

stoff wird vom Katalysator abdekantiert und das Lösungsmittel bis auf wenige ccm abdestilliert. Die beim Abkühlen erhaltenen Kristalle liefern beim Umlösen aus Essigester/Hexan farbl. Nadeln vom Schmp. 149–150°. Ausb. 90% d. Th.

Durch 15 stdg. Verseifung in Eisessig und konz. Salzsäure erhält man das Hydrochlorid vom Schmp. 235–237° (Zers.).

FRIEDHELM KORTE, KARL-HEINZ BÜCHEL und LUDOLF SCHIFFER

Zur chemischen Klassifizierung von Pflanzen, XVI¹⁾

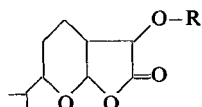
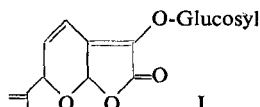
Zur Kenntnis des Gentiopikrins

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 31. Dezember 1957)

Die Konstitutionsformel des Gentiopikrins wird durch Synthese des vollständigen Grundskeletts gestützt. Man erhält dieses aus dem δ -Isopropyl- δ -valerolacton durch Anwendung der Hydroxyalkylden-lacton-Umlagerung. Die Reindarstellung des Gentiopikrins aus handelsüblicher *Radix Gentianae* gelingt durch Gegenstromverteilung. Die Befunde von S. PESONEN und E. RAMSTAD²⁾ am Gentiopikrin werden gedeutet.

Für die Aufstellung der Konstitutionsformel des Gentiopikrins (I) war der Nachweis der Isopropylgruppe im Tetrahydrogentiopikrin³⁾ von wesentlicher Bedeutung. Er stützte sich sowohl auf die Identifizierung der Isobuttersäure nach Oxydation mit KMnO_4 wie auf das Auftreten der typischen Isopropylbanden im IR-Spektrum^{3,4)} bei den Hexahydroderivaten II a–c. Zur Sicherung der Gentiopikrinformel haben wir daher das die Isopropylgruppe enthaltende Grundskelett (XVII) synthetisiert.



IIa: R = H

IIb: R = Glucosyl

IIc: R = Tetraacetylglucosyl

Wir gingen dabei vom γ, γ -Dimethyl-acetessigester (III) aus, der nach einer allgemeinen Synthese für β -Dicarbonylverbindungen von HAUSER⁵⁾ hergestellt werden kann, indem entsprechend substituierte Malonsäure-äthylester-tert.-butylester der Isobutylenspaltung unterworfen werden. Bessere Ausbeuten (55–65% d. Th.) ergibt

¹⁾ XV. Mittel.: F. KORTE und H. MACHLEIDT, Chem. Ber. **90**, 2276 [1957].

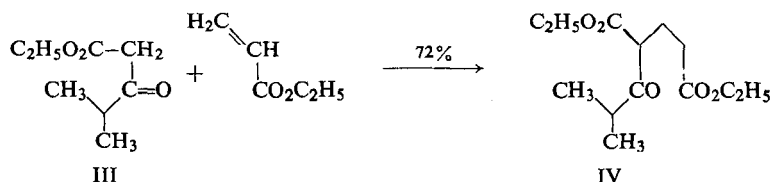
²⁾ J. Amer. pharmac. Assoc., sci. Edit., Vol. XLV, **8**, 522 [1956].

³⁾ F. KORTE, Chem. Ber. **87**, 512, 769, 774 [1954].

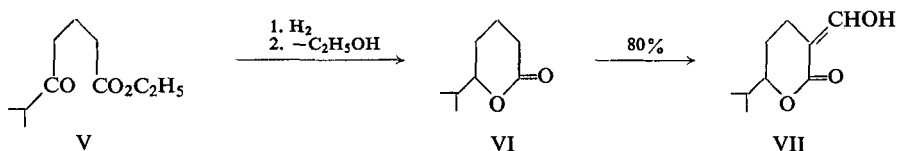
⁴⁾ N. SHEPHARD und D. M. SIMPSON, Quart. Rev. (chem. Soc., London) **7**, 161 [1953].

⁵⁾ D. S. BRESLOW, E. BAUMGARTEN und R. C. HAUSER, J. Amer. chem. Soc. **66**, 1286 [1944].

jedoch die Säurespaltung des Isobutyryl-acetessigesters in absol. Äthanol/Natrium-äthylat unter milden Bedingungen⁶⁾. Die direkte Acylierung des Essigesters durch Isobuttersäureester bzw. Isobutyrylchlorid liefert nur geringe Ausbeuten unter 10%. Die Michaeladdition von III an Acrylsäure-äthylester führt über die Zwischenstufen



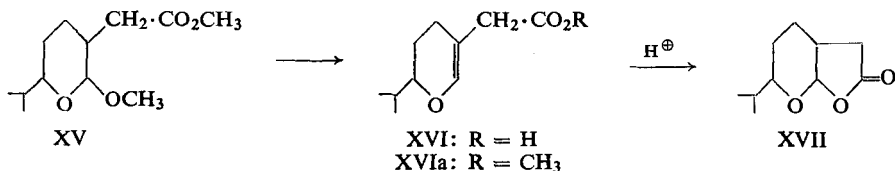
IV und V zum δ -Isopropyl- δ -valerolacton (VI). Dieses wird mit Ameisensäure-äthylester zu VII kondensiert und anschließend der Hydroxyalkylden-lacton-Umlagerung⁷⁾ unterworfen. Die entstehenden Tetrahydro- (XI) und Dihydropyranester (VIII) werden



gemeinsam verseift, die 6-Isopropyl-tetrahydropyran-carbonsäure XII durch fraktionierte Kristallisation aus absol. Ligroin abgetrennt und mit Thionylchlorid/Pyridin in das Säurechlorid XIII übergeführt. Durch Aufbau nach ARNDT-EISSERT wird hieraus



der 2-Methoxy-6-isopropyl-tetrahydropyran-essigsäure-(3)-methylester (XV) erhalten. Die α,β -ungesättigten Dihydropyransäurechloride (z. B. X) eignen sich nicht für den Aufbau, da sie mit Diazomethan keine kristallinen Diazoketone ergeben⁸⁾. Destilliert man XV mit Polyphosphorsäure, so wird Methanol abgespalten zu XVIa; durch Ver-



seifung erhält man die ungesättigte Säure XVI, die durch Destillation in Gegenwart von H^\oplus zum 8-Oxo-3-isopropyl-2.9-dioxa-bicyclo-[0.3.4]-nonan (XVII) cyclisiert wird.

6) H. HUNSDIECKER, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 454 [1942].

7) F. KORTE und H. MACHLEIDT, Chem. Ber. **88**, 136 [1955]; **90**, 2150 [1957].

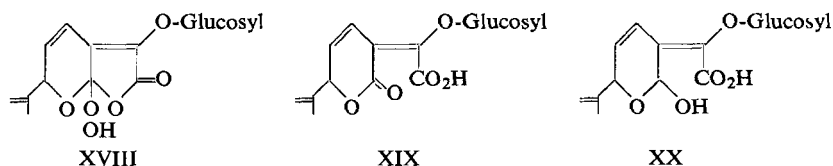
8) J. H. WOTIZ und St. N. BUCO, J. org. Chemistry **20**, 210 [1955].

Das IR-Spektrum zeigt eine intensive γ -Lactonbande bei 1780 cm^{-1} ; die Lactontitration ergibt den Verbrauch von 1 Mol. NaOH. Ähnlich wie das Hexahydrogentiogenin^{1,3)} ist dieses Lacton nicht löslich in Natriumhydrocarbonat, wohl aber in 1 n NaOH ; die dadurch frei werdende Aldehydgruppe läßt sich mit Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) nachweisen. Auch die typischen Banden der Isopropylgruppe im IR-Spektrum liegen ähnlich wie bei den Hexahydroderivaten II des Gentiopikrins³⁾.

XVII:	828	912	953	972	1162	1340	1370 cm^{-1}
Hexahydroderivate des Gentiopikrins:	824	926	946	974	1165	1333	1374 cm^{-1}

In Verbindung mit den früheren Befunden^{1,3)} ist damit das Grundskelett als weitgehend gesichert anzusehen.

Während der Durchführung dieser Synthesen beschrieben S. PESONEN und E. RAMSTAD²⁾ ein mit Luftsauerstoff erhaltenes „Oxydationsprodukt“ des Gentiopikrins, welches sie nicht rein darstellten, sondern nur papierchromatographisch identifizierten. Dabei sollte über ein Peroxyd XVIII die Verbindung XIX gebildet werden. Die Autoren glaubten, daß XIX mit dem Gentiamarin von G. TANRET⁹⁾ identisch sei.



Wir haben bereits früher den Nachweis geführt, daß Gentiamarin keine einheitliche Substanz ist¹⁰⁾.

Da wir über geeignete synthetische Vergleichssubstanzen verfügten, prüften wir, ob die von PESONEN und RAMSTAD vorgeschlagene Formel richtig sein kann. Das benötigte Gentiopikrin isolierten wir aus der käuflichen, nicht stabilisierten Droge *Radix Gentianae*, was bisher nicht gelungen war. Dies wurde durch Trennung des Rohextraktes in einer Gegenstromverteilungsapparatur über 100 Stufen erreicht, wobei alle Operationen unter Stickstoff ausgeführt wurden.

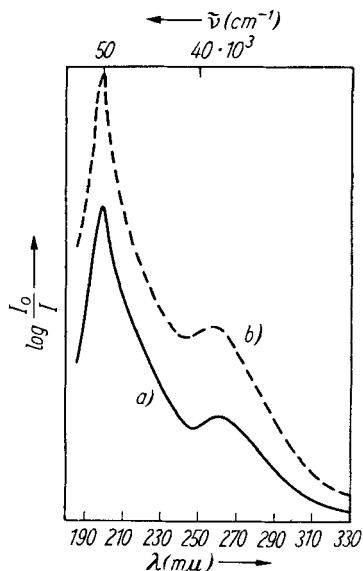
Löst man Gentiopikrin in Wasser und läßt die Lösung einige Zeit stehen, so erhält man die von PESONEN und RAMSTAD beschriebene Zone A im Papierchromatogramm (R_F 0.19, n-Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:5). Die Substanz kann aus folgenden Gründen nicht die Formel XIX besitzen:

1. Anilinhydrogenphthalat und TTC weisen auf eine Halbacetalstruktur hin, die in XIX fehlt.
2. Die synthetisch erhaltenen Substanzen XXI⁷⁾ und XXIII, welche die charakteristische Lactongruppierung von XIX enthalten, lassen sich nicht mit TTC und Anilinhydrogenphthalat anfärben.
3. Läßt man das Gentiopikrin unter Stickstoff in wäßriger Lösung stehen, so bildet sich ebenfalls das Produkt A (R_F 0.19). Die Intensität der Zone A nimmt bei längerem Stehenlassen zu.

⁹⁾ Bull. Soc. chim. France **33**, 1071 [1905].

¹⁰⁾ F. KORTE, Chem. Ber. **87**, 1357 [1954].

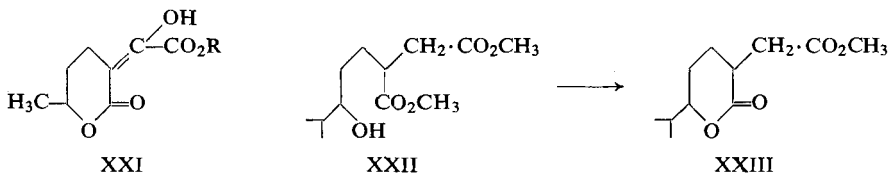
Die experimentellen Ergebnisse stimmen jedoch überein mit der Formel XX, bei welcher der Lactonring des Gentiopikrins hydrolytisch geöffnet ist. Erhärtet wird diese Vorstellung durch folgenden Befund: Mißt man die UV-Absorption der Zone A nach ihrer Elution vom Papier, so findet man das Spektrum a) (Abbild.).



UV-Spektren
von Gentiopikrin
a) nach 114 stdg. Stehenlassen
in Wasser unter Stickstoff,
Chromatographie
und Elution bei R_F 0.19
mit Wasser;
b) nach Lactonringöffnung
mit 1 Mol. Natronlauge
und Ansäuern mit
1 Mol. Salzsäure

Die gleiche Absorption ist nachweisbar, wenn der Lactonring des Gentiopikrins unter Stickstoff mit einem Mol. Natronlauge geöffnet und anschließend ein Mol. Salzsäure zugegeben wird. Chromatographiert man diese Lösung, so tritt die Zone A stärker auf. Nach dem Eluieren zeigt diese den gleichen Verlauf der UV-Absorption (Abbild.).

Ob durch Luftenwirkung auf Gentiopikrin die Lactonsäure XIX entsteht, kann zur Zeit nicht entschieden werden. Eine derartige Reaktion scheint möglich, da wir eine ähnliche Oxydation am gesättigten Grundskelett XVII nachweisen konnten. Die Oxydation der Verbindung XVII mit Wasserstoffperoxyd in n NaOH führt nämlich zu einer Dicarbonsäure, die keine Reaktion mit TTC gibt und deren beide Carboxylgruppen sich titrimetrisch bestimmen lassen. Bei der Veresterung mit Methanol erhält man den Hydroxydicarbonsäure-dimethylester XXII, wie die OH-Bande bei 3440 cm^{-1} und die Ester-carbonylbande bei 1730 cm^{-1} im IR zeigen.



Bei der langsamen Destillation mit Polyphosphorsäure schließt sich der δ -Lactonring (die OH-Bande im IR verschwindet), und es kann mit 64-proz. Ausbeute der

δ -Isopropyl- δ -valerolacton- α -essigsäure-methylester (XXIII) isoliert werden, der weder mit Anilinhydrogenphthalat noch mit TTC reagiert.

Wir danken dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für eine Sachbeihilfe.

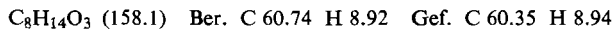
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle UV-Spektren wurden in Methanol gemessen (Beckman-Spektrophotometer DK 1). Die IR-Spektren der Flüssigkeiten wurden als Film zwischen NaCl-Scheiben gemessen (Perkin-Elmer, Modell 21).

γ,γ -Dimethyl-acetessigester (III)

a) 260 g *Acetessigester* und 46 g Natrium werden in 0.8 l absol. Äthanol umgesetzt, der Alkohol abdestilliert und der trockene Natriumacetessigester in 1.5 l absol. Äther suspendiert. Unter gutem Rühren läßt man 212 g (2 Mol) *Isobutyrylchlorid* zutropfen, so daß der Äther schwach siedet. Bis zum Ende der NaCl-Abscheidung wird noch gerührt, sodann mit Eiswasser zersetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 destilliert man das Lösungsmittel ab und fraktioniert den Rückstand i. Vak.; Sdp.₁₆ 114 bis 118°, Ausb. 216 g (54 % d. Th.) *Isobutyryl-acetessigester*. UV-Absorption: λ_{max} 278 m μ , $\log \epsilon$ 3.84.

25 g Na werden in 850 ccm absol. Äthanol gelöst und auf +10° abgekühlt. Dann wird der *Isobutyryl-acetessigester* langsam zugegeben und noch 1 Stde. gerührt. Man läßt 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen und destilliert den größten Teil des Alkohols ab. Der Rückstand wird mit verd. Salzsäure neutralisiert und mehrmals ausgeäthert. Nach dem Trocknen über CaCl_2 destilliert man den Äther ab und fraktioniert das zurückbleibende Öl 3 mal i. Vak. In den Vorläufen befindet sich *Essigester*, *Isobuttersäureester* und *Acetessigester*. Man erhält 110 g (64 % d. Th.) *γ,γ -Dimethyl-acetessigester (III)*, Sdp.₁₃ 83–86°, als farb., fruchtartig riechende Flüssigkeit. UV-Absorption: λ_{max} 244 m μ , $\log \epsilon$ 3.06.



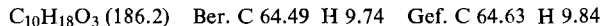
b) Zu 13 g Mg-Spänen werden 1.5 ccm CCl_4 und 15 ccm absol. Äthanol gegeben. Anschließend fügt man noch 150 ccm absol. Äther hinzu und erhitzt zum Sieden. Sodann läßt man 100 g *Malonsäure-äthylester-tert.-butylester*⁵⁾ vom Sdp.₁₆ 94–95° und 46 ccm absol. Äthanol langsam zutropfen. Nach 3 stdg. Sieden hat sich das Mg gelöst. In diese Mischung läßt man langsam die Lösung von 57.5 g *Isobutyrylchlorid* in 160 ccm absol. Äther eintropfen und erhitzt noch 30 Min. Nach dem Erkalten wird mit 100 ccm 0.5 n H_2SO_4 angesäuert, mit Äther extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Beim Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 136 g des rohen *Isobutyrylmalonsäure-äthylester-tert.-butylesters*. Dieser wird in 200 ccm absol. Benzol gelöst und 1 Stde. unter Verwendung eines Wasserabscheiders erhitzt. Sodann werden vorsichtig 2 g *p-Toluolsulfonsäure* zugesetzt und wieder zum Sieden erhitzt, wobei eine heftige Gasentwicklung einsetzt. Durch Entfärben von Bromwasser läßt sich *Isobutylen* nachweisen. Es wird 8 Stdn. erhitzt, die Benzollösung nach dem Erkalten mit dem gleichen Volumen Äther verdünnt, mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Äther und Benzol destilliert man bei Normaldruck ab und fraktioniert das zurückbleibende Öl mehrfach über eine 12-cm-Vigreux-Kolonne i. Vak.; Sdp.₁₆ 89–92°, Ausb. 43 g (48 % d. Th.) *γ,γ -Dimethyl-acetessigester (III)*.

Das Produkt enthält noch etwas nicht umgesetzten *Malonsäure-äthylester-tert.-butylester*, der wegen des fast gleichen Siedepunktes schwer abzutrennen ist. Der Reinheitsgrad läßt sich mit Hilfe der UV-Absorption feststellen.

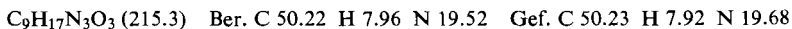
α-Isobutyryl-glutarsäure-diäthylester (IV): In die Lösung von 2 g Na in 50 ccm absol. Äthanol werden nach dem Erkalten unter Rühren 237 g (1.5 Mol) *γ,γ-Dimethyl-acetessigester* gegeben. Unter weiterem Rühren läßt man anschließend bei 100° Wasserbadtemp. 150 g (1.5 Mol) frisch dest. *Acrylsäure-äthylester* langsam zutropfen. Man rührt noch 3 Stdn., läßt über Nacht stehen und säuert mit verd., kalter Schwefelsäure an. Das ausfallende Öl wird mit Äther verdünnt und abgetrennt, die wäbr. Schicht nochmals ausgeäthert und die vereinigten Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers wird i. Vak. fraktioniert. *IV* bildet ein farbloses Öl vom Sdp._{0,05} 95–99°, Ausb. 278 g (72% d. Th.). Die Substanz zeigt mit FeCl₃ eine schwach violette Enolreaktion. Absorption im UV: λ_{max} 260 mμ, log ε 2.7.



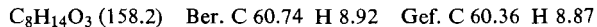
γ-Isobutyryl-buttersäure-äthylester (V): 278 g *IV* werden mit 360 ccm Wasser und 50 ccm konz. Schwefelsäure unter Rückflußkühlung auf 100° erhitzt, bis keine CO₂-Entwicklung mehr zu beobachten ist (12 Stdn.). Nach dem Erkalten sättigt man die wäbr. Schicht mit Ammoniumsulfat, nimmt das sich abscheidende Öl in 3 mal je 200 ccm Äther auf. Das nach Abdampfen des Äthers zurückbleibende Öl wird mit 300 ccm absol. Äthanol und 30 ccm konz. Schwefelsäure 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, der größte Teil des überschüss. Alkohols abdestilliert und die Lösg. mit wäbr. NaHCO₃-Lösg. neutralisiert. Nach Ätherextraktion wird der Verdampfungsrückstand i. Vak. fraktioniert. Man erhält 178 g (89% d. Th.) *V* als farbloses Öl vom Sdp._{0,05} 60–62°. Die δ-Ketogruppe läßt sich mit der Legalschen Probe nachweisen.



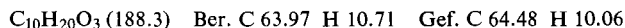
Semicarbazon von V: 0.5 g *Ketoester V* werden in 10 ccm Äthanol gelöst, etwas Wasser bis zur Trübung hinzugesetzt, mit wenig Äthanol wieder geklärt, 1 g *Semicarbazid-hydrochlorid* und 1.5 g Natriumacetat hinzugefügt und unter Rühren auf dem Wasserbad 1 Stde. erwärmt. Man läßt dann 50 Stdn. stehen, filtriert die abgeschiedenen Kristalle ab und kristallisiert aus Methanol um. Farbl. Nadeln, Schmp. 185°.



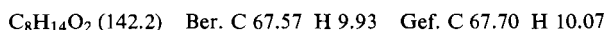
γ-Isobutyryl-buttersäure: 80 g *Michael-Addukt IV* werden unter Rühren mit 120 ccm Wasser und 14 ccm konz. Schwefelsäure auf 100° erhitzt, wobei das entstehende Äthanol abdestilliert. Nach Beendigung der Decarboxylierung wird mit Ammoniumsulfat gesättigt, die Säure ausgeäthert und i. Vak. fraktioniert. Farbl. Öl, Sdp._{0,05} 97°, Ausb. 40 g (81.5% d. Th.).



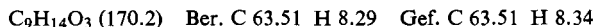
δ-Hydroxy-δ-isopropyl-n-valeriansäure-äthylester: Die Lösung von 178 g *V* in 150 ccm Äthanol wird unter Zusatz von 30 g Raney-Ni (Degussa) und 1 g Triäthylamin bis zur Beendigung der *Wasserstoff*-Aufnahme (5–6 Stdn.) im Autoklaven bei 100°/120 at geschüttelt. Man zentrifugiert das Raney-Ni ab und destilliert den Hydroxyester i. Vak. Dabei tritt schon teilweise Lactonisierung ein, wodurch ein etwas erhöhter C-Wert gefunden wird. Das IR-Spektrum zeigt eine OH-Bande 3340 cm⁻¹. Farbloses Öl, Sdp._{0,1} 68–71°, Ausb. 165 g (92% d. Th.).



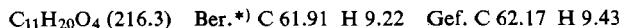
δ-Isopropyl-δ-valerolacton (VI): 175 g *δ-Hydroxy-δ-isopropyl-n-valeriansäure-äthylester* werden mit 3 Tropfen Polyphosphorsäure versetzt und bei 12 Torr langsam destilliert. Es findet eine lebhaft Äthanolabspaltung statt. Es wird noch 2 mal unter gleichen Bedingungen destilliert, wobei *VI* als farbloses Öl vom Sdp.₁₂ 110–112° resultiert. Ausb. 120 g (89% d. Th.). Das IR-Spektrum zeigt keine OH-Bande mehr; durch Titration wird eine Lactongruppierung pro Mol. nachgewiesen. UV-Absorption: λ_{max} 209 mμ, log ε 1.96.



δ-Isopropyl-α-hydroxymethylen-δ-valerolacton (VII): 94 g (0.66 Mol) *Lacton VI* und 64 g (0.86 Mol) *Äthylformiat*, in 150 ccm absol. Äther gelöst, läßt man einer Suspension von 16.4 g (0.71 g-Atome) pulverisiertem Na in 200 ccm absol. Äther und 1 ccm absol. Äthanol langsam zutropfen. Es scheidet sich ein gelbes Na-Salz ab. Nach dem Rühren über Nacht wird mit Eiswasser versetzt, ausgeäthert und die wäßr. Phase mit Salzsäure bei -5° bis p_H 2 angesäuert. Es fällt die krist. Hydroxymethylenverbindung *VII* aus, welche abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und i. Vak. getrocknet wird. Ausb. 90.5 g (90% d. Th.). Nadeln vom Schmp. 100 bis 101° (aus Aceton/Petroläther). Enolreaktion mit $FeCl_3$ rotviolett. Enoltitration nach K. H. MEYER: 96--100% Enolform. Absorption im UV: λ_{max_1} 250 $m\mu$, $\log \epsilon$ 3.97; λ_{max_2} 209 $m\mu$, $\log \epsilon$ 1.96 (Grundabsorption des Lactons).

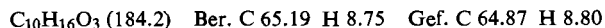


Umlagerung der Hydroxymethylenverbindung VII zu XI: Eine Lösung von 7.7 g *VII* in 100 ccm absol., 6% Chlorwasserstoff enthaltendem *Methanol* läßt man 50 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Nach Abdestillieren von etwa 50 ccm *Methanol* i. Vak. wird die Lösung in 120 ccm gesätt. K_2CO_3 -Lösg. eingerührt und 3 mal mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge werden über Na_2SO_4 getrocknet, der Äther abdestilliert, das Öl nochmals in absol. Äther aufgenommen und nach erneutem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. fraktioniert. Man erhält 8.2 g farbl. Öl vom Sdp._{0,01} $58-59^{\circ}$, das vorwiegend aus *2-Methoxy-6-isopropyl-3-carbomethoxy-tetrahydropyran (XI)* und nach der UV-Absorption bei 240 $m\mu$ ($\alpha = 15.1$) zu 20% aus *6-Isopropyl-3-carbomethoxy-5.6-dihydro-4H-pyran (VIII)* besteht.

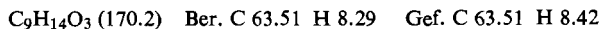


*) einschl. Korrekt. für 20% Gehalt an VIII

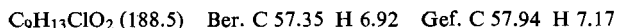
6-Isopropyl-3-carbomethoxy-5.6-dihydro-4H-pyran (VIII): 7 g des Umlagerungsproduktes von VII werden mit einem Tropfen Polyphosphorsäure versetzt und in eine kleine Destillationsapparatur mit aufgesetzter 10-cm-Vigreux-Kolonne gebracht. Die Substanz wird bei 16 Torr 1 Stde. auf 75° erwärmt, wobei lebhaft Methanolabsplattung eintritt. Anschließende Destillation ergibt VIII als farbloses Öl vom Sdp._{0,03} 57° . Ausb. 5.96 g (90% d. Th.). UV-Absorption: λ_{max} 240 $m\mu$, $\log \epsilon$ 4.13.



6-Isopropyl-3-carboxy-5.6-dihydro-4H-pyran (IX): 5 g *Methylester VIII* werden mit einer Lösung von 2.5 g KOH in 20 ccm *Methanol* und 10 ccm Wasser auf dem Wasserbad erwärmt, bis auf Zusatz von weiterem Wasser keine Trübung mehr eintritt. Nach 4 Stdn. destilliert man das *Methanol* i. Vak. ab und säuert die wäßr. Lösung unter Eiskühlung mit Salzsäure an. Die ausfallenden Kristalle werden abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Schmp. $71-72^{\circ}$ (aus Äthanol/Wasser). Ausb. 4.2 g (91% d. Th.). UV-Absorption: λ_{max} 238 $m\mu$, $\log \epsilon$ 4.02.



6-Isopropyl-5.6-dihydro-4H-pyran-carbonsäure-(3)-chlorid (X): 4 g *Dihydropyransäure IX* werden mit 15 ccm *Thionylchlorid* versetzt und bis zur Beendigung der Gasentwicklung 2—3 Stdn. auf dem Wasserbad bei 50° erwärmt. Man destilliert das überschüss. Thionylchlorid i. Vak. ab und fraktioniert den Rückstand. X bildet ein farbloses Öl vom Sdp._{0,4} 69° ; Ausb. 3.6 g (80% d. Th.).



p-Toluidid von IX: Der Lösung von 740 mg *Säurechlorid X* in 20 ccm absol. Äther werden 1.2 g *p-Toluidin*, in 50 ccm Äther gelöst, hinzugefügt, wobei Hydrochlorid ausfällt. Nach

24 Stdn. wird in der Kälte 2 mal mit je 30 ccm *n* HCl ausgeschüttelt und die nun klare Ätherschicht einmal kurz mit 0.1 *n* NH₃ gewaschen. Nach Abdestillieren des Äthers bleibt ein krist. Rückstand, der aus Benzol/Benzin umkristallisiert wird. Farbl. Nadeln vom Schmp. 107°. Ausb. 790 mg.

C₁₆H₂₁NO₂ (259.3) Ber. C 74.10 H 8.16 N 5.40 Gef. C 74.33 H 8.02 N 5.38

2-Methoxy-6-isopropyl-3-carboxy-tetrahydropyran (XII): 90 g nicht destilliertes Ester-gemisch (Umlagerungsprodukt von VII), das — wie das UV-Spektrum zeigt — neben XI 12.7% an Dihydropyranester VIII enthält, werden mit einer Lösung von 30 g KOH in 200 ccm Methanol/Wasser (1:1) 24 Stdn. bei Zimmertemperatur geschüttelt, das Methanol abdestilliert und die Lösung in der Kälte auf *p*_H 2 angesäuert. Die durch Ätherextraktion gewonnene ölige Säure wird anschließend mit der gleichen Menge absol. Ligroin aufgenommen und auf -50° gekühlt, bis die Kristallisation einsetzt. Man läßt 24 Stdn. bei -20° stehen und saugt die Kristalle schnell ab. Ausb. 34 g (45% d. Th.) XII in farblosen Kristallen vom Schmp. 120—125°. Die Substanz enthält noch 1—2% an Dihydropyransäure IX, was durch UV-Absorption nachgewiesen wird.

C₁₀H₁₈O₄ (202.2) Ber. C 59.38 H 8.97 Gef. C 59.63 H 8.91

2-Methoxy-6-isopropyl-tetrahydropyran-carbonsäure-(3)-chlorid (XIII): 22 g *Tetrahydro-pyran-carbonsäure XII* (0.11 Mol) werden in einer Mischung aus 40 ccm absol. Benzol, 60 ccm absol. Äther und 9.6 g absol. Pyridin (0.12 Mol) gelöst. In diese Lösung läßt man unter Kühlung 12.2 g (0.11 Mol) *Thionylchlorid* (puriss.), in 50 ccm Äther gelöst, langsam eintropfen. Man rührt 5 Stdn. bei Zimmertemperatur. Vom Hydrochlorid wird unter Luftausschluß filtriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das *Säurechlorid XIII* i. Vak. fraktioniert. Farbl. Öl, Sdp._{0,1} 56—58°. Ausb. 17.2 g (71% d. Th.).

C₁₀H₁₇ClO₃ (220.7) Ber. C 54.42 H 7.76 Gef. C 54.14 H 7.38

p-Toluidid von XII: Zu der Lösung von 318 mg *Säurechlorid XIII* in 10 ccm absol. Äther werden 500 mg *p-Toluidin*, in 40 ccm absol. Äther gelöst, gegeben. Dabei fällt das Hydrochlorid aus. Nach 15 Stdn. wird zweimal mit je 35 ccm 0.05 *n* HCl ausgeschüttelt, 1 mal kurz mit 10 ccm 0.05 *n* NH₃ gewaschen und die Ätherschicht getrocknet. Sie hinterläßt einen festen Rückstand, der, aus Ligroin 2 mal umkristallisiert, farbl. Nadeln vom Schmp. 151° ergibt.

C₁₇H₂₅NO₃ (291.4) Ber. C 70.07 H 8.65 N 4.81 Gef. C 70.09 H 8.75 N 4.77

2-Methoxy-6-isopropyl-3-diazoacetyl-tetrahydropyran (XIV): Einer über KOH getrockneten *Diazomethan*-Lösung, die aus 40 g Nitrosomethylharnstoff und 60 g KOH in 70 ccm Wasser bereitet ist, werden 17.2 g *Methoxysäurechlorid XIII* hinzugefügt. Es setzt eine starke Stickstoffentwicklung ein. Nach 8 stdg. Stehenlassen bei 0° und weiteren 10 Stdn. bei Zimmertemperatur wird der Äther abdestilliert; es hinterbleibt ein gelber, krist. Rückstand, der aus wenig absol. Petroläther umkristallisiert wird. Gelbe, derbe Kristalle vom Schmp. 73—74°, Ausb. 12.9 g (73% d. Th.). UV-Absorption: λ_{max} 246 mμ, log ε 4.04.

C₁₁H₁₈N₂O₃ (226.3) Ber. C 58.39 H 8.02 N 12.38 Gef. C 58.74 H 8.08 N 12.26

2-Methoxy-6-isopropyl-tetrahydropyran-essigsäure-(3)-methylester (XV): 12.9 g *Diazoketon XIV* werden in 400 ccm absol. *Methanol* gelöst und mit frisch gefälltem Silberoxyd (aus 30 g Silbernitrat) unter Rückflußkühlung bis zur Beendigung der Stickstoffentwicklung erhitzt. Es bildet sich ein leichter Silberspiegel. Nach 3 Stdn. wird vom Silberoxyd filtriert, mit Aktivkohle behandelt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird i. Vak. über eine Vigreux-Kolonnen fraktioniert. Farbl. Öl, Sdp._{0,1} 64—66°. Ausb. 9.05 g (69% d. Th.). UV-Absorption: Esterbande bei λ_{max} 209 mμ, log ε 2.77.

C₁₂H₂₂O₄ (230.3) Ber. C 62.58 H 9.63 Gef. C 62.37 H 9.89

6-Isopropyl-5,6-dihydro-4-H-pyran-essigsäure-(3)-methylester (XVIa): 9 g *XV* werden mit einem Tropfen Polyphosphorsäure versetzt und 1 Stde. unter Durchperlen eines Stickstoffstromes auf 75° erwärmt. Dabei spaltet sich Methanol ab, das in einer Kühlfalle kondensiert wird. Anschließend wird. i. Vak. destilliert. 6.98 g (89% d. Th.) *XVIa* als farbloses Öl vom Sdp._{0,1} 68–70°. Im IR-Spektrum zeigt sich eine intensive, der C=C-Doppelbindung zuzuordnende Bande bei 1650 cm⁻¹. UV-Absorption: λ_{max} 208 mμ, log ε 3.59.

C₁₁H₁₈O₃ (198.3) Ber. C 66.64 H 9.15 Gef. C 66.36 H 9.85

8-Oxo-3-isopropyl-2,9-dioxa-bicyclo-[0.3.4]-nonan (XVII): 5.8 g *Ester XVIa* werden in einer Lösung von 6.5 g KOH in 14 ccm Wasser und 20 ccm Methanol geschüttelt, bis auf weiteren Wasserzusatz keine Trübung mehr eintritt. Nach 6 stdg. Rühren bei 25° wird das Methanol i. Vak. abdestilliert, der wäßr. Rückstand bei 0° unter Rühren mit Salzsäure auf pH 2 angesäuert, die ausfallende ölige Säure *XVI* ausgeäthert, getrocknet und der Äther abdestilliert: 4.9 g Rohöl. Nach Versetzen mit einem Tropfen konz. Schwefelsäure wird 2 mal i. Vak. über eine 5-cm-Vigreux-Kolonnen fraktioniert. Ausb. 3.96 g (73% d. Th.) *XVII* als farbloses Öl vom Sdp._{0,2} 88–90°. Das Produkt ist nicht löslich in NaHCO₃-Lösung, jedoch löslich in *n* NaOH, gut löslich in *n* NaOH bei leichtem Erwärmen. Das IR-Spektrum zeigt eine intensive γ-Lactonbande bei 1780 cm⁻¹. Titration bestätigt eine Lactongruppierung pro Mol. Nach Lösen in NaOH läßt sich die Aldehyd-Natur mit TTC nachweisen.

C₁₀H₁₆O₃ (184.2) Ber. C 65.19 H 8.75 Gef. C 65.21 H 8.99

δ-Isopropyl-δ-valerolacton-α-essigsäure-methylester (XXIII): 0.95 g des *Lactons XVII* werden in einer Lösung von 4 ccm Wasser, 4 ccm 10-proz. H₂O₂ und 0.75 g KOH gelöst, wobei Sauerstoffentwicklung und leichte Erwärmung zu beobachten ist. Man erwärmt das Gemisch 2 Stdn. auf 50° und destilliert das H₂O i. Vak. ab. Das zurückbleibende Kaliumsalz wird i. Hochvak. getrocknet. (Man kann die Oxydation auch mit 10-proz. H₂O₂ unter stärkerer Erwärmung durchführen. Bei Titration werden 2 Moll. NaOH pro Mol. oxydierter Substanz *XVII* verbraucht, die nicht mit TTC reagiert.) Das Kaliumsalz wird mit 40 ccm 10% Chlorwasserstoff enthaltendem absol. Methanol 50 Stdn. bei 25° stehengelassen, anschließend auf 50° erwärmt, vom KCl abfiltriert und restliches Methanol und Chlorwasserstoff i. Vak. entfernt. 0.91 g *Hydroxyester XXII* bleiben als farbl. Öl zurück. IR-Spektrum: OH-Bande bei 3442 cm⁻¹, Ester-carbonylbande bei 1730 cm⁻¹. Der Hydroxyester *XXII* wird mit einem Tropfen Polyphosphorsäure versetzt, 30 Min. bei schwachem Vak. auf 80° erwärmt und 2 mal destilliert. Es resultiert *XXIII* als farbloses Öl vom Sdp._{0,1} 93–95°. Ausb. 0.72 g (64% d. Th.). IR-Spektrum: Keine OH-Bande mehr, Ester- und Lactonbande bei 1730 cm⁻¹. UV-Absorption: λ_{max} 209 mμ, log ε 2.61.

C₁₁H₁₈O₄ (214.2) Ber. C 61.66 H 9.15 Gef. C 61.55 H 9.34

Isolierung von Gentiopikrin aus käuflicher Trockendroge von Radix Gentianae Luteae: 1 kg feingemahlene Trockendroge wird unter Stickstoff*) 3 mal im verschließbaren Eimer mit siedendem Methanol bedeckt, gerührt, filtriert und abgepreßt. Die Filtrate werden bei 50° i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird anschließend der Gegenstromverteilung unterworfen. Phasengemisch bestehend aus 3330 ccm Chloroform, 3370 ccm Äthanol (99-proz.) und 3300 ccm Wasser, in dem bei Bedarf zur Verminderung der Emulsionsbildung 100 g wasserfreies MgSO₄ gelöst werden. Die Dichten der Phasen betragen *d*²⁰ 1.242 und 0.974. Zunächst unterwirft man 150 g des Trockenextraktes, die in 1 l der schweren Phase gelöst sind, einer siebenstufigen Gegenstromverteilung in 2-l-Scheidetrichtern. Ein evtl. noch ungelöster Rest des Extraktes wird in gleicher Weise behandelt. Nr. 3 – 5 enthalten die Haupt-

*) Bei allen Operationen, bei denen erwärmt oder geschüttelt wird, muß stets unter Stickstoff gearbeitet werden.

menge des Gentiopikrins (papierchromatographisch nachgewiesen). Ihr Inhalt wird i. Vak. zur Trockne eingedampft. Eventuell auftretende Schaumbildung läßt sich besonders gut durch Zugabe von n-Hexanol beseitigen. Der Trockenrückstand der Trichter Nr. 3–5 wird nun in dem oben genannten Lösungsmittelgemisch in einer Craig-Apparatur unter Stickstoff über 100 Stufen verteilt. Die reinsten Gentiopikrinfraktionen sind in den Gefäßen Nr. 50–55, die konzentriertesten in den Gefäßen Nr. 55–60 (papierchromatographisch nachgewiesen). Sie werden gemeinsam eingedampft, mit der schweren Lösungsmittelphase aufgenommen, vom zurückbleibenden $MgSO_4$ abfiltriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in siedendem, wassergesätt. Essigester gelöst, schwach eingeeengt und stehengelassen. Dabei kristallisieren 2.3 g wasserfr. *Gentiopikrin* vom Schmp. 179° . Bei Aufarbeitung der Mutterlaugen erhält man noch weiteres, weniger reines Gentiopikrin. Schmp. nach mehrmaligem Umkristallisieren aus absol. Äthanol 191° .

ROLAND MAYER und HANS-JOACHIM SCHUBERT¹⁾

Bromalkyl-cyclopentanone, II²⁾

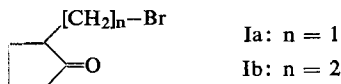
Über die Einwirkung von Alkali auf Brommethyl- und Bromäthyl-cyclopentanon. Cyclopropan-cyclopentanon-(2)-spiran

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Leipzig

(Eingegangen am 14. Januar 1958)

Bromalkyl-cyclopentanone verhalten sich je nach Kettenlänge der Alkylreste verschieden bei der Einwirkung von Alkali. Die Synthese des Cyclopropan-cyclopentanon-(2)-spirans (X) aus Bromäthyl-cyclopentanon (Ib) und das Verhalten der Brommethyl-cyclopentanone Ia und II gegen Alkali werden beschrieben.

Durch halbseitige Kondensation von Dihalogeniden an Cyclopentanon-*o*-carbonsäureester erhält man, wie von uns bereits früher beschrieben^{2,3)}, die homologe Reihe der 1-[ω -Brom-*n*-alkyl]-cyclopentanone-(2) (I).



In dieser Mitteilung werden Cyclisierungsversuche mit den Bromalkyl-ketonen Ia und Ib beschrieben.

¹⁾ Diplomarb. Univ. Leipzig 1956 (wegen Universitätswechsel nicht abgeschlossen).

²⁾ I. Mitteil.: R. MAYER und E. ALDER, Chem. Ber. **88**, 1866 [1955].

³⁾ R. MAYER, Angew. Chem. **68**, 169 [1956].