier die Verhältnisse anders liegen. Bei dem von Wegner⁵⁾ beobachteten thermolabilen blauen „Terpenchromogen“ (aus Kamille) scheint es sich nach eigenen Versuchen um eine Azulencarbonsäure zu handeln.

Die Arbeiten an Schafgarbe und Kamille werden fortgesetzt.

Beschreibung der Versuche⁶⁾

1) Isolierung der Cham-Azulencarbonsäure: Ein aus 100 g Blütendroge unter schonenden Bedingungen hergestellter, vom Lösungsmittel befreiter Chloroformextrakt wurde mit 10 ccm 1 n alkohol. Lauge versetzt und nach kurzem Erwärmen auf 50° mit Wasser verdünnt und mit Petroläther quantitativ ausgeschüttelt. Die klar filtrierte wäßrige rotbraune Lösung gab beim Ansäuern mit der ber. Menge Phosphorsäure (p_H 4–5) eine blaue, milchige Suspension⁷⁾, die mehrmals mit Petroläther ausgeschüttelt wurde. Zur Reinigung wurde die blaue Petrolätherlösung mit wenig verd. Lauge ausgeschüttelt, dann diese blaue Lösung durch eine kurze Aluminiumoxydsäule filtriert. Nach Verwerfung des Vorlaufs wurde der weitere Durchlauf aufgefangen, angesäuert und mit Pentan ausgeschüttelt. Nach Entfernung des Lösungsmittels hinterblieb ein tief dunkelblaues Öl. Ausb. 0.1% (bezog. auf Droge). Das hieraus hergestellte Kaliumsalz kristallisierte nach Entfernung des Lösungsmittels in Form feinstrahliger, blauer Rosetten und war wie die Säure wenig stabil.

a) Titration der Säure: 22.9 mg wurden in 2 ccm neutralem Petroläther gelöst und 1.5 ccm 50-proz. neutrales Methanol zugesetzt, dann mit n_{20} Kalilauge bis kurz vor dem Neutralpunkt versetzt (der annähernde Verbrauch war in Vorversuchen ermittelt worden) und schließlich tropfenweise unter nachfolgendem kräftigem Durchschütteln zu Ende titriert (Petrolätherphase farblos, wäßrige Phase blau). Verbrauch: 1.99 ccm n_{20} KOH.

$C_{15}H_{16}O_2$ Äquiv.-Gew. ber. 228.3, gef. 227.0

b) Trinitrobenzolat der Säure: 13 mg der Säure wurden in eine auf 60° erwärmte Lösung von 13 mg 1.3.5-Trinitrobenzol in 0.5 ccm absol. Alkohol gebracht und sofort gekühlt. Der Schmelzpunkt der bei 20°/15 Torr getrockneten dunkelvioletten, feinen Nadeln lag bei 150–152° (Kofler). Die nachfolgend durchgeführte Umkristallisation ergab bereits eine Erniedrigung des Schmelzpunkts (Decarboxylierung).

2) Decarboxylierung der Carbonsäure zum Cham-Azulen: 12.2 mg Säure wurden in ein Glasrohr (100 × 2 mm) gebracht und auf 10⁻⁴ Torr evakuiert, sodann das Glasrohr am verjüngten Teil abgeschmolzen und 15 Min. im Thermostaten auf 90° erwärmt. In den ersten 10 Min. konnte eine lebhafte Gasentwicklung beobachtet werden. Das Rohr wurde nach dem Abkühlen vorsichtig unter Quecksilber geöffnet. Das Quecksilber stieg etwa zu $\frac{2}{3}$ auf (Vergleichsrohr füllte sich ganz). Mit einer entsprechend geformten Pipette wurde (immer noch unter Quecksilber) ein Tropfen 40-proz. Lauge im Rohr aufsteigen gelassen; das Gasvolumen verringerte sich auf nahezu Null. Die CO₂-Ausbeute betrug 0.95 ccm (80% der ber. Menge).

Das von Langeresten befreite Öl ergab ein bei 130–131° schmelzendes (Kofler) Trinitrobenzolat (nach mehrmaliger Umkristallisation), der Mischschmelzpunkt mit authentischem Cham-Azulen-TNB (aus Kamille) ergab keine Erniedrigung.

3) Methyl ester der Cham-Azulencarbonsäure: 58 mg der in Petroläther (Sdp. 40–45°) gelösten Säure wurden bei 0° mit in Petroläther gelöstem Diazomethan ver-

⁵⁾ E. Wegner, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 288, 127 [1950].

⁶⁾ Für diese Versuche wurde eine auf Proazulen-Reichtum hochgezüchtete Schafgarbe (Stamm H) verwendet. Die Handelsdrogen enthalten in 90% aller untersuchten Fälle kein Proazulen. Die Azulenausbeute der verwendeten Droge liegt fünfmal höher als bei Kamille.

⁷⁾ Es ist bemerkenswert, daß auch bei Zusatz von konz. Lauge eine Blaufärbung auftritt.

setzt. Nach Reinigung über eine kurze Aluminiumoxydsäule und Entfernung des Petroläthers kristallisierte der Ester aus. Nach Umkristallisation aus Methanol wurden tiefdunkelblaue, flache Nadeln erhalten. Schmp. 51.5–52° (Kofler), Ausb. 35 mg.

Der i. Hochvak. bei Zimmertemperatur getrocknete Ester gab folgende Analysenwerte (die Analysen wurden von A. Bernhardt, Mikroanalytisches Labor im Max-Planck-Institut Mühlheim (Ruhr), durchgeführt):

	Berechnet für		1. Schmp. 50–51°	Gefunden*)	
	C ₁₇ H ₂₀ O ₂	C ₁₆ H ₁₈ O ₂		2. 51.5–52°	3. 51.5–52°
C	79.66	79.30	79.87	79.41	79.45
H	7.86	7.49	7.40	7.58	7.57
O	12.48	13.21	12.77	13.26	13.32

*) Die analysierten Substanzen wurden aus getrennten Ansätzen gewonnen.

Ein in üblicher Weise hergestelltes TNB des Esters schmolz nach mehrmaliger Umkristallisation bei 122°. Weiteres Umkristallisieren führte zu keiner Erhöhung.

Die Spektren (s. d. Abbild.) im sichtbaren Bereich wurden mit einem Unicam-Quarz-Spektralphotometer SP 500 aufgenommen; Küvettenschichtdicke 1.00 cm, Konzentration des Cham-Azulencarbonsäure-methylesters: 0.00247 Mol/l, des Cham-Azulens (aus Kamille isoliert) 0.00218 Mol/l, Lösungsmittel Hexan: Benzol 1:1. Abstand der Meßpunkte zwischen 1 und 5 m μ .

Hrn. Prof. Dr. R. Criegee danke ich für die Genehmigung zur Benutzung des Photometers, Hrn. Dipl. Chem. G. Laber für die Durchführung der Messungen.

27. Hermann Stetter und Karl Heinz Steinacker: Über Verbindungen mit Urotropin-Struktur, V. Mittel.*): Über die Maskierung von Carboxygruppen durch Orthoesterbildung mit *cis*-Phloroglucit

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 30. November 1953)

Durch Orthoesterbildung mit *cis*-Phloroglucit können Carboxygruppen vorübergehend gegen den Angriff von metallorganischen Verbindungen geschützt werden. Am Beispiel eines Halb-Orthoesters der Bernsteinsäure wird die präparative Bedeutung dieser Maskierung gezeigt.

In der letzten Mitteilung dieser Reihe konnte gezeigt werden, daß das Ringsystem des 2.4.10-Trioxa-adamantans mit magnesiumorganischen und lithiumorganischen Verbindungen nicht reagiert. Bei der Einwirkung dieser metallorganischen Verbindungen erhält man zwar einen Niederschlag, bei dem es sich wahrscheinlich um Additionsverbindungen der metallorganischen Verbindungen an das Ringsystem handelt, die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches liefert aber die cyclischen Orthoester unverändert zurück. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß dieses Verhalten der cyclischen Orthoester des Phloroglucits dazu dienen kann, Carboxygruppen durch Orthoesterbildung mit *cis*-Phloroglucit vorübergehend gegen die Einwirkung metallorganischer

*) IV. Mittel.: H. Stetter u. K. H. Steinacker, Chem. Ber. 86, 790 [1953].