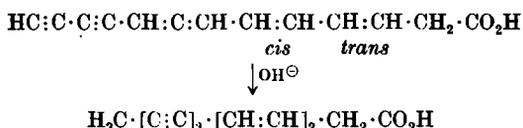


### 111. Ferdinand Bohlmann und Heinz Günter Viehe: Polyacetylenverbindungen, V. Mittel.\*): Synthese des Isomycomycins und ähnlicher Triacetylenverbindungen

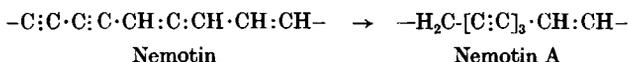
[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig]  
(Eingegangen am 10. März 1954)

Das von W. D. Celmer und I. A. Solomons beschriebene antibiotisch wirksame Alkali-Isomerisierungsprodukt des „Mycomycin“ wurde synthetisch aufgebaut. Der Methylester stimmt in allen Eigenschaften mit dem aus natürlichem Material erhaltenen „Isomycomycin-methylester“ überein. Ferner wurden einige weitere Tri-ine dargestellt, die in naher Beziehung zu natürlich vorkommenden Polyinen stehen.

In jüngster Zeit sind mehrere Naturstoffe mit Polyacetylenstruktur aufgefunden und teilweise in ihrer Konstitution aufgeklärt worden<sup>1)</sup>. Neben mehreren derartigen Substanzen, die von N. A. Sörensen und Mitarbb.<sup>2)</sup> aus verschiedenen Korbblütlern gewonnen wurden, konnten auch einige antibiotisch wirksame Verbindungen aus Pilz- und Bakterienkulturen isoliert werden, deren Polyin-Struktur sichergestellt ist. Von M. Anchel<sup>3)</sup> wurden einige Polyine aus verschiedenen Basidiomyceten untersucht, unter anderem auch eine Verbindung, die nach Behandlung mit Alkali eine tiefgreifende Veränderung des Absorptionsspektrums zeigt, ähnlich wie sie auch von W. D. Celmer und I. A. Solomons<sup>4)</sup> bei dem aus der Kulturflüssigkeit von *Nocardia acidophilus* isolierten Antibiotikum „Mycomycin“ beobachtet wurde. Im letzten Falle konnte inzwischen eindeutig sichergestellt werden, daß es sich hierbei um eine Umlagerung einer Allenbindung in eine Acetylenbindung handelt:



Es ist daher naheliegend, anzunehmen, daß bei dem von M. Anchel<sup>3)</sup> untersuchten „Nemotin“ eine ähnliche Umlagerung vor sich geht, was mit den spektralen Daten in guter Übereinstimmung stehen würde, wenn man annimmt, daß hier eine C=C-Bindung weniger im Molekül enthalten ist:



Für die Synthese von derartigen Polyinen, wie Isomycomycin und dem Nemotin A ähnlichen Substanzen, kam in erster Linie die oxydative Verknüpfung

\*) IV. Mittel.: F. Bohlmann, Chem. Ber. 86, 657 [1953].

1) F. Bohlmann, Angew. Chem. 65, 385 [1953].

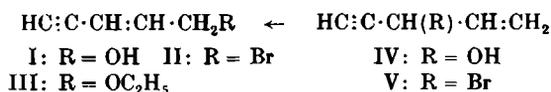
2) Acta chem. scand. 4, 850, 1080, 1567, 1575 [1950]; 6, 602, 883 [1952].

3) J. Amer. chem. Soc. 74, 1588 [1952].

4) J. Amer. chem. Soc. 74, 1870, 2245, 3838 [1952]; 75, 1372, 3430 [1953].

geeigneter Acetylenverbindungen in Frage, etwa nach dem Schema:  $C_5 + C_8$  (bzw.  $C_8$ )  $\rightarrow$   $C_{13}$  (bzw.  $C_{11}$ ), wobei die  $C_5$ -Komponente nur Methyl-diacetylen sein kann. Dabei mußte natürlich mit jeweils drei verschiedenen Reaktionsprodukten gerechnet werden. Um die günstigsten Reaktionsbedingungen zu ermitteln, wurde zunächst Methyl-diacetylen mit verschiedenen Derivaten des Penten-(2)-ins-(4) oxydativ verknüpft.

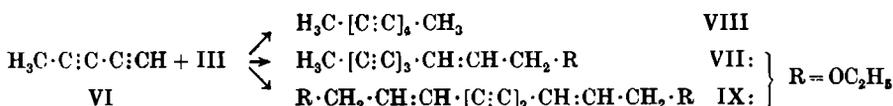
Der Penten-(2)-in-(4)-ol-(1)-äthyläther (III) entsteht durch Alkohololyse des entsprechenden Bromids (II), das man in guter Ausbeute durch Umsetzung



des Penten-(2)-in-(4)-ols-(1) (I) mit Phosphortribromid erhält.

Bei der Umsetzung von Penten-(1)-in-(4)-ol-(3) (IV) mit Phosphortribromid entsteht ein Gemisch der beiden isomeren Bromide II und V. Obwohl der sek. Alkohol IV in guter Ausbeute aus Acrolein durch Kondensation mit Lithium-acetylid erhalten werden kann, ist die etwas umständlichere Darstellung von I nach I. Heilbron und Mitarbb.<sup>5)</sup> aus Epichlorhydrin vorzuziehen, da sie nur den primären Alkohol I liefert und so die nicht ganz leichte Auftrennung der isomeren Bromide überflüssig macht.

Die Umsetzung des Äthers III mit Methyl-diacetylen und Sauerstoff i. Ggw. von Kupfer(I)-chlorid und Ammoniumchlorid gibt neben dem Diäther IX und Dimethyl-tetraacetylen (VIII) den Tri-in-en-äther VII:



Die Verbindungen lassen sich chromatographisch trennen. Der Äther VII schmilzt bei 9,5–10°, der Diäther IX schon bei –7°. Das Spektrum des Äthers VII zeigt große Ähnlichkeit mit dem des von N. A. Sørensen und Mitarbb.<sup>6)</sup> aus *Artemisia vulgaris* isolierten Ketons und dem des Nemotins A<sup>3)</sup> (vergl. die Tafel), so daß die aus den Spektren für die Konstitution dieser Verbindungen gezogenen Schlußfolgerungen eine weitere Stütze gefunden haben.

Die Einführung einer Carboxygruppe oder Estergruppe in das Molekül VII geschieht am besten über das Nitril X.

Dieses wurde jedoch bei der Umsetzung des Bromids II mit Natriumcyanid in Alkohol nicht erhalten, da infolge der Alkalität des Cyanids eine Umlagerung in ein Allen stattfindet, was in ähnlichen Fällen wiederholt beobachtet wurde<sup>7)</sup>. Führt man die Nitrilgruppe durch Umsetzung des Bromids mit Kupfer(I)-cyanid in Xylol ein, so ist die Ausbeute an Nitril gering und zudem ist die Trennung von Reaktionsprodukt und Lösungsmittel nicht leicht.

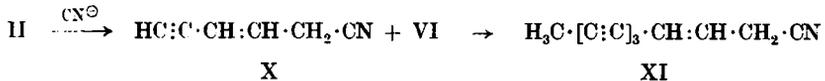
Glatzer ist der Reaktionsverlauf bei der Umsetzung des Bromids II bei  $p_{\text{H}}$  3–5 mit Natriumcyanid, wobei das Nitril X in etwa 50-proz. Ausbeute erhalten wird.

<sup>5)</sup> L. Haynes, I. Heilbron, E. R. H. Jones, J. chem. Soc. [London] 1947, 1583.

<sup>6)</sup> Acta chem. scand. 4, 1667 [1950].

<sup>7)</sup> W. D. Celmer u. I. A. Solomons, J. Amer. chem. Soc. 75, 3430 [1953].

Als Katalysator ist Kupferpulver geeignet; das sonst übliche Kupfer(I)-chlorid ist wegen der Gefahr einer Dimerisierung der Acetylenverbindung nicht brauchbar.

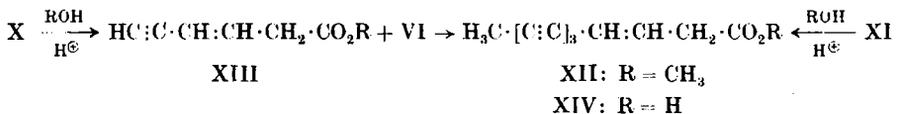


Die Zusammenoxydation von X mit Methyl-diacetylen (VI) liefert das C<sub>11</sub>-Nitril XI neben dem nicht näher untersuchten Dinitril und Dimethyl-tetraacetylen.

Die chromatographische Abtrennung dieser Verbindungen an dem üblichen Aluminiumoxyd nach Brockmann ist nicht möglich, da das Nitril mit diesem alkalisch reagierenden Präparat sofort reagiert und nicht unverändert eluiert werden kann. Die Trennung gelingt dagegen gut an saurem Aluminiumoxyd von Woelm mit der Aktivitätsstufe II.

Das erhaltene Nitril XI schmilzt nach Umkristallisieren aus Petroläther/Äther bei 92° und zeigt ein sehr ähnliches Spektrum wie der Äther VII (vergl. die Tafel). Es gibt mit Alkali eine intensive Violett-färbung, die beim Ansäuern wieder verschwindet; das Spektrum ist dann ins Langwellige verschoben. Diese Reaktion, die bei mehreren in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen in ähnlicher Weise beobachtet wurde, soll noch genauer untersucht werden; die entsprechenden Ester geben keine derartig typischen Färbungen.

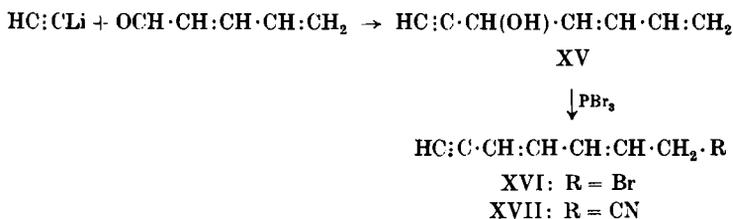
Um das niedere Homologe des Isomycomycins zu erhalten, kann man das Nitril XI durch saure Alkohololyse in den entsprechenden Ester XII umwandeln, oder man verknüpft den Ester XIII, den man wiederum durch saure Alkohololyse des Nitrils X darstellen kann, oxydativ mit Methyl-diacetylen:



Der Ester XII schmilzt bereits bei 35° und zeigt ebenfalls ein sehr ähnliches Spektrum wie die übrigen Tri-in-ene (vergl. die Tafel). Da dieser Ester keine Violett-färbung mit Alkali gibt, ist er von dem Nitril XI leicht zu unterscheiden, so daß man sich von der Vollständigkeit der Veresterung sofort überzeugen kann. Die Verseifung von XII zur freien Säure XIV läßt sich am besten in wäßrig-alkoholischer Kalilauge bei Zimmertemperatur durchführen. Die Säure schmilzt unter Zersetzung bei 165°. Das Spektrum ist gegenüber dem des Esters etwas ins Langwellige verschoben; bei Veresterung mit Diazomethan wird der Ester XII zurückerhalten, so daß eine Umlagerung ausgeschlossen werden kann (vergl. die Tafel). Es wäre zu prüfen, ob diese Säure evtl. mit dem Nematol A identisch ist; die UV-Maxima sind sehr ähnlich.

Die folgerichtige Übertragung der aus den oben geschilderten Experimenten gewonnenen Erfahrungen auf eine Synthese des Isomycomycins erfordert zu-

nächst die Darstellung des Nitrils XVII. Die Verbindung konnte auf folgendem Wege erhalten werden:

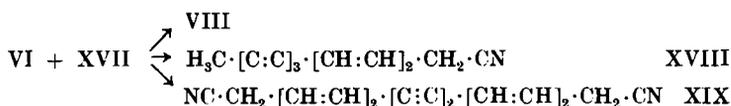


Durch Kondensation von Lithium-acetylid mit Pentadienal, das aus Dihydropyran relativ leicht zugänglich ist<sup>8)</sup>, wurde das Carbinol XV dargestellt, das als  $\alpha$ -Naphthylurethan charakterisiert werden konnte. Dieser Alkohol wandelte sich bei der Umsetzung mit Phosphortribromid i. Ggw. von etwas Pyridin unter Allylumlagerung praktisch vollständig in das sehr labile Bromid XVI um. Das UV-Spektrum zeigt ein Maximum bei 272 m $\mu$ , während bei ca. 230 m $\mu$ , wo das Maximum für das evtl. auch zu erwartende sek. Bromid zu suchen wäre, ein Minimum liegt.

Die Überführung in das Nitril XVII gelingt nach der gleichen Methode wie oben durch Umsetzung des Bromids mit Natriumcyanid bei  $p_{\text{H}}$  3–5. Allerdings ist das entstehende Nitril XVII sehr labil und kann nur bei bestem Vakuum destilliert werden. Das UV-Maximum ist gegenüber dem des Bromids um 14 m $\mu$  ins Kurzwellige verschoben.

Beim Versuch, dieses Nitril durch saure Alkohololyse in den entsprechenden Ester umzuwandeln, wurde erstmals auch im sauren Medium eine Umlagerung beobachtet. Die Untersuchung dieser Reaktion ist noch nicht abgeschlossen, die nach der Verseifung des erhaltenen Esters entstehende krist. Säure zeigt ein Maximum bei 285 m $\mu$ , also 27 m $\mu$  langwelliger als das Nitril XVII.

Es wurde daher gleich das Nitril XVIII durch Zusammenoxydation von XVII mit Methyl-diacetylen dargestellt:



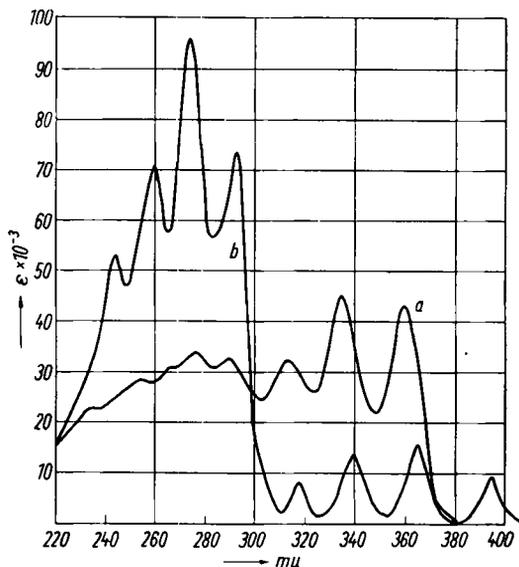
Das Nitril XVIII, das neben dem Dinitril XIX und Dimethyl-tetraacetylen erhalten wurde, ließ sich durch Chromatographie an saurem Aluminiumoxyd rein abtrennen. Es schmilzt bei 133° unter Zersetzung und zeigt ein UV-Spektrum, das praktisch mit dem des Isomycomycin-methylesters identisch ist (vergl. die Tafel). Mit Alkali gibt diese Verbindung eine Blaufärbung.

Das Dinitril XIX schmilzt unter Zersetzung bei 175° und zeigt ein für derartige Übergangsglieder von Polyinen zu Polyenen charakteristisches Spektrum (vergl. Abbild. 1)<sup>9)</sup>. Die Maxima liegen etwas langwelliger als bei früher

<sup>8)</sup> G. Woods u. H. Sanders, J. Amer. chem. Soc. 68, 2483 [1946].

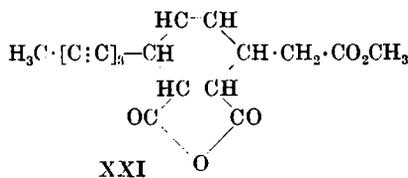
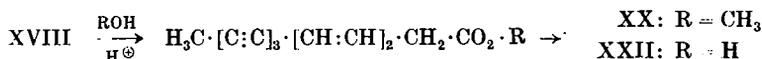
<sup>9)</sup> F. Bohlmann, Chem. Ber. 84, 545 [1951].

beschriebenen Verbindungen<sup>9)</sup>; bei diesen Beispielen tritt durch sterische Hinderung, hervorgerufen durch seitenständige Methylgruppen, ebenfalls eine Erniedrigung der Extinktionen auf.



Abbild. 1. UV-Spektren. a = 1.14-Dicyan-tetradeca-tetraen-(2.4.10.12)-diin-(6.8) (XIX)  
b = Tetradeca-dien-(2.12)-tetraen-(4.6.8.10) (XXVII)

Das Nitril XVIII läßt sich durch saure Alkohololyse in den Isomycomycin-methylester (XX) überführen:

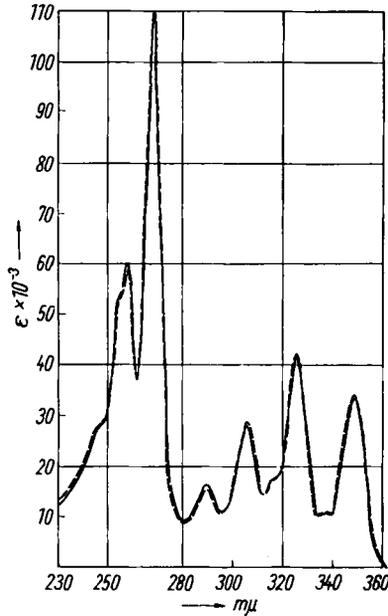


Der Vergleich mit einem von W. D. Celmer<sup>10)</sup> freundlicherweise zur Verfügung gestellten Präparat aus natürlichem Mycomycin zeigt in allen Eigenschaften volle Übereinstimmung: Schmelzpunkt und Misch-Schmp. sind gleich, ebenso die UV- und UR-Spektren<sup>11)</sup> (vergl. Abbild. 2 und 3). Zur weiteren

<sup>10)</sup> Herrn Dr. W. D. Celmer, Chaz. Pfizer, Brooklyn, USA, sei auch an dieser Stelle vielmals gedankt.

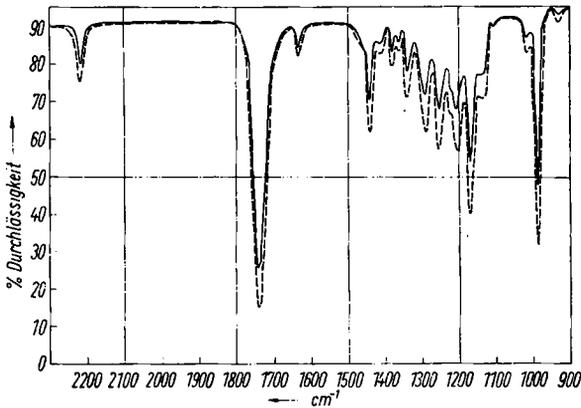
<sup>11)</sup> Das UR-Spektrum wurde freundlicherweise von Hrn. Prof. Dr. H. Luther, TH. Braunschweig, aufgenommen.

Charakterisierung dieses Esters wurde noch das von W. D. Celmer und I. A. Solomons<sup>4)</sup> dargestellte Maleinsäure-anhydrid-Addukt (XXI) herangezogen,



Abbild. 2. UV-Spektren. — = synthet. Isomycomycin-methylester in Äther, A - - - = natürl. Isomycomycin-methylester in Äther

Auch dieses stimmt völlig überein mit den angegebenen Daten. Durch Verseifung des Esters wurde schließlich auch noch das freie Isomycomycin (XXII)



Abbild. 3. UR-Spektren. — = natürl. Isomycomycin-methylester in Kohlenstoff-tetrachlorid, - - - = synthet. Isomycomycin-methylester in Kohlenstofftetrachlorid

dargestellt. Es zeigt den angegebenen Zersetzungspunkt sowie das charakteristische UV-Spektrum (vergl. die Tafel S. 718).

Absorptionsmaxima ( $\lambda_{\max}$  in  $m\mu^{***}$ )

	1. Bandengruppe		2. Bandengruppe			
Trien-ene						
Artemisia-Keton .....	231	242.5	257.5	272.5	289	308.1 328.6
Nemotin A .....	231	242	257.8	272	289	307 328
$H_3C \cdot [C:C]_3 \cdot CH:CH \cdot CH_2 \cdot OR$ (VII) ....	230.5	241.5	258	272.5	289	308 329.5
$H_3C \cdot [C:C]_3 \cdot CH:CH \cdot CH_2 \cdot CN$ (XI) .....	229	239.5	258	272.5	289	308 329.5
$H_3C \cdot [C:C]_3 \cdot CH:CH \cdot CH_2 \cdot CO_2R$ (XII) ..	230	241	257.8	272.5	289	308 329.5
$H_3C \cdot [C:C]_3 \cdot CH:CH \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ (XIV) .	233.5	243.5	257	273	290	309 330
$H_3C \cdot CH:CH \cdot [C:C]_3 \cdot CH_2 \cdot CO_2R$ (XXVI)	230.5	241.5	258	273	289.5	308 329.5
$H_3C \cdot CH:CH \cdot [C:C]_3 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ (XXIX)	232.5	243.5	258.5	274	290.5	309.5 331
Triin-diene						
Isomycomycin-methylester natürl.**)	246	257.5	267	287.5	305.5	324 347 *)
„ „ natürl. ...	246	258	268	288.5	305.5	325.5 348.3 *)
„ „ synthet. .	246	258	268	288.5	305.5	325.5 348.3 *)
„ „ saure natürl. :	246	257.5	267	287	305.5	324 347 *)
„ „ synthet. .	246	258.5	268.5	287.8	305.5	325 348.3 *)
„ „ nitril ....	246	256.3	266.5	287.3	304.5	324.5 347.5 *)

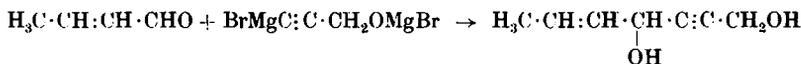
\*) Lösungsmittel Äther.

\*\*) Angegebene Werte<sup>4)</sup>.\*\*\*) Die Werte, die in unserem Beckman-Spektrophotometer gemessen wurden, weichen an einigen Stellen immer in der gleichen Richtung um etwa 1  $m\mu$  von den angegebenen Werten ab<sup>4,2)</sup>; offenbar handelt es sich hier um einen Apparat-Fehler.

Im Hinblick auf die Synthese des von N. A. Sørensen und Mitarbb.<sup>6)</sup> isolierten Ketons aus *Artemisia vulgaris* schien neben dem Ester XII auch der isomere Ester XXVI von Interesse.

Für die Synthese wurde das schon von E. R. H. Jones und Mitarbb.<sup>12)</sup> in einer Notiz erwähnte Propenyl-diacetylen (XXIII) benötigt.

Die Darstellung dieses Kohlenwasserstoffs gelingt auf folgendem Wege:

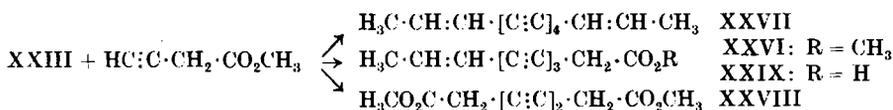


XXIV



XXIII

XXV



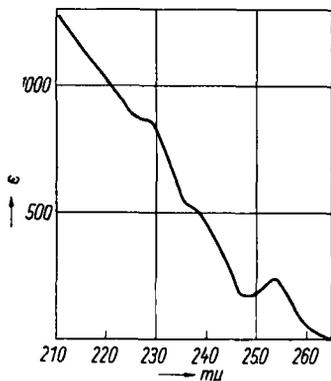
Crotonaldehyd wird in Tetrahydrofuran-Lösung mit der Grignard-Verbindung aus Propargylalkohol zum Diol XXIV umgesetzt. Die Reaktion mit Thionylchlorid gibt das Dichlorid XXV, aus dem mit Natriumamid in flüss.

<sup>12)</sup> Nature [London] 168, 900 [1951].

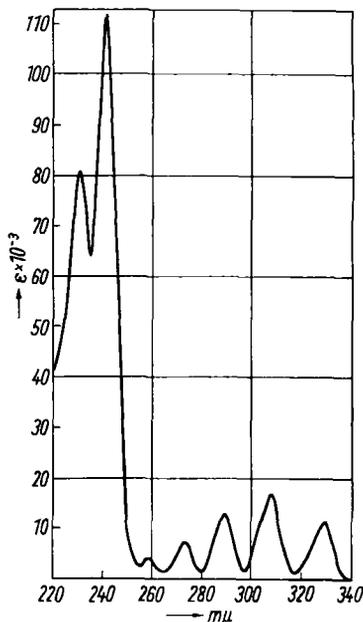
Ammoniak das Hepten-(2)-diin-(4.6) (XXIII) dargestellt wird. Dieser sehr labile Kohlenwasserstoff wird zweckmäßig in Lösung weiterverarbeitet. Das UV-Spektrum stimmt mit dem von E. R. H. Jones<sup>12)</sup> angegebenen gut überein.

Die oxydative Verknüpfung des Kohlenwasserstoffs XXIII mit Butin-(3)-säure-(1)-methylester<sup>13)</sup> gibt neben dem Kohlenwasserstoff XXVII und dem Dicarbonsäureester XXVIII den gesuchten Ester XXVI. Die Trennung des Gemisches mußte wiederum an saurem Aluminiumoxyd durchgeführt werden.

Das Tetraacetylendiin XXVII zeigt das für derartige Verbindungen charakteristische Spektrum (vergl.<sup>12, 14)</sup>) (Abbild. 1). Der Diester XXVIII, der auch schon von N. A. Sörensen<sup>13)</sup> als Nebenprodukt bei der Synthese eines Dihydro-matricaria-esters dargestellt wurde, zeigt eine ungewöhnlich große Lichtempfindlichkeit; in kurzer Zeit färben sich die farblosen Nadeln rosa, in der Geschwindigkeit vergleichbar mit der Reaktion bei der Diacetylen-dicarbonsäure<sup>1)</sup>. Auch das UV-Spektrum ist anomal, die für Diacetylenverbindungen charakteristischen Maxima sind zwar zu erkennen, doch ist nur ein Maximum deutlich ausgeprägt (vergl. Abb. 4). Offenbar haben die nicht in Konjugation zur Diacetylengruppierung stehenden Estergruppen einen deutlichen Einfluß auf das  $\pi$ -Elektronensystem.



Abbild. 4. UV-Spektrum. 1,6-Dicarbomethoxyhexadiin (XXVIII)



Abbild. 5. UV-Spektrum. 1-Carbomethoxydeca-triin-(2.4.6)-en-(8) (XXVI)

Der Ester XXVI wurde in Form von farblosen Nadeln vom Schmp. 62° erhalten. Auch hier ist das UV-Spektrum sehr ähnlich wie bei den anderen Triin-enen (vergl. Abbild. 5 und die Tafel). Die vorsichtige Verseifung mit wässrig-methanolischer Kalilauge gibt die entsprechende freie Säure XXIX, deren UV-Maxima wie bei XIV und XXII teilweise etwas ins Langwellige verschoben sind, wenn man sie mit denen der zugehörigen Ester vergleicht

<sup>13)</sup> Acta chem. scand. **6**, 893 [1952].

<sup>14)</sup> F. Bohlmann, Chem. Ber. **84**, 785 [1951].

(vergl. die Tafel). Die Veresterung mit Diazomethan liefert aber den Ausgangsester zurück, so daß auch hier eine Umlagerung ausgeschlossen werden kann.

Die Säuren XIV und XXIX sollen jetzt über die Säurechloride in die entsprechenden Methylketone übergeführt werden, um prüfen zu können, ob dem von N. A. Sørensen<sup>6)</sup> isolierten Keton die Struktur XXX oder XXXI zukommt. Es muß allerdings noch untersucht werden, welche Struktur die Doppelbindung besitzt; in ähnlichen Fällen ist früher schon *cis*-Struktur festgestellt worden<sup>2)</sup>:



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit. Hrn. Prof. Dr. Dr. W. Reppe, BASF Ludwigshafen, danken wir für die Überlassung verschiedener Chemikalien.

### Beschreibung der Versuche

Die Spektren wurden im Beckman-Spektrophotometer, Modell DU, gemessen; wenn nichts anderes angegeben, wurde Methanol als Lösungsmittel verwandt. Die Schmelzpunkte wurden auf der Kofler-Bank bestimmt. Die Analysen hat Dr. Ing. A. Schoeller, Kronach, ausgeführt.

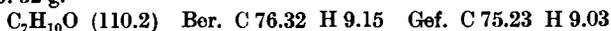
Penten-(1)-in-(4)-ol-(3) (IV): Die Darstellung wurde gegenüber dem Verfahren von E. R. H. Jones und Mitarbb.<sup>15)</sup> abgeändert: Zu einer Lösung von Lithium-acetylid (aus 12 g Lithium) in 1 l flüss. Ammoniak ließ man unter Rühren und gleichzeitigem Einblasen von Stickstoff und Acetylen 80 ccm absol. Äther eintropfen. (Der Stickstoffstrom verhindert die zur Polymerisation führende Reaktion des Acroleins mit gasförmigem Ammoniak.) Nach 1 Stde. wurde mit Ammoniumchlorid zersetzt. Nach Verdampfen des Ammoniaks wurde der Salzbrei mehrfach mit Äther ausgezogen und der Eindampfrückstand i. Vak. destilliert: Sdp.<sub>12</sub> 39°; Ausb. 57 g (58% d. Th.).

Bromierung mit Phosphortribromid: 44 g Penten-(1)-in-(4)-ol-(3) wurden in 170 ccm absol. Äther und 4.3 g Pyridin in 15 Min. unter Eiskühlung und Rühren mit 76.7 g Phosphortribromid in 55 ccm Äther versetzt. Anschließend wurde 20 Min. auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Erkalten mit Eis zersetzt. Die Ätherschicht wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Sdp.<sub>15</sub> 40–56°; Ausb. 56 g (73% d. Th.).  $\lambda_{\text{max}} = 234 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 9600$ ) entspr. einem Gehalt von ca. 65% 1-Brom-penten-(2)-in-(4) (II).

Penten-(2)-in-(4)-ol-(1) (I) wurde nach der Vorschrift von E. R. H. Jones und Mitarbb.<sup>3)</sup> dargestellt. Ausb. 40% d. Theorie.

1-Brom-penten-(2)-in-(4) (II): 30 g Penten-(2)-in-(4)-ol-(1) wurden in 100 ccm absol. Äther mit 15 ccm Phosphortribromid in 40 ccm Äther umgesetzt. Zur Beendigung der Reaktion wurde 1 Stde. gekocht. Dann wurde wie oben aufgearbeitet und i. Vak. destilliert. Sdp.<sub>38–40</sub> 62–65°; Ausb. 40 g (75% d. Th.).  $\lambda_{\text{max}} = 234 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 14000$ ).

Penten-(2)-in-(4)-ol-(1)-äthyläther (III): 92 g 1-Brom-penten-(2)-in-(4) wurden in 250 ccm Alkohol 24 Stdn. gekocht. Nach Verdampfen des Alkohols wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Sdp.<sub>13</sub> 40 bis 44°; Ausb. 32 g.



Die Substanz enthält noch Spuren Bromid.

<sup>15)</sup> J. chem. Soc. [London] 1945, 77.

Oxydative Kupplung des Penten-in-ol-äthers mit Methyl-diacetylen: 60 g Kupfer(I)-chlorid und 180 g Ammoniumchlorid wurden in 400 ccm Wasser und 3 ccm Salzsäure mit 10 g Äther III und 14 g Methyl-diacetylen<sup>1a)</sup> 5 Stdn. mit Sauerstoff geschüttelt. Dann wurde mit Äther ausgezogen, neutralgewaschen, getrocknet und eingedampft. Dabei kristallisierte die Hauptmenge Dimethyl-tetraacetylen bereits aus ( $\lambda_{\max} = 222$  u.  $233 \text{ m}\mu$ ). Der ölige Anteil wurde in Benzol/Petroläther (1:3) gelöst und an Aluminiumoxyd (Brockmann) chromatographiert. Zuerst wurde mit Petroläther noch etwas Dimethyl-tetraacetylen eluiert und dann mit Benzolzusatz der Monoäther VII. Dieser Äther wurde im Kugelrohr destilliert;  $\text{Sdp}_{0.001} 50-60^\circ$  (Luftbadtemp.). Weiße Kristalle vom Schmp.  $9.5-10^\circ$ ; Ausb. 2,1 g.  $\lambda_{\max} = 230.5; 241.5; 258; 272.5; 289; 308; 329.5 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 60600, 97000, 3000, 5900, 11900, 15200, 10300$ ).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}$  (172.2) Ber. C 83.68 H 7.02 Gef. C 83.71 H 7.01

Mit Petroläther/Methanol (50:1) wurde der Diäther IX eluiert. Nach abermaliger Chromatographie wurde im Kugelrohr destilliert;  $\text{Sdp}_{0.001} 100^\circ$  (Badtemp.), Schmp.  $-7^\circ$ .

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$  (218.3) Ber. C 76.83 H 8.29 Gef. C 77.05 H 8.31

$\lambda_{\max} = 231; 237; 247; 262.5; 276.5; 293.5; 313 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 29000, 30000, 22400, 7500, 15800, 24000, 19900$ ).

1-Cyan-penten-(2)-in-(4) (X): 1) 50 g 1-Brom-penten-(2)-in-(4), 50 g Kupfer(I)-cyanid, 50 g Seesand und 0.6 g Natriumjodid wurden in 80 ccm Xylol unter guter Rührung 2 Stdn. gekocht. Danach war kein organisch gebundenes Brom mehr nachzuweisen. Es wurde mit Äther ausgezogen und mit Kolonne i. Vak. eingengt. Das Nitril konnte nicht vollständig von Xylol getrennt werden; für die weiteren Umsetzungen ist dieses ohne Belang. Ausb. ca. 20% d. Theorie.

2) 56.5 g Bromid II wurden mit 4 g Kupferpulver in 20 ccm Wasser suspendiert und mit Salzsäure auf  $p_{\text{H}}$  1 gebracht. Bei  $60-70^\circ$  ließ man innerhalb von 45 Min. 20 g Natriumcyanid in 30 ccm Wasser zutropfen, wobei der  $p_{\text{H}}$ -Wert zwischen 3 und 5 gehalten wurde. Nach Isolierung mit Äther wurde i. Vak. destilliert.  $\text{Sdp}_{0.003} 35^\circ$ ; Ausb. 16.3 g (47% d. Th.).  $\lambda_{\max} = 221 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 10200$ ).

1-Cyan-deca-triin-(4.6.8)-en-(2) (XI): Zu einer Lösung von 25 g Kupfer(I)-chlorid und 75 g Ammoniumchlorid in 135 ccm Wasser und 1 ccm Salzsäure wurden 3 g Pentenin-cyanid (X) und 5 g Methyl-diacetylen in 20 ccm Alkohol gegeben und 4 Stdn. mit Sauerstoff geschüttelt. Dann wurde mit Äther isoliert. Der Eindampfrückstand in 20 ccm Methanol aufgenommen, wobei das Dimethyl-tetraacetylen ungelöst blieb. Die Methanollösung wurde eingedampft, der Rückstand in Benzol/Petroläther gelöst und an Aluminiumoxyd (sauer, Woelm, Akt. Stufe II) chromatographiert. Mit Petroläther konnte noch etwas Dimethyl-tetraacetylen eluiert werden, dann mit Benzol/Petroläther 1:1 das Cyanid XI. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde aus Äther/Petroläther umkristallisiert: farblose Kristalle, Schmp.  $92^\circ$ ; Ausb. 20%.  $\lambda_{\max} = 229; 239.5; 258; 272.5; 289; 308; 329.5 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 63400, 107000, 2200, 5000, 9750, 12700, 8900$ ).

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}$  (153.2) Ber. C 86.24 H 4.61 Gef. C 86.09 H 4.83

Mit Alkali entstand eine violette Färbung, das Spektrum zeigte Max. bei 248; 265; 296; 316; 337.5; 475  $\text{m}\mu$ .

Hexen-(3)-in-(5)-säure-(1)-methylester (XIII): 18.5 g Pentenin-cyanid X wurden in 60 ccm Methanol und 6 ccm Wasser mit Chlorwasserstoff gesättigt; die Temp. stieg dabei bis zum Siedepunkt des Methanols. Nach Abklingen der Reaktion wurde noch 15 Min. stehengelassen, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert.  $\text{Sdp}_{0.7} 40-45^\circ$ ; Ausb. 16 g (64% d. Th.).

1-Carbomethoxy-deca-triin-(4.6.8)-en-(2) (XII): 1) Zu einer Lösung von 12 g Kupfer(I)-chlorid und 36 g Ammoniumchlorid in 180 ccm Wasser und 1.5 g Salzsäure wurden 5 g Hexeninsäure-methylester XIII und 5 g Methyl-diacetylen in 150 ccm Alkohol gegeben und 4 Stdn. mit Sauerstoff geschüttelt. Es wurde wie oben aufgearbeitet und an Aluminiumoxyd von Woelm (sauer, Akt. Stufe II) chromatographiert. Mit Benzol/

<sup>1a)</sup> C. L. Look, E. R. H. Jones u. M. Whiting, J. chem. Soc. [London] 1952, 2890.

Petroläther konnte der Ester XII eluiert werden. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt (1.75 g) in 50 ccm Methanol gelöst und mit 1 g Kaliumhydroxyd in 50 ccm Wasser durch 5 Min. langes Schütteln verseift. Die isolierte Säure (XIV), die sich nach Umkristallisieren aus Äther/Petroläther bei 165° zersetzt ( $\lambda_{\max} = 233.5; 243.5; 257; 273; 290; 309; 330 \text{ m}\mu$ ) wurde mit Diazomethan verestert. Umkristallisiert aus Äther/Petroläther; Schmp. 35°.

2) 0.5 g Cyan-deca-triin-en XI wurden in 30 ccm Methanol und 3 ccm Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit Chlorwasserstoff gesättigt; anschließend wurde 10 Min. auf 50–60° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser versetzt, ausgeäthert, neutralgewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der krist. Rückstand wurde in Äther gelöst, mit Tierkohle behandelt und nach dem Versetzen mit Petroläther bis zur beginnenden Kristallisation i. Vak. eingengt. Nach 2 malig. Umkristallisieren aus Äther/Petroläther schmolzen die gelblichen Nadeln bei 35°.  $\lambda_{\max} = 230; 241; 258; 272.5; 289; 308; 329.5 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 73500, 109000, 4200, 7000, 14000, 17300, 12200$ ).

$C_{12}H_{10}O_2$  (186.2) Ber. C 77.40 H 5.41 Gef. C 76.89 H 5.52

Hepta-dien-(1.3)-in-(6)-ol-(5) (XV): Aus 8 g Lithium wurde in 500 ccm flüss. Ammoniak das Acetylid hergestellt. Dann wurden innerhalb von 15 Min. 65 g Penta-dienal<sup>8</sup>) in 75 ccm absol. Äther, unter Rühren und Einleiten von Acetylen, zugegeben. Nach 30 Min. wurde mit 90 g Ammoniumchlorid zersetzt, das Ammoniak verdampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgezogen. Der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wurde i. Vak. destilliert. Sdp.<sub>0.04</sub> 42.5°; Ausb. 62.5 g (76% d. Th.).

$\alpha$ -Naphthylurethan: 0.5 g Carbinol (XV) wurden mit 0.5 g  $\alpha$ -Naphthylisocyanat kurze Zeit auf dem Wasserbad erwärmt. Der erhaltene Kristallbrei wurde mehrfach aus Petroläther (Sdp. 70–100°) umkristallisiert; Schmp. 104°.

$C_{18}H_{15}O_2N$  (277.3) Ber. C 78.00 H 5.45 Gef. C 78.12 H 5.54

1-Brom-hepta-dien-(2.4)-in-(6) (XVI): 18.5 g Carbinol (XV) wurden in 50 ccm absol. Äther und 1.6 ccm Pyridin unter Rühren und Eiskühlung mit 10 ccm Phosphortribromid in 20 ccm Äther versetzt. Anschließend wurde noch 30 Min. zum Sieden erhitzt und nach dem Erkalten mit Eis zersetzt. Das Bromid wurde in Äther aufgenommen, neutralgewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde i. Vak. destilliert, Sdp.<sub>0.001</sub> 50° (Badtemp., Kugelrohr). Die Substanz kristallisierte im Eisschrank und schmolz unscharf gegen 0°. Ausb. 14.8 g (50% d. Th.);  $\lambda_{\max} = 272 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 33700$ ) (in Äther).

$C_7H_7Br$  (171.0) Ber. Br 46.73 Gef. Br 47.4

1-Cyan-hepta-dien-(2.4)-in-(6) XVII: 13 g Bromid XVI wurden in 30 ccm Tetrahydrofuran und 30 ccm Wasser auf  $p_H$  1 gebracht und unter Zusatz von Kupferpulver bei 60–70° mit 4 g Natriumcyanid in 10 ccm Wasser versetzt, wobei der  $p_H$ -Wert zwischen 3 und 6 gehalten wurde. Das Cyanid wurde mit Äther isoliert und i. Vak. destilliert: Sdp.<sub>0.01</sub> 60–70° (Badtemp.). Ausb. 5 g (56% d. Th.);  $\lambda_{\max} = 258 \text{ m}$  ( $\epsilon = 26800$ ).

Oxydative Kupplung von 1-Cyan-hepta-dien-(2.4)-in-(6) (XVII) mit Methyl-diacetylen: 1.5 g Nitril XVII und 1.5 g Methyl-diacetylen in 100 ccm Methanol wurden mit 8 g Kupfer(I)-chlorid und 24 g Ammoniumchlorid in 100 ccm Wasser und 1 ccm Salzsäure 5 Stdn. mit Sauerstoff geschüttelt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther isoliert und nach dem Verdampfen des Äthers, in Petroläther suspendiert, auf eine Säule mit Aluminiumoxyd (sauer, Woelm) gebracht. Das Dimethyl-tetraacetylen wurde mit Petroläther, und dann das Isomycomycin-nitril (XVIII) mit Benzol eluiert. Der Eindampfrückstand wurde aus Äther/Petroläther umkristallisiert; Schmp. 133° (Zers.); Ausb. 400 mg.  $\lambda_{\max} = 246; 256.3; 266.5; 287.3; 304.5; 324.5; 347.5 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 28700, 63500, 122000, 15700, 27500, 40000, 31300$ ).

$C_{13}H_9N$  (179.2) Ber. C 87.12 H 5.06 Gef. C 86.82 H 5.10

Mit Benzol/Äther (2%) konnte das Dinitril XIX eluiert werden. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Aceton/Petroläther umkristallisiert; Schmp. 175° (Zers.).  $\lambda_{\max} = 254; 276; 289.5; 312; 334; 359 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 28300, 33900, 32600, 32400, 45000, 43000$ ).

$C_{16}H_{12}N_2$  (232.3) Ber. C 82.76 H 5.21 Gef. C 82.65 H 5.28

Isomycomycin-methylester (XX): 300 mg Nitril XVIII wurden in 80 ccm Methanol gelöst und nach Zusatz von 5 ccm Wasser unter Eiskühlung mit Chlorwasserstoff gesättigt. Dabei geht das zuerst teilweise wieder auskristallisierte Nitril restlos in Lösung. Dann wurden weitere 5 ccm Wasser zugesetzt und 10 Min. auf 50–60° erwärmt. Nach Versetzen mit Wasser wurde in Äther aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mehrfach aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 67°; Ausb. 255 mg. Die umkristallisierte Probe von W. Celmer schmolz ebenfalls bei 67°, ebenso die Mischung beider Präparate.

$\lambda_{\max}$  für den natürl. Ester: 246; 258; 268; 288.5; 305.5; 325.5; 348.3  $m\mu$  ( $\epsilon = 27000$ , 59000, 110000, 15500, 28000, 42000, 34000) (in Äther).

$\lambda_{\max}$  für den synthet. Ester: 246; 258; 268; 288.5; 305.5; 325.5; 348.3  $m\mu$  ( $\epsilon = 26900$ , 60000, 109300, 16000, 27800, 41500, 33700) (in Äther).

$C_{14}H_{12}O_2$  (212.2) Ber. C 79.24 H 5.66 Gef. C 79.00 H 5.33

Maleinsäure-anhydrid-Addukt (XXI): 40 mg Ester XX wurden, mit 50 mg Maleinsäure-anhydrid in einem Röhrchen unter Stickstoff eingeschmolzen, 45 Min. auf 70° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde mit Äther ausgezogen und das Ungelöste aus Aceton/Petroläther umkristallisiert; Schmp. 178° (Zers.) (Lit. 177–178°).  $\lambda_{\max} = 212$ , 272, 289, 311  $m\mu$ .

Verseifung zum Isomycomycin (XXII): 20 mg Ester XX wurden in 10 ccm Methanol gelöst und mit 200 mg Kaliumhydroxyd in 10 ccm Wasser versetzt. Nach 10 Min. wurde mit Wasser verdünnt, dreimal ausgeäthert und die wäßr. Schicht mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Die Säure wurde in Äther aufgenommen, die Ätherschicht getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Äther/Petroläther umkristallisiert, schmolzen die farblosen Kristalle bei 139.5° (Zers.) (Lit. 140°<sup>4</sup>).

$\lambda_{\max} = 246$ ; 258.5; 268.5; 287.8; 305.5; 325; 348.3  $m\mu$  (in Äther).

Hepten-(5)-in-(2)-diol-(1.4) (XXIV): Zu einer Grignard-Lösung aus 250 g Äthylbromid und 50 g Magnesium in 500 ccm Tetrahydrofuran ließ man unter Kühlung 56 g Propargylalkohol in 200 ccm Tetrahydrofuran zutropfen. Anschließend wurde 1 Stde. gekocht. Nach dem Erkalten gab man 70 g Crotonaldehyd in 100 ccm Tetrahydrofuran tropfenweise zu und hielt 1 Stde. auf 50°; dann wurde mit Eis und Ammoniumchlorid zersetzt, mit Äther extrahiert, sorgfältig neutral gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde i. Vak. destilliert; Sdp.<sub>0.03</sub> 102°. Ausb. 67 g (53% d.Th.).

1.4-Dichlor-hepten-(5)-in-(2) (XXV): 43 g Diol XXIV wurden in 70 ccm Pyridin unter Rühren und Wasserkühlung mit 140 g Thionylchlorid versetzt, wobei die Temp. unter 30° gehalten wurde. Anschließend wurde 1 Stde. auf 40–50° gehalten. Nach Zersetzen mit Eis wurde in Äther aufgenommen, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Sdp.<sub>0.4</sub> 69–72°. Ausb. 32 g (57.5% d.Th.).

$C_7H_8Cl_2$  (163.1) Ber. Cl 43.47 Gef. Cl 43.15

Hepten-(2)-diin-(4.6) (XXIII): Aus 5.7 g Natrium in flüss. Ammoniak wurde das Amid hergestellt und unter Rühren 13.2 g Dichlorid XXV in 20 ccm absol. Äther zutropfen gelassen. Nach 5 Min. wurde mit Ammoniumchlorid zersetzt und die Ammoniaklösung mehrfach mit Petroläther ausgerührt. Die vereinigten Petrolätherlösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingeeengt (100 ccm). Das Konzentrat wurde durch Aluminiumoxyd filtriert und unter vermindertem Druck mit einer Vigreux-Kolonnen auf 10 ccm eingeeengt. Der Kohlenwasserstoff wurde jetzt mit dem Lösungsmittel bei 0.5 Torr in eine mit flüss. Luft gekühlte Vorlage destilliert. Ein Teil wurde ganz eingedampft. Der äußerst labile Kohlenwasserstoff zeigt Maxima bei 237, 250, 263.5, 279  $m\mu$  ( $\epsilon = 5000$ , 9700, 13500, 10600). Beim Versuch, den Stoff zu destillieren, trat Verpuffung ein. Für die weitere Umsetzung wurde die Petrolätherlösung eingesetzt. Aus dem Spektrum ergab sich ein Gehalt von 1.3 g XXIII.

Oxydative Kupplung von Hepten-(2)-diin-(4.6) mit Butin-(3)-säure-(1)-methylester: 1.3 g Kohlenwasserstoff XXIII und 1.7 g Butinsäureester wurden

in 10 cem Petroläther und 50 cem Methanol mit 4 g Kupfer(I)-chlorid und 12 g Ammoniumchlorid in 60 cem Wasser und 0.5 cem Salzsäure 5 Stdn. mit Sauerstoff geschüttelt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther isoliert und der nach dem Verdampfen erhaltene Rückstand in Benzol/Petroläther aufgenommen und an Aluminiumoxyd (Woelm, sauer, Akt. Stufe II) chromatographiert. Mit Petroläther wurde der Kohlenwasserstoff XXVII eluiert. Umkristallisiert aus Alkohol/Petroläther wurden gelbe Kristalle erhalten, die sich oberhalb 110° dunkel färben und bei ca. 250° verpuffen. Ausb. 120 mg.  $\lambda_{\max} = 243.5; 259.5; 273.5; 292.5; 317.5; 339.5; 365; 395 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 53000, 71000, 96000, 73500, 8200, 13700, 15600, 9200$ ).

$C_{14}H_{10}$  (178.2) Ber. C 94.34 H 5.66 Gef. C 93.36 H 5.52

Mit Petroläther/Benzol 3:1 wurde der Ester XXVI eluiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde noch einmal chromatographiert und der erhaltene Ester XXVI aus Petroläther umkristallisiert: Schmp. 62–63°; Ausb. 350 mg.  $\lambda_{\max} = 230.5; 241.5; 258; 273; 289.5; 308; 329.5 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 81000, 112000, 3600, 7200, 13100, 16800, 11300$ ).

$C_{12}H_{10}O_2$  (186.2) Ber. C 77.40 H 5.41 Gef. C 77.65 H 5.41

Mit Benzol konnte schließlich eine dritte Fraktion (XXVIII) eluiert werden. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Kugelrohr destilliert; Sdp.<sub>0.001</sub> 100–110° (Badtemp.). Umkristallisiert aus Petroläther Schmp. 52°<sup>13</sup>), Ausb. 100 mg.  $\lambda_{\max} = (228), (239), 253.5 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 855, 510, 238$ ).

Verseifung des Esters XXVI: 150 mg Ester XXVI wurden in 15 cem Methanol gelöst und mit 300 mg Kaliumhydroxyd in 15 cem Wasser 7 Min. geschüttelt. Nach Verdünnen mit Wasser wurde ausgeäthert und die wäbr. Phase angesäuert. Die Säure wurde in Äther aufgenommen und mit Hydrogencarbonat-Lösung ausgezogen. Diese wurde erneut angesäuert und ausgeäthert. Der Ätherrückstand wurde aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Zers. bei ca. 120°. Ausb. 110 mg.  $\lambda_{\max} = 232.5, 243.5, 258.5, 290.5, 309.5, 331 \text{ m}\mu$ . Die Säure XXIX wurde mit Diazomethan verestert, wobei der Ester XXVI zurückerhalten wurde. Schmp. und UV-Spektrum stimmen völlig überein.

## 112. Hans-G. Boit: Über die Alkaloide der Zwiebeln von *Galanthus nivalis* (III. Mitteil.)\* über Amaryllidaceen-Alkaloide)

[Aus dem Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin]

(Eingegangen am 11. März 1954)

Aus Zwiebeln von *Galanthus nivalis* werden Tazettin und Spuren von Lycorin isoliert.

Nachdem kürzlich aus den Blättern des Schneeglöckchens (*Galanthus nivalis* L.) Tazettin isoliert worden ist<sup>1</sup>), haben wir die als brechennerregend bekannten Zwiebeln dieser Amaryllidacee auf ihren Alkaloidgehalt hin untersucht. Dreijährige Zwiebeln, die im August bei Haarlem (Holland) ausgegraben worden waren und bis zum Dezember gelagert hatten, enthielten 0.09% Basen (bezogen auf das Frischgewicht), von denen sich ungefähr 90% als Tazettin erwiesen. Als zweites kristallisiertes Alkaloid wurde Lycorin isoliert, jedoch in so kleiner Menge (0.1–0.2% der Gesamtalkaloide), daß diesem Befund wegen der Möglichkeit der Beimengung einiger fremder Zwiebeln (etwa von *Leucojum vernum*) vielleicht keine Bedeutung beizumessen ist. Für die

\* II. Mitteil.: H. G. Boit, Chem. Ber. 87, 681 [1954].

<sup>1</sup>) G. R. Clemons, D. G. I. Felton, Chem. and Ind. 1952, 807. Tazettin (Lycoris-Base VIII, Ungernin) kommt ferner in *Lycoris radiata*, *Narcissus tazetta* und *Ungernia Sewertzovii* vor.