

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

87. Jahrg. Nr. 6

S. 793 – 946

124. Rudolf Grewe, Werner Lorenzen und Leo Vining:
Die Totalsynthese der Chinasäure

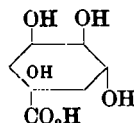
[Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel]

(Eingegangen am 14. Januar 1954)

Chinasäure läßt sich auf einfache Weise synthetisieren, indem man ein in 4-Stellung geeignet substituiertes Cyclohexanon-Derivat über das Cyanhydrin in die entsprechende Oxazolidon-Verbindung verwandelt, in 3-, 4- und 5-Stellung je eine Oxygruppe räumlich richtig einführt und das Reaktionsprodukt in die optischen Antipoden spaltet. Die Beobachtung, daß Chinasäure durch Erhitzen racemisierbar ist, wird theoretisch gedeutet.

Die Auffindung der Chinasäure in der Chinarinde durch den Apotheker Hofmann im Jahre 1790 gehört zu den frühesten Entdeckungen der organischen Chemie¹⁾. Die Konstitution der Chinasäure und ihr räumlicher Aufbau wurde von H. O. L. Fischer und G. Dangschat²⁾ ermittelt. Wegen ihrer weiten Verbreitung im Pflanzenreich und im Hinblick auf ihre Verwandtschaft mit den natürlichen Phenolcarbonsäuren³⁾ verdient die Chinasäure ein besonderes Interesse. Die Partialsynthese aus (-)-Shikimisäure⁴⁾ ist kürzlich gelungen. Bei einer Totalsynthese ist man in der Auswahl der Methoden stark eingeschränkt, weil 4 Asymmetriezentren am Cyclohexanring räumlich richtig besetzt werden müssen. Außerdem muß durch die richtige Reihenfolge der Operationen dafür gesorgt werden, daß die Zwischenprodukte der Synthese, die sehr zur Wasserabspaltung neigen, sich weder aromatisieren noch lactonisieren können. Bildet sich beispielsweise, wie im Falle der Chinasäure selbst, als Zwischenprodukt ein γ -Lacton, so ist es wegen der Ringspannung nicht mehr möglich, eine Doppelbindung in den Cyclohexanring zu legen.

Alle genannten Forderungen werden durch die unten formulierte Synthese erfüllt. Wir begnügen uns hier mit der Wiedergabe der einfachen Projektionsformeln, weil sich die Substituenten in den entscheidenden Schritten VI, VII und VIII von selbst in der richtigen Weise anordnen.



natürliche (-)-Chinasäure

¹⁾ M. S. Bomp, Liebigs Ann. Chem. 6, 1 [1833].

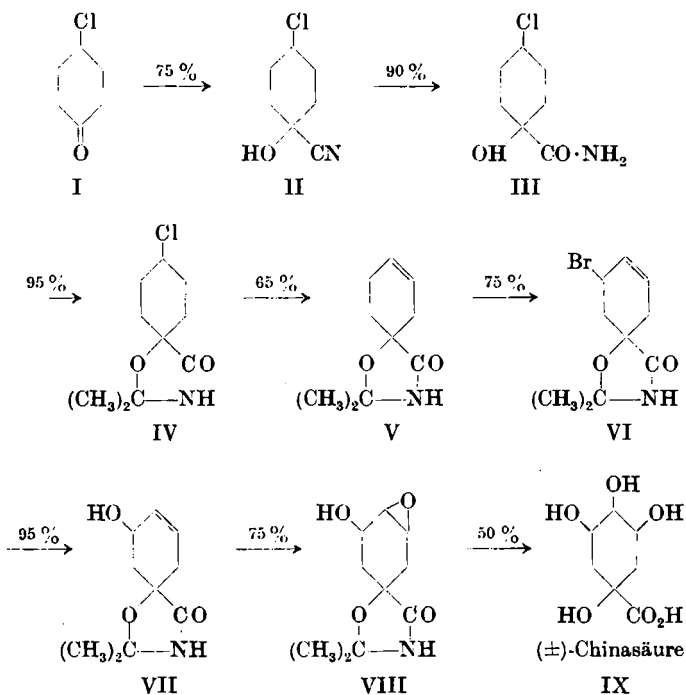
²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 65, 1009 [1932].

³⁾ Th. Posternak u. D. Reymond, Helv. chim. Acta 36, 1370 [1953]; U. Weiss, B. D. Davis u. E. S. Mingioli, J. Amer. chem. Soc. 75, 5572 [1953].

⁴⁾ R. Grewe u. W. Lorenzen, Chem. Ber. 86, 928 [1953].

Das aus Hydrochinon durch katalytische Hydrierung⁵⁾, nachfolgende Umsetzung mit Salzsäure⁶⁾ und Oxydation⁶⁾ leicht zugängliche 4-Chlor-cyclohexanon (I) wird auf die übliche Weise über die Hydrogensulfidverbindung in das Cyanhydrin II übergeführt. Durch Hydrolyse mit Bromwasserstoff und Eisessig bei Gegenwart von 1 Mol. Wasser erhält man daraus das Amid III, welches durch einfaches Erwärmen mit Aceton bei Gegenwart einer Spur Säure in das Oxazolidon-Derivat IV übergeht.

Die neuen Stoffe II, III und IV stellen Gemische der beiden jeweils möglichen geometrischen Isomeren dar. Beim präparativen Arbeiten erübrigt sich die Reindarstellung der *cis*- bzw. *trans*-Formen, weil diese Isomerie im weiteren Verlauf der Synthese wieder verschwindet.



Erhitzt man das *cis-trans*-Gemisch der Chlorverbindung IV mit methanolischem Kali, so entsteht unter Chlorwasserstoff-Abspaltung die einheitliche ungesättigte Verbindung V. Die gleiche Verbindung läßt sich auch gewinnen, wenn man vom *p*-Toluolsulfonsäureester des 4-Oxy-cyclohexanons (I, OTs anstatt Cl) ausgeht und im übrigen wie bei den Chlorverbindungen beschrieben verfährt. Das auf beiden Wegen erhaltene Reaktionsprodukt V liefert ein charakteristisches Dibromid, welches beim Behandeln mit Zinkstaub die Doppelbindung zurückbildet und deshalb vorzüglich zur Reinigung der ungesättigten Verbindung V geeignet ist. Die Doppelbindung kann 3.4- oder

⁵⁾ L. N. Owens u. P. A. Robins, J. chem. Soc. [London] 1949, 320.

⁶⁾ S. Sabatay u. L. Palfray, Bull. Soc. chim. France (4) 43, 906 [1928].

4.5-Stellung haben. Die so formulierbaren zwei Verbindungen verhalten sich zueinander wie Bild und Spiegelbild; die vorliegende Substanz V stellt demnach das Racemat dar.

Durch Behandlung mit Bromsuccinimid erhält man eine leicht zu reinigende, scharf schmelzende Bromverbindung VI. Von den beiden möglichen Eintrittsstellen des Bromatoms in Nachbarschaft zur Doppelbindung erscheint die angegebene 5-Stellung auf Grund von Modellversuchen an Derivaten des Methylcyclohexens⁷⁾ bevorzugt. Die Richtigkeit dieser Annahme ergibt sich aus der Konstitution der Folgeprodukte. Über die räumliche Anordnung des Bromatoms läßt sich allerdings noch keine Aussage machen. Zunächst begnügen wir uns mit der präparativ wichtigen Feststellung, daß die Bromverbindung in guter Ausbeute entsteht und sterisch einheitlich ist.

Die Bromverbindung VI zeichnet sich durch eine große Reaktionsfähigkeit aus. In Berührung mit verd. wäßr. Sodalösung wird das Bromatom quantitativ gegen eine Oxygruppe ausgetauscht. Das Reaktionsprodukt VII ist sofort rein, besitzt einen scharfen Schmelzpunkt und kann als sterisch einheitlich angesehen werden. Es liefert bei der Acetylierung je nach den Reaktionsbedingungen entweder eine Monoacetyl- oder eine Diacetyl-Verbindung.

Macht man die Annahme, daß Oxygruppe und Carboxy-Kohlenstoffatom der Verbindung VII auf verschiedenen Seiten der Ringebene stehen, so muß eine *trans*-Addition von 2 Oxygruppen an die Doppelbindung zur racemischen Chinasäure führen, da man annehmen darf, daß sich die beiden neuen Oxygruppen, bezogen auf die bereits vorhandene Oxygruppe am Kohlenstoffatom 5, *cis*(4)-*trans*(3)-ständig anordnen werden⁸⁾. Bei der umgekehrten *trans*(4)-*cis*(3)-Anlagerung müßte sich eine bisher noch unbekannte „Meso-chinasäure“ bilden, von der man aber auf Grund der weiter unten angeführten Überlegungen voraussagen kann, daß sie sich in *racem.* Chinasäure umlagern läßt. Es müßte also hier das Ziel in jedem Fall durch *trans*-Anlagerung erreichbar sein. Stehen dagegen im Ausgangsstoff VII Oxygruppe und Carboxy-Kohlenstoffatom auf derselben Seite der Ringebene, so kann nur eine *cis*-Addition von Hydroxylen zur *racem.* Chinasäure führen, und zwar auch nur dann, wenn sie von der gegenüberliegenden Seite her erfolgt. Eine *all-cis*-Chinasäure würde sich nicht in die gesuchte *racem.* Chinasäure umlagern lassen. Aus diesem Grunde haben wir zuerst die *trans*-Addition experimentell bearbeitet.

Eine *trans*-Addition von zwei Oxygruppen an die ungesättigte Verbindung VII wird in der üblichen Weise über das durch Behandlung mit Benzopersäure in Chloroform erhaltliche Oxyd VIII vorgenommen. Dabei kristallisiert das in Chloroform schwerlösliche Epoxyd VIII aus der Reaktionsmischung direkt und in vorzüglicher Reinheit aus. Offensichtlich ist auch dieses Epoxyd sterisch einheitlich. Anschließende saure Hydrolyse, welche gleichzeitig den Epoxyd-Ring und den Oxazolidon-Ring aufsprengt, führt zu einer Tetraoxycyclohexan-carbonsäure IX, deren Konfiguration sich aus den weiteren Umwandlungen ergibt.

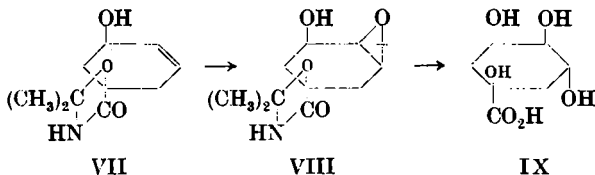
Das Reaktionsprodukt IX ist, wie die Chinasäure, in Wasser und Alkohol spielend löslich, dagegen völlig unlöslich in Äther und anderen typischen organischen Lösungsmitteln. Seine Reinigung und Identifizierung wird er-

⁷⁾ A. Mousseron u. Mitarbb., C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **224**, 1062 [1947]; Bull. Soc. chim. France (5) **18**, 106 [1951].

⁸⁾ C. B. Purves u. Mitarbb., Canad. J. Chem. **29**, 938 [1951].

leichtert, wenn man das Rohprodukt acetyliert und dadurch günstigere Löslichkeitsverhältnisse schafft. Man muß zwar bei der Acetylierung auf Grund der Erfahrungen in der Chinasäure-Reihe eine gewisse Verminderung der Ausbeute in Kauf nehmen. Dennoch läßt sich im vorliegenden Falle in über 50-proz. Ausbeute, bezogen auf das Epoxyd VIII, ein reines, bei 142° schmelzendes Triacetylacton (XII und Spiegelbild) isolieren. Dieses Lacton ist auf Grund der gleichen Schmelzpunkte und der gleichen Infrarotspektren identisch mit dem racemischen Triacetylchinid, welches früher E. Erwig und W. Königs⁹⁾ aus Chinasäure dargestellt haben. Durch Verseifung des synthetischen Triacetylchinids erhält man fast quantitativ die reine, bei 149° schmelzende (\pm)-Chinasäure IX, welche ebenfalls schon lange bekannt¹⁰⁾ und über das Brucinsalz in die optischen Antipoden spaltbar ist¹¹⁾. Der Vergleich des synthetischen Materials mit dem durch Racemisierung aus natürlicher ($-$)-Chinasäure erhaltenen Produkt¹⁰⁾ ergibt ebenfalls völlige Identität.

Aus dem vorstehenden Ergebnis lassen sich Rückschlüsse ziehen auf die Konfiguration der für den Verlauf der Synthese wichtigen Stoffe VII VIII und IX, die nunmehr durch folgende Raumformeln wiedergegeben werden können, bei denen jeweils nur ein Antipode der Racemate formuliert ist.



Bei der hydrolytischen Öffnung des Epoxydringes findet Waldensche Umkehrung an C³ statt. Es ist auch die Annahme zulässig, daß der Epoxydring nach „unten“ steht. In diesem Falle würde die Hydrolyse an C⁴ einsetzen müssen.

Besonders hervorzuheben ist die bereits erwähnte erstaunliche¹²⁾ Beobachtung, daß sich die natürliche ($-$)-Chinasäure durch Erhitzen in (\pm)-Chinasäure überführen läßt. Wir haben die hierüber vorhandenen, höchst unvollständigen experimentellen Angaben¹⁰⁾ nachgeprüft und können bestätigen, daß beim Erhitzen der ($-$)-Chinasäure tatsächlich racemische Chinasäure erhalten wird¹³⁾, und zwar als einziges faßbares Produkt, obwohl außerdem noch eine racemische „Epichinasäure“¹⁴⁾ und 4 Mesoformen denkbar sind. Bei dieser Reaktion entsteht durch Wasserabspaltung primär ($-$)-Chinid X, welches sich anschließend in (\pm)-Chinid umlagert. In gleicher Weise läßt sich auch das ($-$)-Triacetylchinid XII durch Erhitzen racemisieren. Vergleiche

⁹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 1457 [1889]. Das inaktive Vergleichsprodukt wird in der zitierten Arbeit als „Iso-triacetylchinid“ bezeichnet. Der Nachweis, daß es sich hier um *racem.* Triacetylchinid handelt, wurde durch K. Schloßmann¹⁸⁾ erbracht.

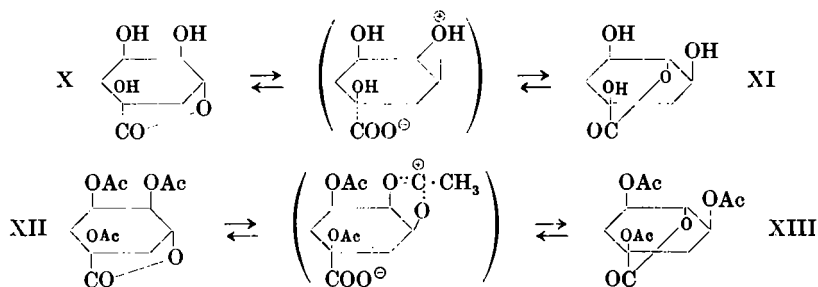
¹⁰⁾ O. Hesse, Liebigs Ann. Chem. 110, 335 [1859]; J. F. Eykman, Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 1297 [1891].

¹¹⁾ E. O. v. Lippmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 1159 [1901].

¹²⁾ Nach H. O. L. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 775 [1921], handelt es sich bei der Inaktivierung der Chinasäure „vielleicht“ um eine Racemisierung.

¹³⁾ K. Schloßmann, Diplomarb. Kiel, 1953.

man am Modell die Formeln dieser Chinide mit ihren Spiegelbildern, so erkennt man, daß eine Racemisierung nur möglich ist, wenn an mindestens 2 Asymmetriezentren Waldensche Umkehrung eintritt, und daß der Lactonring an der Racemisierung beteiligt sein muß. Alle diese Schritte können nur dann zur (\pm)-Chinasäure führen, wenn sie miteinander gekoppelt sind. Wir erklären die Racemisierung des Chinids X und des Triacetylchinids XII durch folgenden Mechanismus:



Die bei höherer Temperatur im Gleichgewicht vorhandenen Formen XI bzw. XIII sind symmetrisch gebaut und deshalb optisch inaktiv. Sie verursachen, indem sie die Ausgangsstoffe zurückbilden, deren Racemisierung.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung dieser Arbeit sowie für ein Stipendium (W. Lorenzen). Wir danken ferner der World Commission of the Exhibition of 1851 für ein Overseas Research Scholarship (L. Vining) sowie der Hoffmann-La Roche A. G., Basel, für ein zusätzliches Stipendium (L. Vining).

Beschreibung der Versuche

4-Chlor-cyclohexanon(I): 500 g Hydrochinon (Merck) werden in 500 ccm Methanol gelöst und mit etwa 20 g Raney-Nickel bei etwa 160° und 100 Atm. hydriert⁵). Die Wasserstoffaufnahme ist nach 4–5 Stdn. beendet. Das nach dem Abfiltrieren des Katalysators und dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Chinit (*cis-trans*-Gemisch) schmilzt bei 102–105° und ist für die weitere Verarbeitung genügend rein. Er wird in 1200 ccm konz. Salzsäure (*d* 1.19) gelöst, und die Lösung, auf mehrere Druckflaschen verteilt, 16 Stdn. auf 85° erhitzt⁵). Nach dem Abkühlen wird mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chlorformlösung mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen, abgedampft und i. Vak. destilliert. Die bei 95–110°/12 Torr siedende Fraktion (360 g) wird nochmals fraktioniert und der bei 100–107°/12 Torr übergehende Anteil (290 g) aufgefangen. Die nachfolgende Oxydation mit „Beckmannscher Mischung“ ist der Literaturvorschrift⁶) überlegen, weil sich bei der Aufarbeitung keine Emulsionen bilden, die bei großen Ansätzen sehr stören. Man löst das oben erhaltene 4-Chlor-cyclohexanol (*cis-trans*-Gemisch) (290 g) in 580 ccm Eisessig und tropft unter Rühren und Außenkühlung eine Mischung von 290 g Kaliumbichromat, 350 ccm konz. Schwefelsäure und 1700 ccm Wasser so langsam ein, daß sich die Temperatur im Reaktionsraum zwischen 10° und 15° hält. Nach beendigtem Eintropfen läßt man die Mischung langsam Raumtemperatur annehmen. Dann wird 5mal mit je 100 ccm Chloroform extrahiert. Man wäscht die Chloroformlösung mit konz. Sodalösung, trocknet über Natriumsulfat, dampft ab und destilliert. Das erhaltene 4-Chlor-cyclohexanon (150 g) siedet bei 81–90°/12 Torr und ist für die weitere Verarbeitung genügend rein. Die Ausbeute läßt sich noch

erhöhen, wenn man Vor- und Nachlauf der Destillation über die krist. Hydrogensulfitverbindung reinigt. Das Semicarbazon des 4-Chlor-cyclohexanon schmilzt bei 178°¹⁴⁾.

$C_7H_{12}ON_3Cl$ (189.6) Ber. C 44.34 H 6.38 N 22.16 Cl 18.70
Gef. C 44.63 H 6.43 N 22.12 Cl 18.20

4-Chlor-cyclohexanon-cyanhydrin(II): 103 g 4-Chlor-cyclohexanon werden mit 600 ccm Bisulfittlage kräftig geschüttelt. Die am Anfang auftretende starke Erwärmung wird gelegentlich durch Außenkühlung mit fließendem Wasser gemäßigt. Der entstehende Kristallbrei wird scharf abgesaugt, mit Äther gewaschen und in eine Lösung von 103 g Kaliumcyanid in 100 ccm Wasser eingetragen. Man schüttelt sehr kräftig durch, damit die Hydrogensulfitverbindung möglichst rasch (etwa 5 Min.) in Lösung geht. Unmittelbar anschließend wird mehrmals mit je 80 ccm Äther extrahiert. Die Äther-Extrakte werden vereinigt und sofort mit wenig verd. Schwefelsäure geschüttelt, dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Der Rückstand kristallisiert langsam nach dem Animpfen. Es ist zweckmäßig, den Rückstand mit 80 ccm Schwefelkohlenstoff zu vermischen und zur Kristallisation mehrere Tage im Kühlschrank stehenzulassen. Das erhaltene Gemisch aus *cis*- und *trans*-4-Chlor-cyclohexanon-cyanhydrin schmilzt bei 60–78°; die Ausbeute beträgt 90 g (75% d.Th.). Eine Probe der Substanz ist i. Vak. destillierbar und siedet bei 102–106°/0.1 Torr unter geringer Abspaltung von Blausäure. Versucht man, eine größere Menge der Substanz zu destillieren, so bewirkt die sich abspaltende Blausäure alsbald eine Verschlechterung des Vakuums, und die Folge ist eine beschleunigt zunehmende Zersetzung des gesamten Materials. Die Substanz ist leicht löslich in Methanol, Aceton, Chloroform und Benzol, unlöslich in kaltem Wasser und Petroläther. Es ist bisher nicht möglich gewesen, eine reine *cis*- oder *trans*-Form zu erhalten. Die durch nochmaliges Umlösen aus Schwefelkohlenstoff erhaltenen farblosen Blättchen sintern bei 46–48° und schmelzen bei 70–76°.

$C_7H_{10}ONCl$ (159.6) Ber. C 52.68 H 6.32 N 8.78 Cl 22.22
Gef. C 52.81 H 6.15 N 8.55 Cl 22.12

1-Oxy-4-chlor-cyclohexan-carbonsäureamid(III): Eine Mischung von 30 g Cyanhydrin II, 40 ccm Eisessig und 3.5 ccm Wasser wird auf 10° abgekühlt, mit 40 ccm einer vorgekühlten gesättigten Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig versetzt und unter Außenkühlung mit Eiswasser geschüttelt, bis alles Cyanhydrin in Lösung gegangen ist (10 Min.). Man schüttelt weiter bei Raumtemperatur, worauf sich alsbald ein dicker Kristallbrei abscheidet. Nach 1 Stde. verdünnt man mit 110 ccm Petroläther, schüttelt maschinell noch weitere 4 Stdn. und saugt dann scharf ab. Der so erhaltene Kristallkuchen wird zur Überführung in das nachstehende Oxazolidon-Derivat V verwendet. Zur Isolierung des Amids wird der Kristallkuchen in eine Aufschlammung von Natriumhydrogencarbonat in Eiswasser langsam eingetragen. Man dampft die erhaltene Lösung i. Vak. zur Trockne, kocht den Rückstand mit 600 ccm Essigester, filtriert, engt die Essigesterlösung ein und läßt kristallisieren. Man erhält 29.4 g farblose Nadeln (90% d.Th.), die bei 167–177° schmelzen (*cis-trans*-Gemisch). Leicht löslich in Methanol, Aceton und Essigester, mäßig löslich in Wasser und Äther, schwer löslich in Chloroform und Eisessig, unlöslich in Benzol, Petroläther und Schwefelkohlenstoff. Zur Analyse wird aus Chloroform oder Eisessig umkristallisiert.

$C_7H_{12}O_2NCl$ (174.6) Ber. C 47.33 H 6.80 N 7.89 Cl 19.96
Gef. C 47.39 H 6.87 N 7.56 Cl 19.72

Unterläßt man die Zugabe der ber. Menge Wasser zur Bromwasserstoff-Eisessig-Lösung, so erhält man in 80-proz. Ausb. die Acetylverbindung des vorstehenden Stoffes, die nach dem Umkristallisieren aus Benzol bei 127–134° schmilzt (*cis-trans*-Gemisch).

$C_9H_{14}O_3NCl$ (219.7) Ber. C 49.20 H 6.42 N 6.38 Cl 16.43
Gef. C 49.31 H 6.60 N 5.72 Cl 16.43

Durch Erwärmen mit verd. Sodalösung, durch Behandeln mit methanol. Ammoniak bei 0° oder am besten durch Lösen in absol. Methanol und Versetzen mit einer Spur

¹⁴⁾ L. Palfray u. B. Rothstein, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 190, 942 [1930], geben den höheren Schmp. 196° an.

Natriummethylat bei Raumtemperatur läßt sich die Acetylgruppe leicht abspalten. Das Reaktionsprodukt ist mit dem vorstehend beschriebenen Amid III identisch.

Beim Erhitzen des Amids III mit $2n\text{HCl}$ entsteht die 1-Oxy-4-chlor-cyclohexancarbonsäure, die nach dem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther bei 147–163° schmilzt (*cis-trans*-Gemisch).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$ (178.6) Ber. C 47.08 H 6.21 Cl 19.85 Gef. C 47.45 H 6.19 Cl 19.24

Die reinen *cis*- bzw. *trans*-Formen der 1-Oxy-4-chlor-cyclohexancarbonsäure werden aus den nachstehend beschriebenen, reinen Oxazolidon-Verbindungen durch Aufspaltung mit $2n\text{HCl}$ gewonnen und schmelzen bei 176° (gewonnen aus der Oxazolidon-Verbindung vom Schmp. 235°) bzw. 178° (gewonnen aus der Oxazolidon-Verbindung vom Schmp. 199°).

4-Chlor-2',2'-dimethyl-*spiro*-[cyclohexan-1.5'-oxazolidon] (IV, *cis*- und *trans*-Form): Der bei der Herstellung des Amids III gewonnene Kristallkuchen, dem beträchtliche Mengen Eisessig und Bromwasserstoffsäure anhaften, wird 2 Tage über Natriumhydroxyd im Vak.-Exsiccator aufbewahrt. Er schließt dann immer noch eine genügende Menge Säure ein, welche die nachfolgende Umsetzung mit Aceton katalysiert. Man löst in 550 ccm Aceton, kocht 1 Stde. unter Rückfluß, neutralisiert die heiße, braune Lösung durch möglichst rasche Zugabe von überschüss. festem Kaliumcarbonat, wobei die Farbe nach Hellgelb umschlägt, filtriert noch heiß ab und läßt abkühlen. Nach eintäg. Stehenlassen im Kühlschrank hat sich eine 1. Fraktion mit einem Schmp. um 230° kristallin abgeschieden (20 g). Durch Einengen gewinnt man eine 2. Fraktion vom Schmp. um 180° (38 g). Versetzt man die restliche Mutterlauge mit Wasser, filtriert und wäscht mit Äther, so gewinnt man eine 3. Fraktion, die ebenfalls um 180° schmilzt (5 g). Die Ausb. beträgt insgesamt 92% d. Theorie. Durch Umkristallisieren der 1. Fraktion aus Essigester gewinnt man feine Nadeln vom Schmp. 235°; leicht löslich in Methanol und Essigsäure, mäßig löslich in Aceton, Benzol, Chloroform und Essigester, fast unlöslich in Wasser, Äther, Petroläther und Schwefelkohlenstoff.

Die 2. und 3. Fraktion besteht zu etwa gleichen Teilen aus *cis*- und *trans*-Form, die durch Umkristallisieren auf übliche Weise nicht voneinander zu trennen sind, da die Löslichkeiten in den verschiedenen bisher untersuchten Lösungsmitteln fast gleich sind. Auch die Chromatographie an Aluminiumoxyd führt nicht zum Ziel. Man kann aber die heiß gesättigte Lösung des Isomeren-Gemisches in Aceton mit einer Probe der reinen niedrigschmelzenden Form animpfen, worauf derbe, rhombische Blöcke auszukristallisieren beginnen. Wenn man sehr vorsichtig arbeitet, bleibt die hochschmelzende Form noch längere Zeit in übersättigter Lösung. Sobald die Abscheidung feiner Nadeln einsetzt, filtriert man ab. Nach mehrmaligem Umkristallisieren schmilzt die reine isomere Verbindung bei 199°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NCl}$ (217.7) Ber. C 55.16 H 7.41 N 6.43 Cl 16.29

Schmp. 235° Gef. C 55.04 H 7.36 N 6.46 Cl 16.43

Schmp. 199° Gef. C 55.42 H 7.36 N 6.38 Cl 15.76

Die beim Erhitzen mit Acetanhydrid quantitativ entstehenden Monoacetyl-Derivate schmelzen bei 86° bzw. 82°.

4-*p*-Toluolsulfoxy-cyclohexanon (I, OTs anstatt Cl): 20 g Chinit (*cis-trans*-Gemisch) werden in der üblichen Weise⁵⁾ tosyliert. Das erhaltene Monotosylat wird aus Benzol und Petroläther umkristallisiert und schmilzt bei 104–106°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$ (270.3) Ber. C 57.78 H 6.72 S 11.87 Gef. C 57.93 H 7.01 S 12.00

Bei der Oxydation dieses Monotosylats mit Chromsäure in Eisessig folgt man der Vorschrift, die L. N. Owens und P. A. Robins⁵⁾ bei der Darstellung des 4-Chlor-cyclohexanons angegeben haben. Das erhaltene 4-*p*-Toluolsulfoxy-cyclohexanon wird aus Schwefelkohlenstoff oder aus Äther und Petroläther umkristallisiert und schmilzt bei 94–95°. Die Ausb. ist nahezu quantitativ.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ (268.3) Ber. C 58.19 H 6.02 S 11.95 Gef. C 58.16 H 6.23 S 12.96

Das Semicarbazon kristallisiert aus Methanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 145° (Zers.).

4-*p*-Toluolsulfoxy-cyclohexanon-cyanhydrin (II, OTs anstatt Cl): 12.5 g des vorstehenden Ketons werden in 500 ccm Äther gelöst und unter kräftigem Rühren mit 35 ccm einer gesättigten Natriumhydrogensulfid-Lösung versetzt. Die entstandene Hydrogensulfidverbindung wird abgetrennt, mit 50 ccm Chloroform zu einem Brei angerührt und mit einer Lösung von 10 g Kaliumcyanid in 25 ccm Wasser versetzt. Die Mischung wird solange gerührt, bis das suspendierte Material verschwunden ist. Die Chloroform-Schicht wird abgetrennt und die wäbr. Schicht noch 2mal mit je 10 ccm Chloroform extrahiert. Man vereinigt die Chloroformlösungen, trocknet über Calciumchlorid, engt auf etwa 10 ccm ein und fügt 20 ccm Schwefelkohlenstoff hinzu. Die sich abscheidenden farblosen Nadeln (9.1 g = 67% d.Th.) werden aus Benzol oder Eisessig umkristallisiert: Schmp. 130–131°. Leicht löslich in Methanol, Aceton, Essigester und Äther, unlöslich in Wasser und Petroläther.

$C_{14}H_{17}O_4NS$ (295.4) Ber. C 56.92 H 5.80 N 4.74 S 10.85
Gef. C 56.88 H 5.80 N 4.80 S 12.34

1-Oxy-4-*p*-toluolsulfoxy-cyclohexan-carbonsäureamid (III, OTs anstatt Cl): 4.5 g des Cyanhydrins II werden in 20 ccm Eisessig und 0.3 ccm Wasser gelöst und unter Rühren und äußerer Kühlung mit 20 ccm einer gesättigt. Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig versetzt. Nach 2 Stdn. setzt Kristallisation ein und die Mischung verwandelt sich rasch in eine halbfeste Masse. Die Hauptmenge des anhaftenden Lösungsmittels wird durch nochmaliges Vermischen mit Petroläther und Abdekantieren entfernt. Man trocknet im Vak.-Exsiccator über Natriumhydroxyd und kristallisiert aus Chloroform oder Eisessig um: Schmp. 122°; Ausb. 75% d.Theorie. Leicht löslich in Methanol und Aceton, unlöslich in Wasser, Äther und Benzol.

$C_{14}H_{19}O_5NS$ (313.4) Ber. C 53.64 H 6.11 N 4.47 S 10.23
Gef. C 53.34 H 6.39 N 3.90 S 8.28

4-*p*-Toluolsulfoxy-2',2'-dimethyl-*spiro*-[cyclohexan-1,5'-oxazolidon] (IV, OTs anstatt Cl): Man läßt eine Lösung von 2.0 g des vorstehenden Amids III (OTs anstatt Cl) in 50 ccm trockenem Aceton, welches 1% Chlorwasserstoff enthält, 24 Stjn. bei Raumtemperatur stehen. Man fügt Bleicarbonat bis zur neutralen Reaktion hinzu, filtriert, dampft i. Vak. zur Trockne, wäscht den Rückstand mit Äther aus, um die Kondensationsprodukte des Acetons zu entfernen und kristallisiert aus Methanol um. Man erhält 1.4 g (60% d.Th.) farblose Prismen, die bei 167° schmelzen. Leicht löslich in Eisessig und Chloroform, schwer löslich in Äther und Petroläther.

$C_{17}H_{23}O_6NS$ (353.4) Ber. C 57.77 H 6.56 N 3.96 S 9.07
Gef. C 57.67 H 6.70 N 3.89 S 11.22

2',2'-Dimethyl-*spiro*-[Δ^3 -cyclohexen-1,5'-oxazolidon] (V): 4.0 g der Halogenverbindung IV vom Schmp. 235° werden mit 10.4 g Kaliumhydroxyd und 25 ccm 90-proz. Methanol 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man neutralisiert mit 10.6 ccm Eisessig und extrahiert die Mischung 10mal mit je 10 ccm Chloroform. Die Chloroformlösung wird über Natriumsulfat getrocknet, abgedampft und der Rückstand in soviel Chloroform aufgenommen, daß er sich gerade löst. Anschließend gibt man unter Kühlung solange Brom tropfenweise hinzu, bis die braune Farbe des Broms bestehen bleibt. Nach 12stdg. Stehenlassen im Kühlschrank saugt man die ausgeschiedenen Kristalle ab, wäscht mit wenig Wasser, Alkohol und Äther nach und kristallisiert aus Essigester um. Das Dibromid wiegt 4.0 g (65% d.Th.) und schmilzt bei 219° (Zers.).

$C_{10}H_{15}O_2NBr_2$ (341.1) Ber. C 35.22 H 4.43 N 4.11 Br 46.86
Gef. C 35.76 H 4.36 N 4.02 Br 46.24

Der gleiche Stoff wird erhalten, wenn man den entsprechenden Tosylester IV (OTs anstatt Cl) mit Alkali und Methanol erhitzt und wie oben aufarbeitet. Geht man von der isomeren Halogenverbindung vom Schmp. 198° aus, so sind längere Reaktionszeiten erforderlich; die Ausbeute ist etwas geringer. Zweckmäßig benutzt man das *cis-trans*-Gemisch der Chlorverbindung IV als Ausgangsmaterial.

Eine Lösung von 31.3 g des Dibromids in 150 ccm absol. Methanol wird mit 12.0 g Zinkstaub (Überschuß) und 150 mg Quecksilberbromid auf dem Dampfbad erhitzt. Nachdem die erste stürmische Reaktion abgeklungen ist, wird noch 30 Min. unter Rückfluß

gekocht. Man filtriert, dampft ab, nimmt den Rückstand in Chloroform auf, wäscht mit verd. Schwefelsäure und Wasser aus, trocknet über Natriumsulfat, dampft ab und kristallisiert aus Essigester um. Die Substanz kristallisiert in großen Tafeln, die bei 184° schmelzen. Die Ausb. ist fast quantitativ.

$C_{10}H_{15}O_2N$ (181.2) Ber. C 66.27 H 8.34 N 7.73 Gef. C 66.32 H 8.27 N 7.75

Der Stoff liefert beim Erhitzen mit verd. Salzsäure 1-Oxy-cyclohexen-(3)-carbonsäure-(1) vom Schmp. 86° (aus Petroläther).

$C_7H_{10}O_3$ (142.1) Ber. C 59.14 H 7.09 Gef. C 58.98 H 7.13

5-Brom-2',2'-dimethyl-*spiro*-[Δ^3 -cyclohexen-1.5'-oxazolidon] VI: Eine Mischung aus 1.00 g Verbindung V, 7 cm Kohlenstofftetrachlorid, 1.05 g 94-proz. *N*-Bromsuccinimid und 20 mg Benzoylperoxyd wird 25 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird abfiltriert, i. Vak. eingeeengt, der im Verlaufe einiger Tage kristallisierende Rückstand mit 5 cm eines Gemisches aus Petroläther und Äther (2:1) versetzt und abgesaugt. Nach Verarbeitung der Mutterlauge erhält man insgesamt 1.10 g Substanz (77% d.Th.). Zur Analyse kristallisiert man einmal aus wenig Benzol um und sublimiert dann bei 100°/0.003 Torr, worauf das Präparat scharf bei 142° schmilzt.

$C_{10}H_{14}O_2NBr$ (260.1) Ber. C 46.17 H 5.42 N 5.39 Br 30.72

Gef. C 45.93 H 5.47 N 5.14 Br 31.76

Die Substanz zersetzt sich allmählich beim Aufbewahren. An feuchter Luft spaltet sie rasch Bromwasserstoff ab.

5-Oxy-2',2'-dimethyl-*spiro*-[Δ^3 -cyclohexen-1.5'-oxazolidon] VII: 0.10 g der Bromverbindung VI werden 12 Stdn. mit einer Lösung von 0.28 g krist. Soda in 4 cm Wasser geschüttelt. Dabei geht die Bromverbindung allmählich in Lösung. Man extrahiert die alkalische Lösung mit Chloroform, trocknet über Natriumsulfat, dampft ab und kristallisiert den Rückstand aus Essigester um. Die Substanz schmilzt bei 159°. Die Ausb. ist fast quantitativ.

$C_{10}H_{15}O_3N$ (197.2) Ber. C 60.89 H 7.67 N 7.10 Gef. C 60.03 H 7.54 N 6.95

Bei der präparativen Arbeit braucht man nicht von der reinen Bromverbindung VI auszugehen. Man kann mit Vorteil das rohe Bromierungsprodukt verwenden, wie es nach dem Abdampfen der Kohlenstofftetrachlorid-Lösung vorliegt.

Die Oxyverbindung VII liefert mit Acetanhydrid in Pyridin ein Monoacetat vom Schmp. 147° (aus Essigester).

$C_{12}H_{17}O_4N$ (239.3) Ber. C 60.24 H 7.16 N 5.85 Gef. C 60.02 H 7.10 N 6.27

Erhitzt man die Oxyverbindung VII mit Acetanhydrid und Natriumacetat, so entsteht eine Diacetylverbindung vom Schmp. 99° (aus Petroläther).

$C_{14}H_{19}O_5N$ (281.3) Ber. C 59.77 H 6.81 N 4.98 Gef. C 59.82 H 6.74 N 5.25

Oxidoverbindung VIII: 1.2 g der Oxyverbindung VII wird mit 3 cm einer Chloroformlösung versetzt, welche überschüssige Benzopersäure enthält. Nach 4-täg. Aufbewahren bei 0° hat sich eine große Menge derber Kristalle abgeschieden. Man filtriert ab und kristallisiert aus Essigester um. Die Substanz schmilzt bei 227°, die Ausb. beträgt 1.0 g (77% d.Th.). Leicht löslich in Wasser und Alkohol, schwer löslich in Äther, Chloroform und Benzol.

$C_{10}H_{15}O_4N$ (213.2) Ber. C 56.32 H 7.04 N 6.57 Gef. C 56.41 H 6.99 N 6.61

(±)-Chinasäure (IX): 1.0 g der Oxidoverbindung VIII werden 1 Stde. mit 25 cm 2*n* HCl erhitzt. Man neutralisiert mit Soda, dampft i. Vak. ab und kocht den trockenen Rückstand 3 Stdn. mit 10 cm Acetanhydrid und 3 g wasserfreiem Natriumacetat. Anschließend wird i. Vak. zur Trockne gedampft, in 10 cm Wasser aufgenommen und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird mit Sodalösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. abgedampft. Der Rückstand ist nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol rein und schmilzt bei 142°. Ausb. 0.72 g (51% d.Th.).

racem. Triacetylchinid, welches nach E. Erwig und W. Königs¹⁾ aus aktivem Triacetylchinid (XII) (Schmp. 103°, $[\alpha]_D^{25}$: -24°) durch Erhitzen mit Acetanhydrid dargestellt wird (Ausb. 60% d.Th.), schmilzt bei 142°; $[\alpha]_D^{25}$: 0°. Es gibt, mit synthet. Triacetylchinid gemischt, keine Schmp.-Erniedrigung. Die Ultrarot-Spektren der beiden Stoffe sind identisch.

$C_{13}H_{16}O_8$ (300.3) Ber. C 52.00 H 5.37 Gef. C 51.86 H 5.27

560 mg des synthet. Triacetylchinids werden mit einer Lösung von 550 mg Kaliumhydroxyd in 5 ccm Wasser 2 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Man entfernt die Kaliumionen durch den Austauscher IR 120, dampft die Lösung i. Vak. zur Trockne und kristallisiert den Rückstand aus wenig Alkohol um. Man erhält 350 mg Substanz (90% d. Th.) vom Schmp. 149°, identisch mit inaktiver Chinasäure vom Schmp. 149°, die man gewinnt, indem man nach O. Hesse¹⁰) natürliche (-)-Chinasäure trocken erhitzt und das gebildete Chinid (Schmp. 197°; $[\alpha]_D^{25}$: 0°) verseift.

Das Brucinsalz der inaktiven Chinasäure liefert aus Methanol eine schwerlösliche Fraktion vom Schmp. 200° (Zers.); $[\alpha]_D^{25}$: -7°, aus welchem nach dem Zerlegen durch den Austauscher IR 120 die (+) Säure vom Schmp. 168°, $[\alpha]_D^{25}$: +43° (in Wasser, $c = 2$) gewonnen wird. Wird dieses Produkt mit der gleichen Menge (-)-Chinasäure vom Schmp. 168°, $[\alpha]_D^{25}$: -43° (in Wasser, $c = 2$) gemischt, so entsteht wieder die inaktive Chinasäure vom Schmp. 149°; $[\alpha]_D^{25}$: 0°.

125. Richard Neu: Tetraphenyl-diboroxyd*) aus Natriumtetraphenylborat

[Aus dem Chemischen Forschungslaboratorium der Firma Dr. Willmar Schwabe G.m.b.H., Karlsruhe]

(Eingegangen am 30. Januar 1954)

Die Umsetzung von Natriumtetraphenylborat mit Salzsäure führt bei Zimmertemperatur zu Tetraphenyl-diboroxyd, das sich als Reagens auf Flavonole eignet.

Bei Untersuchungen über das Verhalten und die Bestimmung von Flavonolen¹⁾ erwies es sich als wünschenswert, den von K. Tauböck²⁾ angegebenen qualitativen Nachweis mit Borsäure und Oxalsäure oder Malonsäure in einem organischen Lösungsmittel durch eine Substanz mit organisch gebundenem Bor zu vereinfachen und gegebenenfalls zu einer quantitativen Bestimmung zu verwenden. Das Ziel erschien am besten mit Hilfe von Phenylborsäure erreichbar zu sein, bei der eine Oxy-Gruppe der Borsäure durch einen Phenylrest ersetzt ist. Diese Verbindung sollte nach G. Wittig³⁾ aus Natriumtetraphenylborat $[(C_6H_5)_4B]Na$ leicht zugänglich sein. Die Umsetzung von Natriumtetraphenylborat mit Salzsäure durch kurzes Erwärmen im Wasserbad bei 80° führte aber nicht zur Phenylborsäure.

Bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde aus der oberen organischen Phase nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. bei Zimmertemperatur, Entfernung der Salzsäure i. Vak. über Kaliumhydroxyd, Aufnehmen in Methanol und nach dem Abdampfen zunächst ein Öl erhalten, das allmählich im Exsiccator kristallisierte. Die Substanz gab mit Flavonolen charakteristische Färbungen. Mit Morin trat z.B. eine am Tageslicht sichtbare stark grüne Fluoreszenz auf, die im Vergleich mit anderen Flavonolen und

*) I. Mitteil. über Tetraphenyl-diboroxyd.

¹⁾ R. Neu u. P. Hagedorn, Z. analyt. Chem. **139**, 96 [1953]; Naturwissenschaften **40**, 411 [1953].

²⁾ Naturwissenschaften **30**, 439 [1942]; Über die Zusammensetzung und Konstitution der beim Tauböck-Test entstehenden Komplexverbindungen vergl. L. Hörhammer, R. Hänsel u. F. Strasser, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **285/57**, 286 [1952]; L. Hörhammer u. R. Hänsel, ebenda **286/58**, 447 [1953].

³⁾ G. Wittig, G. Keicher, A. Rückert u. P. Raff, Liebigs Ann. Chem. **563**, 114 [1949]; G. Wittig, Angew. Chem. **62**, 231 [1950].