

Leitfähigkeitsmessungen. Die Leitfähigkeitsmessungen wurden, soweit es sich um nicht zu grosse Widerstände handelte, mit der gewöhnlichen Wechselstrom-Methode (Telephon), bei grossen Widerständen mit einer Gleichstrom-Methode ausgeführt, die im wesentlichen der von *Fuoss* und *Kraus*¹⁾ beschriebenen entsprach. Durch Kontrollmessungen wurde festgestellt, dass beide Methoden miteinander übereinstimmende Werte lieferten und dass auch die Leitfähigkeit unseres Dioxans der von den Amerikanern gefundenen innerhalb der Fehlergrenze entsprach. Übrigens waren für die hier vorzunehmenden Abschätzungen keine Präzisionsmessungen erforderlich.

Der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel, die uns grosse Mengen Dioxan zur Verfügung gestellt hat, sei auch an dieser Stelle verbindlichst gedankt.

Zürich, März 1943.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Zürich.

82. Zur Konstitution des Cafestols.

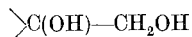
(4. Mitteilung²⁾).

von *A. Wettstein* und *K. Miescher*.

(17. III. 43.)

VII. Nachweis eines Furankerns im Cafestol.

Nachdem die Natur auch des dritten Sauerstoffatoms im Cafestol durch Untersuchungen an hydrierten Derivaten aufgeklärt werden konnte³⁾, blieb von den reaktiven Gruppen nur noch die Lage der beiden Kohlenstoff-Doppelbindungen und gegebenenfalls ihre Verknüpfung mit den Sauerstoffatomen festzulegen. Die bei den ungesättigten Verbindungen beobachtete Bildung eines normalen Maleinsäure-anhydrid-Adduktes liess auf eine Konjugation der Doppelbindungen in ein und demselben Ring oder in zwei nicht benachbarten Ringen schliessen, was aber vorerst nur schwer mit der Tatsache der ganz schwachen Absorptionsbande im Ultraviolett-Spektrum und der Stabilität gegen Reduktion mit Natrium und Alkohol zu vereinen war⁴⁾. Dass die Doppelbindungen nicht in Nachbarschaft zur Seitenkette



stehen, war aus dem Absorptionsspektrum des Epoxy-nor-cafestadien-ons (II)⁵⁾ zu folgern⁴⁾.

¹⁾ *R. M. Fuoss* und *Ch. A. Kraus*, *Am. Soc.* **55**, 21, 1019 (1933).

²⁾ 3. Mitteilung siehe *A. Wettstein* und *K. Miescher*, *Helv.* **26**, 631 (1943).

³⁾ *A. Wettstein* und *K. Miescher*, *Helv.* **25**, 718 (1942).

⁴⁾ *A. Wettstein*, *H. Fritzsche*, *F. Hunziker* und *K. Miescher*, *Helv.* **24**, 332 E (1941).

⁵⁾ Durch die römischen Ziffern werden die Umwandlungs- und Abbauprodukte des Cafestols in dieser Arbeitsreihe fortlaufend numeriert.

Zur Beantwortung der angeführten Fragestellung wandten wir uns nun der oxydativen Umwandlung von ungesättigten Verbindungen zu, von denen insbesondere die zuletzt genannte, das Epoxy-nor-cafestadien-on, in Frage kam. Bei der Oxydation in Benzol mit Kaliumpermanganat¹⁾ in Sodalösung konnten keine definierten Produkte gefasst werden und auch die Oxydation in Aceton lieferte nur in Wasser leichtlösliche, anscheinend weitgehend abgebaute Verbindungen, aber insbesondere keine Oxalsäure. Mit Osmiumtetroxyd reagierte II heftig, doch liess sich beim Arbeiten mit oder ohne Pyridinzusatz²⁾ nur etwas Ausgangsmaterial zurückgewinnen. Die daneben erhaltenen Reaktionsgemische lieferten auch nach direkter Weiteroxydation mit Perjodsäure keine einheitlichen Verbindungen. Bei der Einwirkung von Bleitetraacetat in Benzol³⁾ auf Epoxy-nor-cafestadien-ol-acetat (III)⁴⁾ wurde zwar erwartungsgemäss genau 1 Mol Oxydationsmittel verbraucht; die Produkte erwiesen sich aber als so zersetzlich, dass ihre weitere Bearbeitung aufgegeben wurde.

Viel besseren Erfolg hatten wir bei der Ozonisierung des Epoxy-nor-cafestadien-ons (II) und bei der Umsetzung dieser Verbindung mit Phthalmonopersäure und nachfolgenden Hydrolyse und Acetylierung⁵⁾. Die hierbei ablaufenden Reaktionen waren aber erst verständlich in Verbindung mit den Resultaten ähnlicher Versuche am Cafestol-acetat.

Schon *H. Hauptmann* und *J. França*⁶⁾ hatten für ihr noch ein ziemlich rohes Gemisch darstellendes „Cafesterol-acetat“ einen Verbrauch von genau 2 Mol Phthalmonopersäure festgestellt. Diesen Befund können wir für das weitgehend gereinigte Cafestol-acetat⁷⁾ nur bestätigen. Der Versuch, aus dem erhaltenen schmierigen Produkt durch Chromatographie an Aluminiumoxyd ein reines Dioxyd zu isolieren, schlug fehl, indem offenbar infolge Bildung einer Carbonsäure der Grossteil des Präparates nur noch sehr schwer eluierbar war. Das Rohprodukt wurde daraufhin in Eisessig mit Platin hydriert und so nach Aufnahme von wenig mehr als 2 Mol Wasserstoff eine in schönen Blättchen krystallisierende neutrale Verbindung vom hohen Smp. 244—245° erhalten. Sie zeigte überraschenderweise die Zusammensetzung $C_{22}H_{32}O_5$, unterschied sich also vom Ausgangsmaterial nur durch den Mehrgehalt von H_2O . Im übrigen war sie gesättigt, wurde bei katalytischer Hydrierung kaum angegriffen,

¹⁾ Siehe z. B. *P. Karrer* und Mitarbeiter, *Helv.* **13**, 1091 (1930); **14**, 629 (1931); *L. Ruzicka* und Mitarbeiter, *Helv.* **14**, 6 (1931); **25**, 94, 624 (1942).

²⁾ *R. Criegee*, *B. Marchand* und *H. Wannowius*, *A.* **550**, 99 (1942).

³⁾ Siehe *R. Criegee* und *H. Beucker*, *A.* **541**, 224 (1939).

⁴⁾ Inzwischen wurde übrigens durch Verseifung dieses Acetates mit Pottasche das freie Epoxy-nor-cafestadien-ol (III) vom Smp. 64—66° erhalten. Es färbt sich, wie schon das freie Cafestol, an Licht und Luft mit der Zeit gelb.

⁵⁾ Über diese Reaktionen werden wir in einer folgenden Arbeit berichten.

⁶⁾ *Z. physiol. Ch.* **259**, 245 (1939).

⁷⁾ *Helv.* **26**, 631 (1943).

reduzierte ammoniakalische Silbersalzlösung nicht, lieferte kein Semi-carbazon, blieb mit Acetanhydrid und Pyridin sowie mit Chromsäure in Eisessig bei Zimmertemperatur unverändert und wies nur ein aktives Wasserstoffatom auf. Ihre Konstitution ergab sich aber besonders daraus, dass sie bei der alkalischen Verseifung 2 Äquivalente Lauge verbrauchte und sich leicht und ohne Zersetzung sublimieren liess. Offensichtlich enthält diese Verbindung also anstelle der ursprünglichen 2 Doppelbindungen und des Oxydsauerstoffs eine Lactongruppe und ist demnach als Cafestan-triol-säure-lactonmonoacetat oder Dioxy-cafestanolid-monoacetat zu bezeichnen. Ihr Ultraviolett-Spektrum¹⁾ zeigt erwartungsgemäss im üblichen Messbereich keine Bande, sondern nur einen steilen Anstieg der Absorption unterhalb 2200 Å (vgl. Fig. 1).

Das Reaktionsprodukt der Verseifung des beschriebenen Acetats mit Pottasche in wässrigem Methylalkohol verblieb beim Verdünnen mit Wasser und Ausäthern vollständig in der alkalischen Lösung, wurde aber daraus nach dem Ansäuern infolge sofortiger Lactonisierung wieder als neutrale Substanz isoliert. Die so erhaltene Verbindung vom Smp. 231—232° und der Formel $C_{20}H_{30}O_4$ ist, entsprechend ihrer Verseifungszahl und dem Gehalt von 2 aktiven Wasserstoffatomen, als Cafestan-triol-säure-lacton bzw. Dioxy-cafestanolid (XXIII) zu bezeichnen. Durch Abbau ihrer Glykolgruppe mit Perjodsäure wurde das entsprechende Ringketon, $C_{19}H_{26}O_3$, in Form von Blättchen gewonnen, die rasch erhitzt bei 225—226° schmelzen, bei langsamem Erhitzen sich aber vor oder während des Schmelzens in Prismen vom Smp. 231—232° umwandeln. Durch diese übereinstimmende Eigenschaft sowie durch den Mischschmelzpunkt liess sich das Keto-lacton als Nor-cafestan-ol-on-säure-lacton B bzw. Keto-nor-cafestanolid B (XXI) identifizieren. Diese Verbindung hatten wir früher durch Oxydation der in Nachbarstellung des Epoxy-Sauerstoffs stehenden Methylengruppe zur Ketogruppe aus dem gesättigten Epoxy-nor-cafestan-on B (XI) erhalten²⁾. Sie konnte dazu-mal wegen der schlechten Ausbeute nicht näher untersucht werden,

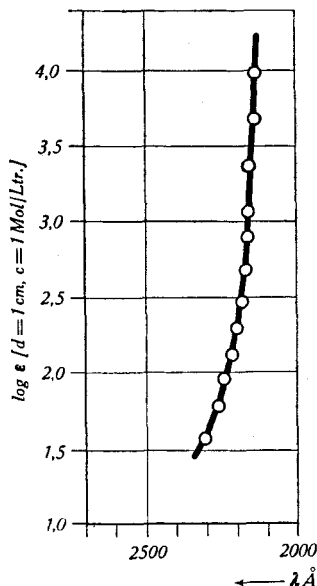


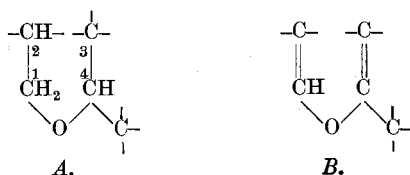
Fig. 1.
Dioxy-cafestanolid-monoacetat
(in Alkohol).

¹⁾ Diese Aufnahme verdanken wir wiederum Hrn. P.-D. Dr. Almsy, Zürich.

²⁾ Helv. 25, 718 (1942); siehe insbesondere Tabelle II, S. 720.

wurde nun aber durch den Verbrauch von 1 Äquivalent Lauge bei der Verseifung und die Bildung eines Dinitro-phenylhydrazons eindeutig charakterisiert.

Unter Berücksichtigung unserer früheren Befunde über die Natur der dem Oxydsauerstoff benachbarten Kohlenstoffatome in den gesättigten Epoxy-Derivaten, für die die Atomgruppierung *A* nachgewiesen wurde¹⁾, ergeben sich aus der beschriebenen Reaktionsfolge wichtige Schlüsse: Das Carbonyl des Lactonringes aller dieser Lactone muss, infolge der Identität des neu erhaltenen Keto-lactons mit dem früher dargestellten Lacton XXI, anstelle der Methylengruppe 1



stehen. Demgemäss hat sich die eine Doppelbindung des Ausgangsstoffes zwischen den Kohlenstoffatomen 1 und 2 befunden. Entstehung von Carbonylverbindungen durch Umlagerung von Oxyden ist ja schon häufig beobachtet worden²⁾, und *K. Bodendorf*³⁾ hat auf die Möglichkeit hingewiesen, dass die bei der Titration mit Persäuren primär entstehenden Oxyde sich sofort isomerisieren können. Bei der Bildung dieses Carbonyls ist aber kein Wasserstoff verbraucht worden, die 2 Molekel Wasserstoff haben also lediglich für die Entfernung der zweiten, durch die Persäure eingeführten Oxydgruppe gedient. Dies ist, entsprechend der später gegebenen Formulierung, nur verständlich, wenn die andere Doppelbindung vom Kohlenstoffatom 4 ausging, was bereits früher¹⁾ durch die Entstehung der zwei epimeren sekundären Alkohole XII und XV bei energischer Auf-Hydrierung des ursprünglichen Oxydringes wahrscheinlich wurde. Damit ergibt sich die Dienoläther-Struktur *B* für die im Cafestol enthaltenen beiden Doppelbindungen und den Oxydsauerstoff.

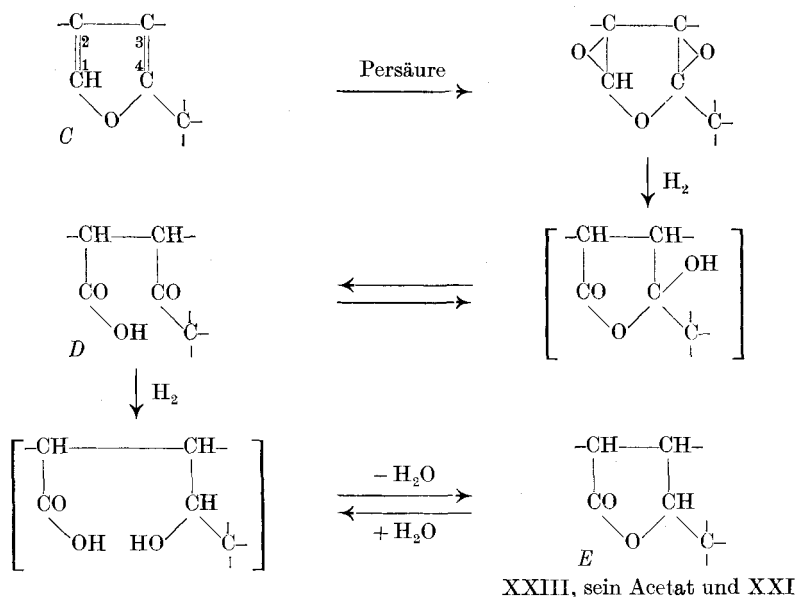
Nun müssen aber ferner, soll nicht je eine Umlagerung bei Bildung und Spaltung der Maleinsäure-anhydrid-Addukte angenommen werden, die beiden Doppelbindungen in Konjugation zu einander stehen, d. h. die Kohlenstoffatome 2 und 3 direkt miteinander verknüpft sein. Damit ist das Vorliegen eines Furanringes (*C*) im Cafestol nachgewiesen. Die Annahme eines cyclischen ungesättigten Systems wird auch gestützt durch den Reak-

¹⁾ Helv. **25**, 718 (1942); siehe insbesondere Tabelle II, S. 720.

²⁾ Siehe z. B. *Tiffeneau* und *Fourneau*, C. r. **140**, 1458, 1595 (1905); **141**, 662 (1905); *P. Hoering*, B. **38**, 2296, 3477 (1905); *Tiffeneau* und *Lévy*, C. r. **183**, 969 (1926).

³⁾ *K. Bodendorf*, Arch. Pharm. **268**, 491 (1930).

tionsverlauf der Umsetzung von Cafestol-acetat mit Persäure sowie der Hydrierung, die vermutlich dem folgenden Teilformel-Schema entsprechen¹⁾:



Dabei erfolgt Öffnung des intermediär entstehenden Lactonringes zur Ketosäure *D*²⁾, Hydrierung zur Oxysäure und anschließend wieder spielende Lactonisierung (*E*). Auch bei der Darstellung des Lactons XXIII wird übrigens die verseifte Lactongruppe nach dem Ansäuern momentan wieder lactonisiert. Dieses Verhalten verlangt, dass die Kohlenstoffatome 1 und 4 in γ - oder δ -Stellung zueinander stehen.

Die Annahme eines Furanringes im Cafestol steht in Übereinstimmung mit sämtlichen Beobachtungen an dieser Verbindung und erklärt eine Reihe bisher schwer verständlicher Befunde:

So erscheint die gemässigte Empfindlichkeit des Cafestols gegen Säure³⁾ (Farbreaktion), die Stabilität gegen Alkali und die Unbeständigkeit beim Aufbewahren begreiflich. Auch die Tatsache, dass Cafestol, trotz Vorliegens zweier konjugierter Doppelbindungen in einem Ring, von Natrium und Alkoholen nicht angegriffen wird⁴⁾⁵⁾,

¹⁾ Über andere Möglichkeiten des Reaktionsverlaufes vergleiche die folgende Mitteilung.

²⁾ Vgl. *K. v. Auwers* und *A. Heinze*, *B.* **52**, 584 (1919); siehe auch *J. Bredt*, *A.* **256**, 314 (1890).

³⁾ Siehe z. B. *H. Gilman* und *G. F. Wright*, *Chem. Reviews* **11**, 323 (1932); *H. Gilman* und *R. V. Young*, *R.* **51**, 761 (1932).

⁴⁾ *K. H. Slotta* und *K. Neisser*, *B.* **71**, 2342 (1938).

⁵⁾ *A. Wettstein*, *H. Fritzsche*, *F. Hunziker* und *K. Miescher*, *Helv.* **24**, 332E (1941).

ist jetzt verständlich¹⁾). Mit der Dienol-äther-Struktur des Furans ist auch vereinbar, dass Cafestol-acetat bei Hydrierung mit Platinoxid unter Atmosphärendruck 3 Mol Wasserstoff absorbiert²⁾, während das mit Palladium-Kohle³⁾ erhältliche tetrahydrierte, gesättigte Derivat unter den zuerst genannten Bedingungen nicht zur Aufnahme eines ganzen weiteren Mols Wasserstoff, d. h. zur völligen Aufspaltung der Oxybrücke, gebracht werden konnte⁴⁾⁵⁾.

Die beobachtete Fichtenspan-Reaktion eines mit Zinkstaub erhaltenen Destillats von rohem Cafestol⁶⁾ findet ebenfalls ihre Erklärung. Diesen Befund können wir ergänzen durch die Beobachtung, dass Cafestol- und Kahweol-acetat selbst, in der von *T. Reichstein*⁷⁾ angegebenen Ausführungsform der Reaktion, einen Farbumschlag von Grün nach Rotviolett ergeben, wie er von den polymethylierten Furanen nur dem 2,3-Dimethyl-furan⁸⁾ zukommt. Farbreaktionen auf Furan, die einen Zusatz freier Mineralsäure verwenden (z. B. auch die Indopheninreaktion), sind hier im übrigen wenig zweckmässig, da bereits allein mit Mineralsäure (oder Trichloressigsäure) Kahweol momentan eine sehr intensive und Cafestol sehr langsam eine schwache Färbung ergibt⁹⁾. Hingegen eignet sich vorzüglich die auch bei einfachen Furanverbindungen brauchbare¹⁰⁾ Antimontrichlorid-Reaktion in Anwesenheit von Acetanhydrid¹¹⁾. Cafestol-acetat sowie Epoxy-nor-cafestadien-on (II) liefern so sofort eine starke, rein rote Färbung, während Kahweol momentan eine sehr intensive blaue Farbe ergibt. Infolge der Haltbarkeit der Färbungen lassen sich die genannten Verbindungen auf diese Weise kolorimetrisch bestimmen. Derivate mit hydriertem, aufgespaltenem oder umgewandeltem Furanring geben keine Färbung mehr. Über weitere Farbreaktionen siehe den experimentellen Teil!

¹⁾ Vgl. *F. N. Semmler*, B. **39**, 728 (1906).

²⁾ Vgl. z. B. *W. E. Kaufmann* und *R. Adams*, Am. Soc. **45**, 3029 (1923) und dortige Literaturübersicht; *J. S. Pierce* und *R. Adams*, ibid. **47**, 1098 (1925).

³⁾ Siehe *H. Wienhaus*, B. **53**, 1656 (1920); *H. Scheibler*, *F. Sotscheck* und *H. Friese*, B. **57**, 1443 (1924); *D. Starr* und *R. M. Hixon*, Am. Soc. **56**, 1595 (1934); Org. Synth. **16**, 77 (1936). Über Tetrahydrierung siehe ferner z. B. *H. Wienhaus* und *H. Leonhardt*, Ber. Schimmel **1929**, 223; *Quaker Oats Co.*, A. P. 1903850, 2082025; *H. E. Burdick* und *H. Adkins*, Am. Soc. **56**, 438 (1934); *R. Paul*, Bl. [5] **4**, 846 (1937); **5**, 1053 (1938); C. r. **298**, 359 (1939); *N. I. Schuikin* und Mitarb., C. **1935**, I, 1372; **1936**, II, 1540; **1938**, I, 594; **1939**, I, 1742; *E. I. du Pont de Nemours & Co.*, E. P. 428940; A. P. 2077422.

⁴⁾ *A. Wettstein*, *H. Fritzsche*, *F. Hunziker* und *K. Miescher*, Helv. **24**, 332 E (1941).

⁵⁾ Siehe *R. Connor* und *H. Adkins*, Am. Soc. **54**, 4688 (1932); *R. Takamoto* und Mitarbeiter, J. pharm. Soc. Japan **1927**, 73; **1928**, 93.

⁶⁾ Diss. *R. Neu*, Leipzig 1940, S. 68.

⁷⁾ *T. Reichstein*, Helv. **15**, 1110 (1932).

⁸⁾ *T. Reichstein*, Helv. **16**, 33, 36 (1933).

⁹⁾ Helv. **26**, 631 (1943).

¹⁰⁾ *V. E. Levine* und *E. Richman*, J. Biol. Chem. **101**, 373 (1933).

¹¹⁾ *W. A. Brode* und *M. A. Magill*, J. Biol. Chem. **92**, 87 (1931).

Cafestol-acetat weist ferner in der Tat das normale Verhalten von Furan-derivaten gegenüber philodienen Verbindungen auf, nämlich 1,4-Addition und entsprechende thermische Spaltung¹⁾ des Adduktes. Von *Böesecken* und Mitarbeiter wurde bereits gezeigt, dass Furan-Derivate mit Persäuren zu reagieren vermögen, und dabei gleichfalls die Bildung von Lactonen beobachtet²⁾. Da diese Forscher im allgemeinen unter bedeutend energischeren Bedingungen arbeiteten als wir, haben wir uns in einem Modellversuch überzeugt, dass 2-Methyl-furan unter unseren Bedingungen ebenfalls Phthalmonopersäure verbraucht, allerdings erheblich langsamer als Cafestol-acetat; es ist aber bekannt, dass die Reaktionsfähigkeit des Furanringes ausserordentlich mit Zahl, Art und Anordnung der Substituenten³⁾ schwankt.

Vielleicht darf sogar das Auftreten von Furan und seinen Abkömmlingen in Destillaten aus geröstetem Kaffee⁴⁾ in ursächlichen Zusammenhang ausser mit Kohlehydraten auch mit Cafestol oder Kahweol gebracht werden.

Schliesslich erklärt das Vorliegen der beiden Doppelbindungen in einem Furanring sehr schön den festgestellten „aromatischen Charakter“⁵⁾ des Cafestol-U.V.-Spektrums. Nach den vorliegenden Beobachtungen zeigen nämlich das Furan und seine Derivate⁶⁾ als Effekt der sogenannten „cyclischen bzw. heterocyclischen Konjugation“⁷⁾ keine selektive Absorption im sichtbaren und U.V.-Gebiet bis in die Gegend von etwa 2300 Å⁸⁾. Auch hieraus ergibt sich also als wahrscheinlich, dass die ganz schwache Bande der Derivate des Cafestols bei 2900 Å nicht reell, sondern einer geringfügigen Verunreinigung mit sehr stark absorbierenden [Kahweol-Derivaten⁹⁾ zuzuschreiben ist¹⁰⁾.

¹⁾ Siehe *K. Alder*, *Chemie* **55**, 54 (1942), sowie *F. v. Bruchhausen* und *H. W. Bersch*, *Arch. Pharm.* **266**, 697 (1928); *O. Diels* und *K. Alder*, *B.* **62**, 557 (1929); *A.* **490**, 243 (1931); *I. J. Rinkes*, *R.* **50**, 1127 (1931); *R. Weiss* und Mitarbeiter, *M.* **61**, 162 (1932); **65**, 351 (1935); *M. G. Van Campen* und *J. R. Johnson*, *Am. Soc.* **55**, 430 (1933); *K. Alder* und Mitarbeiter, *B.* **70**, 1355 (1937); *A.* **535**, 101 (1938), und spätere Arbeiten.

²⁾ *J. Böesecken*, *C. O. G. Vermij*, *H. Bunge* und *C. van Meeuwen*, *R.* **50**, 1023 (1931).

³⁾ Siehe z. B. *H. Gilman* und *G. F. Wright*, *Chem. Reviews* **11**, 324 (1932).

⁴⁾ *E. Erdmann*, *Z. angew. Ch.* **13**, 108 (1900); *B.* **35**, 1846 (1902); *H. Staudinger* und *T. Reichstein*, *Engl. Pat.* 246454 und 260960; *S. C. Prescott* und Mitarbeiter, *Food Res.* **2**, 1, 165 (1937); *W. R. Johnston* und *Ch. N. Frey*, *Am. Soc.* **60**, 1624 (1938).

⁵⁾ *A. Wettstein*, *H. Fritzsche*, *F. Hunziker* und *K. Miescher*, *Helv.* **24**, 332 E (1941).

⁶⁾ Sofern in ihnen nicht weitere Konjugationen vorkommen.

⁷⁾ *R. S. Mulliken*, *J. chem. Physics* **7**, 339 (1939).

⁸⁾ *S. Menzel*, *Z. physikal. Ch.* **125**, 161 (1927), siehe auch *Landolt-Börnstein*, *Physikal.-chem. Tabellen*, 5. Aufl., 2. Erg.-Bd., S. 687; *E. C. Hughes* und *J. R. Johnson*, *Am. Soc.* **53**, 737 (1931); *L. Marchlewski* und Mitarbeiter, *Bl. int. Acad. Polon. [A]* **1929**, 169; **1931**, 392; *J. Kasiwagi*, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1**, 145 (1926), siehe auch *Chem. Abstr.* **21**, 86 (1927); *J. E. Purvis*, *Soc.* **97**, 1655 (1910).

⁹⁾ *A. Wettstein* und *K. Miescher*, *Helv.* **26**, 632 (1943).

¹⁰⁾ Eine Konjugation z. B. einer Hydroxylgruppe zum Furanring, die einen ähnlichen Effekt hätte, kommt nicht in Frage, da auch das entsprechende Keton nur eine

Experimenteller Teil¹⁾.

Epoxy-nor-cafestadien-ol (III).

200 mg Epoxy-nor-cafestadien-ol-acetat²⁾ wurden mit 200 mg Kaliumcarbonat in 1 cm³ Wasser und 5 cm³ Methanol 2½ Stunden am Rückfluss gekocht. Die klare Lösung goss man in Wasser, ätherte aus, wusch die Ätherlösung mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Der Rückstand lieferte aus Hexan schöne, farblose Nadeln, die nach dem Umkrystallisieren bei 64–66° schmolzen. Sie wurden 21 Stunden lang bei 45° und 0,008 mm getrocknet.

4,013 mg Subst. gaben 11,69 mg CO₂ und 3,43 mg H₂O

C ₁₉ H ₂₆ O ₂	Ber. C 79,68	H 9,15%
(286,40)	Gef. „ 79,49	„ 9,56%

Das Präparat färbte sich mit der Zeit an Licht und Luft stark gelb!

Oxydation von Cafestol-acetat mit Persäure und anschließende Hydrierung zu Dioxy-cafestanolid-monoacetat.

In einem Kolben mit Schliffstopfen wurden 2,87 g Cafestol-acetat mit ca. 100 cm³ einer titrierten, kalten Ätherlösung von 4,38 g Phthalmonopersäure (= 3 Äquivalente) versetzt. Bei gelegentlichem Umschwenken trat rasch Lösung ein, und man liess nun 4 Tage bei 0° stehen. Durch Titration der Reaktionslösung unter Anrechnung der nur ganz geringen Abnahme des Titers in einem gleichzeitig laufenden Blindversuch wurde festgestellt, dass jeweils 1,99–2,01 Äquivalente der Persäure verbraucht waren. Das Ganze wurde nun im Vakuum bei 30° Badtemperatur völlig eingedampft und der Rückstand 3mal mit je 40 cm³ eines Benzol-Chloroform-Gemisches 1:1 ausgezogen, wobei die Hauptmenge der Phthalsäure bzw. -monopersäure ungelöst blieb. Den Extrakt brachte man zur Trockne, löste das erhaltene ca. 3,4 g schwere schmierige Produkt in 60 cm³ Eisessig und hydrierte mit Hilfe von 500 mg Platinoxid bei Zimmertemperatur. Die Wasserstoffaufnahme, deren Geschwindigkeit sich allmählich verringerte, betrug während 5 Stunden insgesamt etwa 2,3 Mol und hörte dann fast völlig auf. Man filtrierte vom Katalysator ab, wusch ihn mit sehr viel Äther nach und schüttelte das Filtrat bis zur bleibenden alkalischen Reaktion vorsichtig mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus. Bei den letzten Auszügen

schwache Bande aufweist. Wohl aber ist die starke Absorption des Kahweols eventuell auf eine weitere Konjugation zu einem Furankern oder auf konjugierte Doppelbindungen in einem Ring nicht-aromatischer Natur zurückzuführen. Über spektrographische Untersuchung von Verbindungen vom ersteren Typus siehe *K. W. Hausser, Z. techn. Physik* **15**, 10 (1934); *K. W. Hausser* und *A. Smakula, Angew. Ch.* **47**, 657 (1934); *K. W. Hausser, R. Kuhn, A. Smakula* und *A. Deutsch, Z. physikal. Ch. [B]* **29**, 378 (1935).

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ *Helv.* **24**, 349 E (1941).

trat dabei Fällung eines carbonsauren Salzes ein (Aufarbeitung siehe unten!). Schliesslich wurde die Ätherlösung noch mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet und eingedampft. Man erhielt so etwa 1 g eines farblosen Krystallisates, das, aus Hexan-Aceton-Gemisch oder Methanol umkrystallisiert, bei 244–245° schmolz.

Dasselbe Produkt wurde besonders rein bei der Hydrierung eines an Aluminiumoxyd chromatographierten, aber wohl infolge Anwesenheit von Isomeren danach immer noch schmierigen Oxyds erhalten. Diese Chromatographie verlief allerdings sehr verlustreich, indem der Grossteil des Präparates offenbar in eine Carbonsäure umgewandelt wurde und nurmehr nach Zusatz von Essigsäure eluierbar war.

In der neuen Verbindung liegt, wie aus ihren Eigenschaften hervorgeht, ein Cafestan-triol-säure-lacton-monoacetat vor, das auch als Dioxy-cafestanolid-monoacetat bezeichnet werden kann.

Sie wurde 14 Stunden bei 100° und 0,02 mm getrocknet.

3,531 mg Subst. gaben 9,08 mg CO₂ und 2,77 mg H₂O

7,052 mg Subst. gaben 0,465 cm³ CH₄ (0°; 760 mm)

10,52 mg Subst. wurden mit 0,05-n.KOH verseift und verbrauchten dabei 6,23 cm³ 0,01-n.Lauge.

C₂₂H₃₂O₅ Ber. C 70,18 H 8,57 Akt. H 0,27% Verseif. Äquiv. 188

(376,48) Gef. „ 70,18 „ 8,78 „ „ 0,30% „ 169

Die Verbindung verhielt sich gegenüber Tetranitromethan, Brom-Eisessiglösung und verdünnter alkoholischer Permanganatlösung gesättigt, gab weder positive *Legal*- noch *Baljet*-¹⁾ noch *Thiele*-Reaktion²⁾ und reduzierte ammoniakalische Silbersalzlösung nicht. Bei der Behandlung mit Acetanhydrid in Pyridin oder mit Chromsäure in Eisessig bei Zimmertemperatur sowie beim Kochen mit einer alkoholischen Lösung von Semicarbazid-acetat wurde nur das Ausgangsmaterial zurückerhalten, ebenso beim Hydrieren mit Platinoxid in Eisessig. Das Präparat sublimierte zwischen 220 und 230° bei 0,05 mm rasch. U.V.-Spektrum siehe theoretischer Teil.

Die bei der Reinigung dieses Lactons anfallenden letzten Natriumhydrogencarbonat-Auszüge, die eine Fällung von carbonsaurem Salz enthielten, wurden mit Mineralsäure angesäuert und mit Chloroform ausgezogen. Die Chloroform-Lösungen wusch man mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung, trocknete sie und dampfte sie ein. Es wurden so ca. 800 mg eines Krystallisates erhalten, das nach Umkrystallisation aus Aceton bei 239,5–241° schmolz und im Gemisch mit dem beschriebenen gesättigten Lacton keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Auch in den meisten übrigen Eigenschaften stimmte das neue, neutrale Präparat mit dem bekannten überein, entfärbte

¹⁾ Mit Pikrinsäure und Natronlauge, *H. Baljet*, Schw. Ap. Z. **56**, 84 (1918).

²⁾ Mit Oxalester und Alkoholat, *J. Thiele* und *F. Straus*, A. **319**, 155 (1901).

hingegen, in Chloroform gelöst, alkoholische Permanganatlösung und ergab ein Absorptionsspektrum, das bei etwa 2100 Å eine Bande angedeutet enthielt. Es handelte sich also um das durch ein α, β -unge-sättigtes Lacton verunreinigte gesättigte Lacton. Ein ähnliches Präparat konnte auch noch aus den Mutterlaugen durch Behandlung mit Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur erhalten werden. Diese unreinen Produkte liessen sich durch katalytische Hydrierung in Eisessig mit Platinoxid ebenfalls in reinstes gesättigtes Lacton vom Smp. 244—245° überführen.

3,793; 4,362; 3,409 mg Subst. gaben 9,74; 11,21; 8,76 mg CO₂
 und 2,86; 3,28; 2,62 mg H₂O
 6,31 mg Subst. mit 0,667-n.KOH verseift verbrauchten 3,04 cm³ 0,01-n.Lauge.

C ₂₂ H ₃₂ O ₅ Ber. C 70,18	H 8,57%	Verseif. Äquiv. 188
(376,48) Gef. „ 70,08; 70,13; 70,12	„ 8,44; 8,41; 8,60%	„ „ 208

Verseifung des Dioxy-cafestanolid-monoacetats zum Dioxy-cafestanolid (XXIII).

120 mg Dioxy-cafestanolid-monoacetat wurden mit 400 mg Kaliumcarbonat in 1,6 cm³ Wasser und 6,4 cm³ Methanol 2½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann goss man in 100 cm³ gesättigte wässrige Kochsalzlösung und ätherte die klare Lösung 4mal aus. Die Ätherextrakte lieferten nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen keinen Neutralteil. Die gesamte Substanz fand sich vielmehr in der alkalischen Phase und wurde daraus nach dem Ansäuern durch wiederholtes Ausschütteln mit Chloroform unter leichtem Erwärmen gewonnen. Die Chloroform-Auszüge wurden mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergaben 100 mg eines farblosen Krystallisates, das nach dem Umkrystallisieren aus Aceton-Hexan-Gemisch bei 231—232° schmolz.

20-stündiges Trocknen bei 80° und 0,008 mm.

3,702 mg Subst. gaben 9,757 mg CO₂ und 3,010 mg H₂O
 5,881 mg Subst. gaben 0,829 cm³ CH₄ (0°; 760 mm)
 6,950 mg Subst. verbrauchten beim Verseifen mit 0,667-n.KOH 1,91 cm³ 0,01-n.Lauge.
 7,87 mg Subst. verbrauchten bei der Titration mit 0,01-n.KOH keine Lauge: Neutral!

C ₂₀ H ₃₀ O ₄ Ber. C 71,82	H 9,04	Akt. H 0,60% Verseif. Äquiv. 334
(334,44) Gef. „ 71,92	„ 9,10	„ „ 0,63% „ „ 364

Abbau von Dioxy-cafestanolid (XXIII) mit Perjodsäure zu Keto-nor-cafestanolid B (XXI).

35 mg Dioxy-cafestanolid wurden in 3 cm³ über Perjodsäure gestandenem und dann frisch destilliertem Methylalkohol gelöst. Hiezu gab man eine Lösung von 50 mg Perjodsäure in 1 cm³ Wasser. Beim Stehen bei Zimmertemperatur schieden sich aus der klaren Lösung nach einiger Zeit Nadelchen aus. Nach 24 Stunden wurde das Ganze im Vakuum bei 40° Badtemperatur zur Trockne gebracht

und der Rückstand in einem Gemisch von Äther und wenig Chloroform aufgenommen. Diese Lösung wusch man mit Wasser, trocknete sie und dampfte sie ein. Die so erhaltenen 32 mg eines farblosen Krystallitates stellten nach dem Umkrystallisieren aus Hexan-Aceton-Gemisch schöne Blättchen dar. Beim raschen Erhitzen schmolzen sie bei 225—226°, bei langsamem Erhitzen aber lagerten sie sich, was im Mikroskop besonders gut sichtbar ist, vor oder während des Schmelzens in Prismen vom Smp. 231—232° um. Im Gemisch mit dem Ausgangsmaterial zeigte die Verbindung eine sehr starke Schmelzpunktserniedrigung. Sie erwies sich hinsichtlich der Schmelzpunkte und der Umwandlung ihrer dimorphen Formen, sowie im Mischschmelzpunkt als identisch mit dem früher¹⁾ beschriebenen Nor-cafestan-ol-on-säure-lacton B (XXI).

Sie wurde 14 Stunden bei 100° und 0,01 mm getrocknet.

3,420 mg Subst. gaben 9,47 mg CO₂ und 2,71 mg H₂O

7,820 mg Subst. mit 0,667-n.KOH verseift verbrauchten 2,85 cm³ 0,01-n. Lauge.

C ₁₉ H ₂₆ O ₃	Ber. C 75,46	H 8,67	Verseif. Äquiv. 302
(302,40)	Gef. „ 75,56	„ 8,87	„ 274

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: 10 mg Keto-nor-cafestanolid B sowie 20 mg 2,4-Dinitro-phenylhydrazin wurden durch Erwärmen in 1 cm³ absolutem Dioxan gelöst. Zu dieser Lösung gab man 0,1 cm³ konzentrierte Schwefelsäure, erwärmte wieder kurz, bis klare Lösung eingetreten war, und liess dann über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Nun verdünnte man mit 2-n. Schwefelsäure, saugte das ausgefällte Produkt ab, wusch es mit Wasser und krystallisierte es aus Methanol um. Das erhaltene Dinitro-phenylhydrazon stellte ein dunkelgelbes Krystallinat dar, das sich bei 310° zersetzte.

Es wurde 14 Stunden bei 100° und 0,01 mm getrocknet.

2,810 mg Subst. gaben 6,38 mg CO₂ und 1,57 mg H₂O

2,201 mg Subst. gaben 0,233 cm³ N₂ (18°; 733 mm)

C ₂₅ H ₃₀ O ₆ N ₄	Ber. C 62,23	H 6,27	N 11,61%
(482,52)	Gef. „ 61,96	„ 6,25	„ 11,97%

Oxydation von Silvan mit Phthalmonopersäure.

1,23 g Silvan²⁾ (= α-Methyl-furan) wurden bei 0° mit einer Lösung von 7,00 g Phthalmonopersäure (= 2,56 Äquiv.) in 208 cm³ Äther versetzt und die Lösung weiter bei der genannten Temperatur gehalten. Unter Berücksichtigung der Titer-Abnahme in einem Blindversuch waren dann verbraucht:

nach	3,1 Tagen	0,69 Äquiv. Persäure
„	7,2 „	1,18 „ „
„	11,9 „	1,49 „ „
„	17,2 „	1,70 „ „
„	26,9 „	1,87 „ „

Der Oxydationsverlauf ist also hier ein wesentlich langsamerer als bei Cafestol-acetat, wo schon nach 4 Tagen 2 Äquiv. Persäure verbraucht waren.

¹⁾ Helv. 25, 731 (1942).

²⁾ Siehe T. Reichstein, Helv. 13, 347 (1930).

Antimontrichlorid-Reaktion von Cafestol, seinen Derivaten und von Kahweol.

Einige mg der Substanz wurden mit 0,1 cm³ Acetanhydrid und dann mit 0,4 cm³ einer gesättigten Lösung von gereinigtem Antimontrichlorid¹⁾ in Chloroform versetzt, das ausserdem 1% Alkohol enthielt. Ohne Acetanhydrid-Zusatz trat nur Verharzung ein, während in Gegenwart desselben folgende Färbungen resultierten:

Cafestol-acetat	sofort, stark rot
Epoxy-nor-cafestadien-on (II)	sofort, stark rot
Kahweol-acetat	sofort, sehr intensiv blau
Epoxy-nor-cafestan-on A (VI)	farblos
Epoxy-nor-cafestan-on B (XI)	farblos
Epoxy-dicarbonsäure-dimethylester VIII	farblos
Nor-cafestan-ol-on C (XVI)	farblos
Nor-cafestan-dion (XIII)	farblos
Keto-nor-cafestanolid B (XXI)	farblos

Die Färbungen sind tagelang haltbar. Die kolorimetrische Bestimmung von Cafestol-acetat oder Kahweol-acetat mittels der beschriebenen Farbreaktion lässt sich, ähnlich wie für das Vitamin A vorgeschlagen²⁾, unter Benutzung des *Zeiss'schen* Stufenphotometers durchführen. Dabei wird für die Cuvette von 0,5 cm Schichtdicke nur etwa 0,2 mg einer der genannten Verbindungen benötigt. Man vergleicht nach mindestens 10minütigem Stehen die Färbung durch ein geeignetes Filter mit reinem Chloroform. Zur Analyse von Gemischen der beiden genannten Verbindungen ist aber die Extinktionsmessung im Ultraviolett vorzuziehen.

Weitere Farbreaktionen.

Nach *V. E. Levine*³⁾ geben Furan und seine Derivate auch mit *Shear's* Reagens (1 Teil konz. HCl und 15 Teile Anilin)⁴⁾ charakteristische Färbungen. Die Fichtenspanreaktion sowie die *Ehrlich'sche* Probe (mit p-Dimethylamino-benzaldehyd und Salzsäure) wurde nach der Vorschrift von *T. Reichstein*⁵⁾ ausgeführt. Diese Farbreaktionen lieferten folgendes Ergebnis, das sich gut mit dem für Cafestol bewiesenen Furanring vereinen lässt:

	<i>Shear's</i> Reaktion in		Fichtenspan- Reaktion	<i>Ehrlich'sche</i> Reaktion
	Kälte	Wärme		
Cafestol-acetat	gelb	rot- orange	grün, bald rot-violett	schmutzig gelb-orange
Epoxy-nor-cafestadien-on (II) .	gelb	rot- orange	grün, bald rot-violett	schmutzig gelb-orange
Kahweol-acetat	gelb	rot- orange	grün, sofort rot-violett	dunkelgrün
Epoxy-nor-cafestan-on A (VI) .	farblos	gelb	gelb	gelblich
Silvan	gelb	gelb- orange	sofort grün	orange
Blindprobe	farblos	farblos	gelb	gelblich

1) *V. E. Levine* und *E. Richman*, *J. Biol. Chem.* **101**, 374 (1933).
 2) *M. v. Eekelen*, *A. Emmerie*, *H. W. Julius* und *L. K. Wolff*, *Acta brev. neerl.* **2**, 155 (1932); *K. Ritsert*, *Merck's Jahresber.* **49**, 29 (1935); *W. Neuweiler*, *Z. Vitaminforsch.* **4**, 261 (1935); *F. H. Dost*, *Klin. W.schr.* **16**, 273 (1937); *H. Willstaedt* und *T. K. With*, *Z. physiol. Ch.* **253**, 135 (1938); *A. Fujita* und *T. Sakamoto*, *Bioch. Z.* **308**, 334 (1941).
 3) *V. E. Levine* und *Ch. Le Roy Seaman*, *Biochem. J.* **27**, 2047 (1933).
 4) *M. J. Shear*, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **23**, 546 (1926); *C.* **1927**, I, 2457.
 5) *Helv.* **15**, 1110 (1932).

Die früher von uns beobachtete Tatsache, dass Cafestol-acetat mit m-Dinitrobenzol keine Farbreaktion ergibt, stimmt mit dem beim Furfurol erhobenen Befund¹⁾ überein.

Die Analysen wurden teils in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. *Gysel*, teils im Mikrolaboratorium der E.T.H., Zürich, unter der Leitung von Hrn. *Gubser*, ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.

83. Zur Einführung von Allylresten in aromatische Verbindungen

von P. Karrer und E. Schick.

(19. III. 43.)

Die Einführung von Alkylresten mittelst Alkylhalogeniden in aromatische Verbindungen von Phenolcharakter wurde wohl zuerst bei solchen mehrwertigen Phenolen beobachtet, die infolge ihrer besonderen Konstitution tautomer reagieren, so beim Resorein, Orcin, Phloroglucin. Diese Kohlenstoff-Alkylierungen haben insbesondere *Herzig* und *Zeisel*²⁾ einem eingehenden Studium unterworfen, wobei in allen Fällen das Phenol als Phenolat zur Anwendung kam. Auch die Alkylierungen des Anthranols und Oxanthrols³⁾ sind von ähnlicher Art.

Später hat dann *L. Claisen*⁴⁾ in einer sorgfältigen und breit angelegten Arbeit den Einfluss der chemischen Konstitution der Phenolkomponente einerseits, des verwendeten Halogenalkyls andererseits auf den Reaktionsverlauf untersucht und festzustellen versucht, welche Voraussetzungen erfüllt sein müssen, damit die C-Alkylierung der Phenolate gegenüber der O-Alkylierung begünstigt wird. Dabei fand er, dass

1. die Halogenkomponente sehr reaktionsfähig sein muss; besonders geeignet erwiesen sich für Kohlenstoff-Alkylierungen Allyl-, γ,γ -Dimethyl-allyl-, Benzyl- und auch Cinnamyl-halogenide, also Verbindungen, in denen die Halogenatome unter dem Einfluss benachbarter Kohlenstoffdoppelbindungen gelockert sind;

2. der Eintritt des aliphatischen Restes an ein C-Atom des Benzolkerns stark begünstigt wird, wenn der Umsatz in nicht dissoziierenden Lösungsmitteln (Benzol etc.) erfolgt;

¹⁾ *M. Péronnet* und *R. Truhaut*, J. Pharmac. Chim. [8] **18**, 339 (1933).

²⁾ Literatur bei *L. Claisen*, A. **442**, 211 (1925).

³⁾ *K. H. Meyer*, A. **379**, 47 (1911); *K. H. Meyer* und *Schlösser*, A. **420**, 126 (1920).

⁴⁾ *Claisen*, A. **442**, 210 (1925).