

sierte Tetraacetyl- $[\beta$ -hydroxy-äthyl]-thiogluconsäure-methylester wird nach dem Abkühlen auf -20° abgesaugt, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und im Exsiccator über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 13.5 g (62% d.Th.). Zur vollständigen Reinigung wird die Substanz aus 7 Vol.-Tln. Methanol umkristallisiert und über P_2O_5 i. Vak. bei 100° getrocknet. Sie schmilzt bei 132.5° .

$C_{17}H_{24}O_{11}S$ (436.4) Ber. C 46.78 H 5.55 S 7.35 Gef. C 46.87 H 5.55 S 7.67
 $[\alpha]_D^{20}$: $-2.69^\circ \times 2/0.1159 \times 1 = -46.4^\circ$ (in Chloroform)

Die Substanz zeigt die Löslichkeit der Acetyl-thiogluconide. Sie reduziert Fehling'sche Lösung erst nach saurer Hydrolyse.

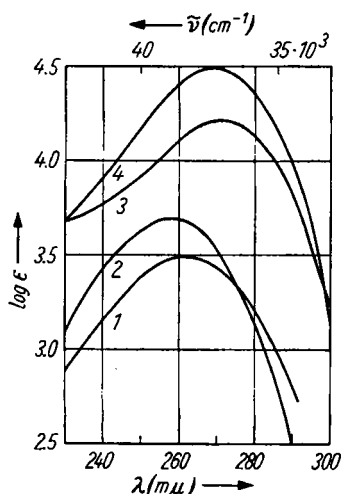
Entacetylierung und Esterverseifung wie bei der Methylverbindung führten zu einem amorphen sehr hygroskopischen Sirup, der bisher nicht zur Kristallisation zu bringen war.

316. Minoru Nakajima, Ichiro Tomida, Akito Hashizume und Sankichi Takei: Darstellung und Eigenschaften des *trans*-5.6-Dihydroxy-cyclohexadiens-(1.3). Zur Chemie des Benzoglykols, II¹⁾

[Aus dem Agrikulturchemischen Institut der Universität Kyoto]
 (Eingegangen am 11. Juni 1956)

Durch Entchlorierung des 3.4.5.6-Tetrachlor-cyclohexan-diol-(1.2) (III) mit Zinkstaub konnten wir das noch unbekannte *trans*-5.6-Dihydroxy-cyclohexadien-(1.3) (IV) gewinnen, das wir „Benzoglykol“ nennen möchten. Es liefert unter Wasserabspaltung leicht Phenol und durch katalytische Hydrierung *trans*-Cyclohexan-diol-(1.2) (V). Bei der Glykolspaltung sollte IV *cis,cis*-Mucondialdehyd (VI) liefern; wir gewannen jedoch bislang nur *trans,trans*-Mucondialdehyd (VIII) und einen neuen isomeren Mucondialdehyd, der wahrscheinlich die *cis,trans*-Form VII darstellt. VII lagert sich in Gegenwart von Jod und Licht in VIII um.

Wie wir berichtet haben¹⁾, können wir von 3.4.5.6-Tetrachlor-cyclohexan-(1) (I) aus über 1.2-Oxido-3.4.5.6-tetrachlor-cyclohexan(II) 3.4.5.6-Tetrachlor-cyclohexan-diol-(1.2) (III) herstellen. Aus diesem Diol (III) wurde durch

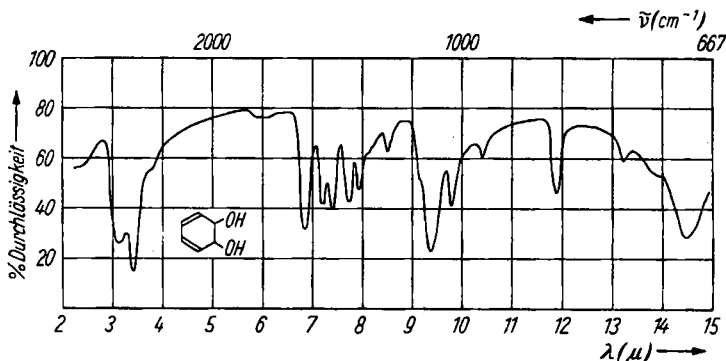


vorsichtige Entchlorierung mit Zinkstaub ein neues 5.6-Dihydroxy-cyclohexadien-(1.3) (IV) erhalten. Diesen erstmalig gewonnenen Stoff möchten wir bequemerweise „Benzoglykol“ nennen. Er löst sich in Wasser und Alkohol ziemlich leicht und bildet aus Benzol bei $73-74^\circ$ schmelzende Blättchen. Sein Absorptionsmaximum ($\lambda_{\max} = 262 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3.49$) liegt etwas langwelliger als das des Cyclohexadiens-(1.3) ($\lambda_{\max} = 255 \text{ m}\mu$) (Abbild. 1).

Abbild. 1. Maxima der UV-Spektren in Äthanol von Benzoglykol (IV) (1); Benzoglykol-diacetat (2); *cis,trans*-Mucondialdehyd (VII) (3) und *trans,trans*-Mucondialdehyd (VIII) (4)

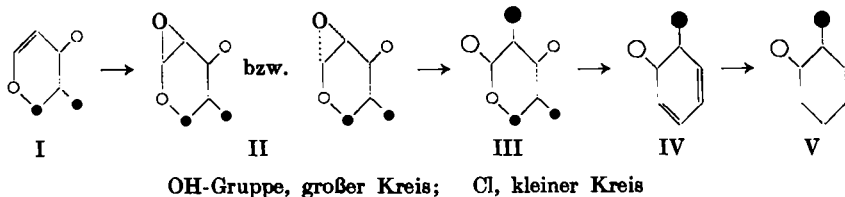
¹⁾ I. Mitteil.: S. Takei, M. Nakajima u. I. Tomida, Chem. Ber. 89, 263 [1956].

Das IR-Spektrum des Benzolglykols zeigt eine ziemlich einfache Absorption, was auf seiner symmetrischen Konfiguration beruht (Abbild. 2). Mit Entwässerungsmitteln, wie Calciumchlorid, Schwefelsäure oder Diphosphorpentoxid, sogar mit Acetylchlorid, geht Benzolglykol sehr leicht in Phenol über. Behandlung mit Acetanhydrid und Pyridin liefert dagegen ein Diacetat; durch Bromanlagerung erhält man zwei Dibromide vom Schmp. 103–105° bzw. 138–139°.



Abbild. 2. IR-Spektrum des Benzolglykols (IV) (Paraffin-Einbettung)

In Analogie zu den Bromiden des Cyclohexadiens-(1.3)²⁾ sollte das niedrigschmelzende das 1.2-, das höherschmelzende das 1.4-Dibromid sein. Mit Maleinsäure-anhydrid gibt Benzolglykol ein Addukt vom Schmp. 182–183°. Bei der Hydrierung in Gegenwart von Pd–BaSO₄ geht Benzolglykol unter Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff in das bekannte *trans*-Cyclohexan-diol-(1.2) (Schmp. 104°) (V) über. Hieraus kann man zwanglos schließen, daß das Benzolglykol *trans*-Konfiguration besitzt. Diese Tatsache steht mit der *trans*-Stellung der zwei OH-Gruppen des 3.4.5.6-Tetrachlor-cyclohexan-diols-(1.2) (III)¹⁾ in gutem Einklang. In normaler Weise ist bei der Aufspaltung des 1.2-Oxido-3.4.5.6-tetrachlor-cyclohexans (II), das zwangsläufig ein *cis*-Oxyd ist, Waldensche Umkehrung zum *trans*-Glykol eingetreten.



Interessanterweise erleidet Benzolglykol zwei Arten von Glykolspaltungen. Bei der Oxydation mit Perjodsäure ergab sich nämlich, neben dem schon bekannten bei 121° schmelzenden Mucondialdehyd (VIII)^{3,4)}, noch ein neuer

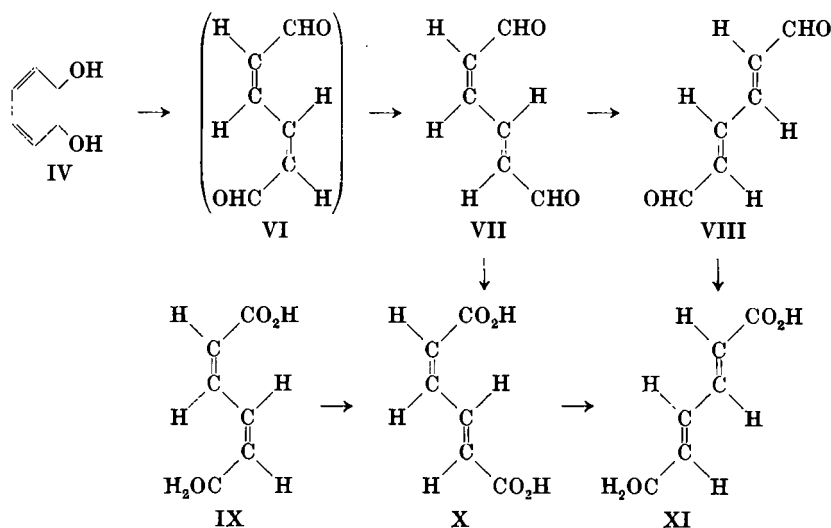
²⁾ E. H. Farmer u. W. D. Scott, J. chem. Soc. [London] 1929, 172.

³⁾ F. G. Fischer u. K. Löwenberg, Ber. dtch. chem. Ges. 66, 665 [1933].

⁴⁾ P. Karrer, C. H. Eugster u. S. Perl, Helv. chim. Acta 32, 1013 [1949].

bei 99° schmelzender *iso*-Mucondialdehyd (VII), gleichfalls in gelben Nadeln. Bleitetraacetat lieferte dagegen nur den Dialdehyd VII. Dieser wandelt sich in Gegenwart von Jod und Licht quantitativ in den höherschmelzenden Mucondialdehyd VIII um. Da die Konfigurationen beider Mucondialdehyde noch nicht bekannt sind, haben wir sie durch milde Oxydation mit Peressigsäure in die entsprechenden Muconsäuren übergeführt und dadurch ihre *cis*, *trans*-Beziehung geklärt: aus dem Dialdehyd VIII entsteht die bei 289° schmelzende *trans,trans*-Muconsäure (XI) (Dimethylester: Schmp. 154–155°)⁵. Der *iso*-Dialdehyd VII liefert die auch schon bekannte, bei 183° schmelzende *cis,trans*-Muconsäure (X) (Dimethylester: Schmp. 74.5°)^{6,7}. Die Oxydation des *trans,trans*-Dialdehyds VIII geht viel leichter vonstatten als diejenige des *cis,trans*-Dialdehyds VII. Das Absorptionsmaximum des *cis,trans*-Mucondialdehyds ($\lambda_{\max} = 270.5 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4.21$) liegt in einem etwas längeren Wellenbereich als das des *trans,trans*-Dialdehyds ($\lambda_{\max} = 269 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4.47$) (Abbild. 1). Daraus ergibt sich, daß der höherschmelzende Dialdehyd VIII *trans,trans*-, der niedrigerschmelzende *cis,trans*-Konfiguration besitzt.

Als erstes Umwandlungsprodukt sollte aus Benzolglykol bei der Glykolspaltung *cis,cis*-Mucondialdehyd (VI) entstehen, während wir nur die *trans,trans*-Form (VIII) und die *cis,trans*-Form (VII) gewinnen konnten. Über die Umlagerung der *cis,cis*-Muconsäure (IX) über die *cis,trans*-Säure (X) in die *trans,trans*-Säure (XI) wurde von Elvidge et al.^{6,7} Näheres mitgeteilt. Die Umwandlungen zwischen den drei geometrisch-isomeren Mucondialdehyden lassen sich in Analogie zu diesen Autoren erklären.



⁵) E. H. Farmer, J. chem. Soc. [London] 1923, 2531.

⁶) J. A. Elvidge, R. P. Linstead, B. A. Orkin, P. Sims u. (zum Teil) H. Baer u. D. B. Pattison, J. chem. Soc. [London] 1950, 2228.

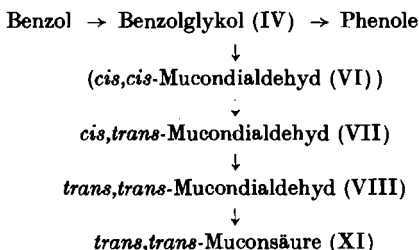
⁷) J. A. Elvidge, R. P. Linstead, P. Sims u. (zum Teil) B. A. Orkin, J. chem. Soc. [London] 1950, 2235.

Bei der Oxydation des *cis,trans*-Dialdehyds VII mit Peressigsäure haben wir neben der *cis,trans*-Muconsäure (X) ein etwa bei 270–280° sublimierbares Produkt $C_6H_8O_6$ gewonnen, das wir vorläufig als Dioxido-adipinsäure betrachten möchten.

F. G. Fischer und Mitarb.³⁾ sowie P. Karrer und Mitarbb.⁴⁾ haben einen bei 121° bzw. 117° schmelzenden Muconaldehyd erhalten, dessen Konfiguration aber noch nicht geklärt ist. Wir glauben, daß dieser mit unserem *trans,trans*-Mucondialdehyd (VIII) identisch ist.

Benzolglykol ist u. E. ein chemisch und physiologisch interessanter Stoff. Wir kennen z. B. keine Substanz, die wie das Benzolglykol irgendeinen funktionellen Substituenten in der 5.6-Stellung des Cyclohexadiens-(1.3) besitzt. Die chemische Synthese dieses neuen Benzolglykols wurde schon von einigen Forschern^{8,9)} versucht, ist aber bis heute noch nicht gelungen.

Physiologisch muß Benzolglykol bei der Benzol-Umwandlung im Tierkörper eine Rolle spielen. Es ist schon lange bekannt, daß Hunde oder Kaninchen nach Benzol-Fütterung im Harn neben Phenolen kleine Mengen *trans,trans*-Muconsäure ausscheiden^{10,11)}. Trotz vieler Bemühungen ist es bisher nicht gelungen, die dabei auftretenden Zwischenprodukte zu fassen. Wir möchten diese Lücke schematisch folgendermaßen ausfüllen:



Weitere Arbeiten in vivo sind im Gange.

Beschreibung der Versuche

trans-5.6-Dihydroxy-cyclohexadien-(1.3) (Benzolglykol) (IV): 2.89 g 3.4.5.6-Tetrachlor-cyclohexan-diol-(1.2) (III) wurden mit 15 g Zinkstaub im Mörser gut gemischt, mit 30 ccm Wasser versetzt und 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad stark gerührt. Aus dem warmen Reaktionsgemisch wurde der Zinkstaub abfiltriert und mit etwas heißem Wasser gewaschen. Das vereinigte Filtrat wurde 10 Stdn. lang ausgeäthert, der Äther nach dem Trocknen über Natriumsulfat verdampft und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Die farblosen Blättchen des *trans*-5.6-Dihydroxy-cyclohexadiens-(1.3) (IV) schmolzen bei 73–74°. Ausb. 1.18 g (94% d. Th.); leicht löslich in Methanol, Äthanol und Wasser; löslich in Benzol, Äther, Chloroform und Essigester; schwer löslich in Hexan. UV-Spektrum (Äthanol): $\lambda_{\max} = 262 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3.49$). $C_6H_8O_2$ (112.1) Ber. C 64.27 H 7.19 Gef. C 64.19 H 7.09

Katalytische Hydrierung von IV: Die Lösung von 20.3 mg IV in 3 ccm Äthanol nahm in Gegenwart von 20 mg 10-proz. Pd-BaSO₄ in 15 Min. 8.5 ccm (entspr. 2 Moll.)

⁸⁾ N. A. Milas, J. Amer. chem. Soc. **59**, 2342, 2345 [1937].

⁹⁾ J. Booth, E. Boyland u. E. E. Turner, J. chem. Soc. [London] **1950**, 1188.

¹⁰⁾ M. Jaffé, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **62**, 58 [1909].

¹¹⁾ D. V. Parke u. R. T. Williams, Biochem. J. **51**, 339 [1952]; **54**, 231 [1953]; **55**, 337 [1953].

Wasserstoff auf. Nach Absaugen des Katalysators wurde das Äthanol verdampft und das Hydrierungsprodukt aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 100–103°. Ausb. 20 mg (96% d.Th.). Die Mischprobe mit *trans*-Cyclohexan-diol-(1.2) vom Schmp. 104° zeigte keine, mit *cis*-Cyclohexan-diol-(1.2) (Schmp. 99°) aber eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung (Schmp. 55–73°).

$C_6H_{12}O_2$ (116.2) Ber. C 62.04 H 10.41 Gef. C 62.16 H 10.39

Dehydratisierung von IV: 0.14 g IV wurden mit pulverisiertem Calciumchlorid zerrieben, wobei unter Wärmeentwicklung Phenolgeruch auftrat. Das Reaktionsgemisch wurde in wenig Wasser gelöst und ausgeäthert. Den Ätherrückstand reinigte man durch Destillation, wobei das Destillat kristallisierte. Schmp. 40–41°. Ausb. 0.1 g (86% d.Th.). Die Mischprobe mit Phenol ergab keine Schmelzpunktserniedrigung. Phenol entstand auch unter Wärmeentwicklung mit anderen Entwässerungsmitteln wie P_2O_5 , konz. Schwefelsäure und sogar Acetylchlorid.

Benzolglykol-diacetat: 1.0 g IV wurde in 3 g Pyridin unter Kühlung mit Eiswasser allmählich mit 5 g Acetanhydrid versetzt. Tags darauf goß man die Reaktionslösung in Eiswasser, nahm in Äther auf und wusch die äther. Lösung mit 2*n* H_2SO_4 , Wasser, verd. Natronlauge und wieder mit Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther verdampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp.₅ 112°. Ausb. 1.42 g (81% d.Th.). UV-Spektrum (Äthanol): $\lambda_{max} = 257.5 \mu$ ($\log \epsilon = 3.69$).

Katalytische Hydrierung des Diacetats: Die Lösung von 0.149 g Diacetat in 10 ccm Äthanol nahm in Gegenwart von 50 mg 10-proz. Pd– $BaSO_4$ in 20 Min. 35 ccm (entspr. 2 Moll.) Wasserstoff auf. Nach der Aufarbeitung wurde 0.13 g Hydrierungsprodukt erhalten. Bei 90° (Badtemperatur) und 1 Torr ging 0.1 g eines farblosen Öls über. Das IR-Spektrum zeigte, daß dieses Hydrierungsprodukt mit *trans*-Cyclohexan-diol-(1.2)-diacetat identisch war.

Benzolglykol-dibromid: In eine Lösung von 0.3 g IV in 20 ccm Chloroform ließ man unter Kühlung mit Kältemischung 0.43 g (1 Mol.) Brom in 10 ccm Chloroform eintropfen, das unter sofortiger Entfärbung aufgenommen wurde. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und aus Benzol/Äthanol umkristallisiert. Benzolglykol-dibromid bildet dicke Tafeln, die bei 103–105° schmelzen, dann sofort erstarren und wieder bei 138–139° (Zers.) schmelzen. Ausb. 0.32 g (44% d.Th.).

$C_6H_8O_2Br_2$ (272.0) Ber. C 26.50 H 2.97 Br 58.77 Gef. C 26.21 H 3.33 Br 58.70

Aus der Mutterlauge wurde nach Abdestillieren des Lösungsmittels 0.22 g (30% d.Th.) des schwach gefärbten rohen Produktes erhalten. Nach Umkrist. aus Benzol schmolzen die farblosen Tafeln des Dibromids bei 138–139° (Zers.). Dieses höherschmelzende Dibromid war identisch mit dem Umwandlungsprodukt des niedrighschmelzenden Dibromids, das bei Erhitzung über seinen Schmelzpunkt hinaus erhalten wurde.

$C_6H_8O_2Br_2$ (272.0) Ber. C 26.50 H 2.97 Br 58.77 Gef. C 26.99 H 3.17 Br 58.60

Maleinsäure-anhydrid-Addukt des Benzolglykols (IV): 50 mg IV in 3 ccm absol. Benzol wurden mit 50 mg Maleinsäure-anhydrid versetzt. Nach Stehenlassen über mehrere Tage schieden sich wenige Kristalle ab. Diese schmolzen nach Umkrist. aus Essigester bei 182–183°.

$C_{10}H_{10}O_5$ (210.2) Ber. C 57.14 H 4.80 Gef. C 57.14 H 5.04

Oxydation des Benzolglykols (IV) mit Perjodsäure: 115 mg IV wurden in 2 ccm dest. Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit 4.5 ccm Perjodsäure-Lösung versetzt, die 241 mg HJO_4 (1.2fache Menge) enthielt. Sofort trat eine gelbe Färbung auf, und gleichzeitig fielen 18 mg (16% d.Th.) krist. Niederschlag aus, der nach dem Filtrieren und Umkrist. aus Benzol/Hexan hellgelbe Nadeln vom Schmp. 99° bildete. Er zeigt mit dem unten beschriebenen *cis,trans*-Mucondialdehyd (VII) vom Schmp. 99° keine Schmelzpunktserniedrigung. Nach halbstdg. Stehenlassen wurde das Filtrat mit Äther extrahiert, der Äther verjagt und der Rückstand aus Benzol/Hexan umkristallisiert. Es wurden 60 mg *trans,trans*-Mucondialdehyd (VIII) vom Schmp. 121° erhalten (53% d.Th.). UV-Spektrum (Äthanol): $\lambda_{max} = 269 \mu$ ($\log \epsilon = 4.47$).

$C_8H_8O_2$ (110.1) Ber. C 65.44 H 5.49 Gef. C 65.17 H 5.46

Bei der Behandlung mit überschüss. Perjodsäure bei Raumtemperatur wurde nur der höherschmelzende Mucondialdehyd (VIII) gewonnen. Bei Aufarbeitung des erst gebildeten VII in überschüss. Jodlösung lagert sich dieses in VIII um (s. u.).

Oxydation des Benzolglykols (IV) mit Bleitetraacetat: 0.4 g IV in 100 ccm absol. Benzol wurden bei 35° unter Umrühren mit 1.6 g (1 Mol.) Bleitetraacetat versetzt. Es trat sofort eine gelbe Färbung auf. Nach weiterem, 10 Min. langem Rühren wurde die Fällung abgesaugt und nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurden 0.38 g (97% d. Th.) Rohprodukt erhalten, die aus Benzol/Hexan umkristallisiert wurden. Die gelben Nadeln des *cis,trans*-Mucondialdehyds (VII) schmolzen bei 99°. UV-Spektrum (Äthanol): $\lambda_{\max} = 270.5 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4.21$).

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$ (110.1) Ber. C 65.44 H 5.49 Gef. C 65.47 H 5.82

cis,trans-Muconsäure (X): 0.18 g VII wurden mit 6 g 11.8-proz. Peressigsäure versetzt. Nach 5tägig. Stehenlassen war die gelbe Lösung beinahe entfärbt und hatte 17 mg krist. Rohprodukt ausgeschieden, das bei etwa 270–280° sublimierte.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ (174.1) Ber. C 41.39 H 3.47 Gef. C 41.45 H 3.73

Aus dem Filtrat wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in Natriumhydrogencarbonatlösung gelöst. Beim Ansäuern fielen 30 mg *cis,trans*-Muconsäure (X) vom Schmp. 180–183° aus. Der nach üblicher Aufarbeitung gewonnene Dimethylester der Säure schmolz bei 74–74.5°; er zeigte mit dem Dimethylester der aus Phenol dargestellten *cis,trans*-Muconsäure vom Schmp. 73–74° keine Schmelzpunktserniedrigung, eine deutliche jedoch mit *cis,cis*-Muconsäure-dimethylester vom Schmp. 74.5° (58–65°).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4$ (170.2) Ber. C 56.46 H 5.92 Gef. C 56.51 H 6.16

trans,trans-Muconsäure (XI): 60 mg VIII wurden mit 11.5 g 11.8-proz. Peressigsäure versetzt. Die gelbe Färbung der Lösung war nach 1 Stde. unter Abscheidung farbloser Kristalle verschwunden. Man ließ über Nacht stehen und verdampfte dann den größten Teil des Lösungsmittels. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt; nach Umkristallisieren aus Äthanol lieferte es 60 mg (78% d. Th.) *trans,trans*-Muconsäure (XI) vom Schmp. 286° (Zers.).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$ (142.1) Ber. C 50.71 H 4.26 Gef. C 51.31 H 4.46

Der Dimethylester der Säure schmolz bei 154–155°; er zeigte mit dem Dimethylester (Schmp. 154–155°)¹² der aus Adipinsäure hergestellten *trans,trans*-Muconsäure keine Schmelzpunktserniedrigung.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4$ (170.2) Ber. C 56.46 H 5.92 Gef. C 56.20 H 6.15

Umlagerung von VII zu VIII: Die Lösung von 30 mg VII vom Schmp. 99° in Benzol wurde mit wenig Jod versetzt und einige Minuten mit Sonnenlicht bestrahlt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt vom Schmp. 116–118° in quantitativer Ausbeute erhalten, nach Umlösen aus Hexan/Benzol lieferte es 23 mg gelbe Nadeln vom Schmp. 121°. Es zeigte mit *trans,trans*-Mucondialdehyd (VIII), der bei der Perjodsäure-Oxydation vom IV gebildet wurde, keine Schmelzpunktserniedrigung.

¹²) Org. Syntheses, Coll. Vol. XXVI, S. 57.