

61. Zur Kenntnis der Claisen-Umlagerung II.

(Versuche mit ^{14}C , 3. Mitteilung¹⁾)

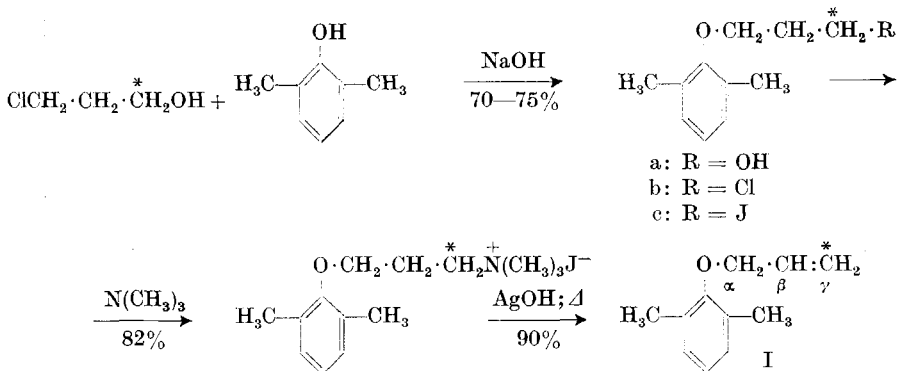
von H. Schmid und K. Schmid.

(26. I. 53.)

Vor einiger Zeit beschrieben wir Versuche mit ^{14}C -Allyl-(p-tolyl)-äther, die zeigten, dass die thermische normale Umlagerung von Phenyl-allyläthern zu σ -C-Allyl-phenolen (ortho-Claisen-Umlagerung) streng intramolekular und unter vollständiger Inversion des Allylrestes verläuft¹⁾.

Aryl-allyläther, in denen beide o-Stellen besetzt sind²⁾, wandeln sich beim Erhitzen in p-C-Allylphenole um (para-Claisen-Umlagerung)³⁾. Die vorliegende Mitteilung behandelt Versuche mit ^{14}C -Allyl-(2,6-dimethyl-phenyl)-äther (I), die entscheiden sollten, ob die para-Claisen-Umlagerung inter- oder intramolekular vor sich geht. Ferner sollte geprüft werden, ob der Allylrest, welcher von Substituenten, die reaktionsmitbestimmend sein könnten, frei ist, bei seiner Wanderung an die p-Stellung eine Inversion erleidet oder nicht. Die erste Frage kann auf Grund eines Kreuzversuches mit einem geeigneten Partner, die zweite durch die Ortsbestimmung des markierten γ -C-Atoms des Allylrestes vor und nach der Umlagerung beantwortet werden.

3-[2',6'-Dimethyl-phenoxy]-propen(1)-[1- ^{14}C] (I) hat man aus 3-Chlorpropanol-(1)-[1- ^{14}C]¹⁾ auf dem folgenden Weg bereitet:



¹⁾ 2. Mitt. H. Schmid & K. Schmid, Helv. 35, 1879 (1952).

²⁾ Bei o-ständigem Halogen, o-ständigen HOOC- und OHC-Gruppen wird teilweise unter Abspaltung von Halogenwasserstoff, CO₂ bzw. CO, auch ortho-Umlagerung beobachtet: Vgl. 3a), Seite 529, 3b), Seite 11.

³⁾ Ziffen. a: D. S. Tarbell, Chem. Rev. 27, 495 (1940); b: D. S. Tarbell in R. Adams „Organic Reactions“, Bd. II, Seite 1, John Wiley & Sons, New York 1944.

Im Hinblick auf den Kreuzversuch bestimmten wir zunächst die Umlagerungsgeschwindigkeit von reinem, peroxydfreiem I bei 167,7° im Hochvakuum in Substanz und im Gemisch mit 56% Diphenyläther (Tab. 1). Der Umsatz wurde refraktometrisch gemessen¹⁾. Wie schon *D. S. Tarbell & J. F. Kincaid*²⁾ fanden, steigt für I die Geschwindigkeitskonstante für eine Reaktion erster Ordnung, besonders beim Versuch in Substanz, mit zunehmendem Umsatz etwas an. In verdünnteren Lösungen fanden die amerikanischen Autoren aber gleichbleibende und übereinstimmende Werte³⁾.

Als Partner für den Kreuzversuch wählten wir den sorgfältig gereinigten 2-Allyloxy-3-methyl-benzoesäure-methylester (III), der sich mit vergleichbarer, erwartungsgemäss aber etwas kleinerer Geschwindigkeit umlagert (Tab. 1). Die Werte für die Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung sind hier auch in Substanz schön konstant. Präparativ lieferten beide Äther in etwa 95-proz. Ausbeute die entsprechenden C-Allyl-phenole II und IV.

Tabelle 1.

Geschwindigkeitskonstanten (k) erster Ordnung bei 167,7°.

Substanz	% C-Allyl-phenol	k · 10 ⁵ ; sek ⁻¹
Allyl-(2,6-dimethyl-phenyl)-äther (I) in Substanz	14,5	5,01
	23,5	5,62
	41,5	6,36
	58,5	7,32
	75,3	8,50
	89,5	11,26
Mischung aus 44% Allyl-(2,6-dimethyl-phenyl)-äther (I) und 56% Diphenyläther	23,0	5,04
	38,0	5,77
	63,5	6,56
	80,5	7,89
2-Allyloxy-3-methyl-benzoesäure-methylester (III) in Substanz	18,0	2,59
	24,5	2,59
	36,0	2,55
	50,5	2,58
	73,5	2,62 Mittel:
	86,0	(3,04) 2,59
Mischung aus 56% 2-Allyloxy-3-methyl-benzoesäure-methylester (III) und 44% Diphenyläther	27,5	2,45
	48,3	2,55 Mittel:
	70,0	2,58
		2,53

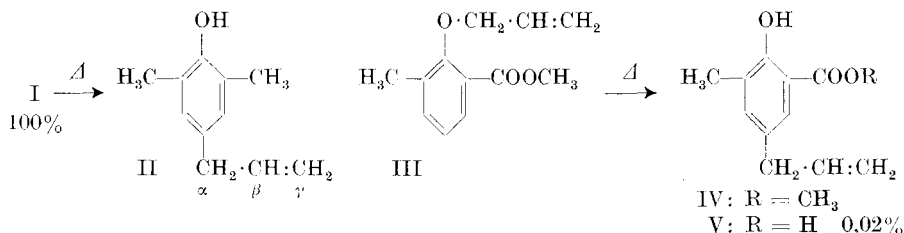
Zum Kreuzversuch haben wir ein äquimolares Gemisch aus I und III (44% I und 56% III), wie bei den kinetischen Versuchen, 20,5 Std.

¹⁾ Vgl. experimenteller Teil.

²⁾ Am. Soc. **62**, 728 (1940).

³⁾ Für 167,7° beträgt $k = 5,6 \cdot 10^{-5} \cdot \text{sek}^{-1}$.

auf 167,7° erhitzt. Das resultierende Gemisch aus 2-Oxy-3-methyl-5-allyl-benzoesäure-methylester (IV) und 2,6-Dimethyl-4-allyl-phenol (II) wurde verseift und die in 73,5-proz. Ausbeute isolierte 2-Oxy-3-methyl-5-allyl-benzoesäure (V) sorgfältig gereinigt. Sie zeigte danach nur 0,02 % der Radioaktivität des mitumgelagerten radioaktiven I. Unter der Voraussetzung, dass die Umlagerungsgeschwindigkeit von I durch die Gegenwart von III bzw. IV nicht merklich beeinflusst wird, lässt sich aus den Zahlen in Tab. 1 berechnen¹⁾, dass im Falle einer intermolekularen Reaktion und einer gleichmässigen Verteilung des radioaktiven und des nicht-radioaktiven Allylrestes (als Kation oder Radikal) auf die beiden Phenole, die Säure V etwa 33 % der Radioaktivität von I besitzen müsste. Tatsächlich fand aber höchstens ein 0,06-proz. Austausch statt. Die *para-Claisen-Umlagerung* verläuft daher zu mehr als 99,8 %, möglicherweise zu 100 % intramolekular²⁾. Rein formal muss noch die Einschränkung angebracht werden, dass dieser Schluss nur gilt, wenn sich I und III nach demselben Mechanismus umlagern.



Den radioaktiven Allyl-(2,6-dimethyl-phenyl)-äther (I) haben wir wie früher³⁾ über den krist. Glycerinäther VI zum 2,6-Dimethylphenoxy-acetaldehyd (VII) und Formaldehyd VIII abgebaut (siehe Formelsammlung). Die beiden Aldehyde hat man als Semicarbazon bzw. als Dimedon-Derivat gefasst und sorgfältig gereinigt. Zu unserer Überraschung besass jetzt auch das α-C-Atom des Allylrestes 2,4 % der Gesamtradioaktivität, obwohl wir dasselbe Präparat von 3-Chlorpropanol-(1)-[1-¹⁴C] verwendet hatten, das früher³⁾ zur Synthese von 3-(p-Kresoxy)-propen-(1)-[1-¹⁴C] diente. In diesem Allyläther, ebenso wie im Umlagerungsprodukt, war das entsprechende C-Atom auf Grund von analogen Abbaureaktionen vollständig inaktiv. Es scheint somit, dass im 3-Chlorpropanol-(1)-[1-¹⁴C] durch die mehrmonatige Lagerung (Zimmertemperatur) vermutlich über das cyclische Zwischenprodukt A (s. Seite 492) langsam eine teilweise Verteilung der Radioaktivität auf die Kohlenstoffatome 1 und 3 stattgefunden hat⁴⁾.

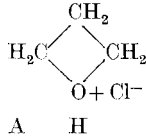
¹⁾ Die Dichteunterschiede zwischen Diphenyläther und III resp. IV wurden nicht berücksichtigt.

²⁾ Vgl. E. R. Alexander & R. W. Klüber, Am. Soc. **73**, 4304 (1951).

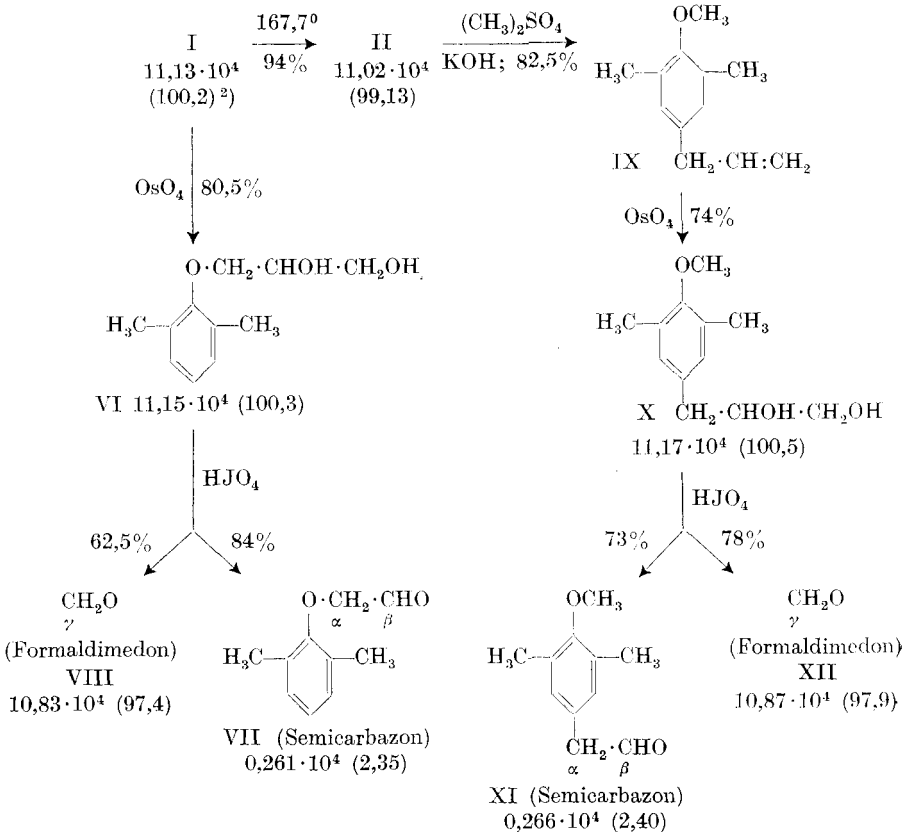
³⁾ Helv. **35**, 1879 (1952).

⁴⁾ A oder ein ähnliches Zwischenprodukt tritt bei der Verätherung des Phenols mit dem Chlorpropanol sicher nicht auf.

Das Umlagerungsprodukt II wurde nach Methylierung zu IX in gleicher Weise über das krist. Glykol X abgebaut. Man erkennt, dass das γ -C-Atom des Allylrestes vor und nach der Umlagerung dieselbe



Aktivität besitzt. Auch die Summe der Aktivitäten der α - und β -Kohlenstoffatome in I und II sind innerhalb der Fehlergrenzen¹⁾ der Messungen gleich. Es ergibt sich daraus klar, dass bei der para-Umlagerung die Allylgruppe — im Gegensatz zur ortho-Umlagerung — ohne Inversion wandert.



¹⁾ Die Fehlergrenze dürfte infolge der geringen spez. Aktivität $\pm 8\%$, d. h. $\pm 0,2\%$ der Totalaktivität betragen.

²⁾ In Form vom Bariumcarbonat gezählte Impulse pro Min. pro Millimol. Die Zahlen in den Klammern bedeuten prozentuale Aktivität der durchschnittlichen Aktivität = (100) von I, II, VI und X.

Nach Abschluss unserer Arbeit erhielten wir Kenntnis einer soeben erschienenen Mitteilung von *J. P. Ryan & P. R. O'Connor*¹⁾. Auch die amerikanischen Autoren stellten mit Hilfe von ¹⁴C-markierten Allyläthern fest, dass die ortho-*Claisen*-Umlagerung mit, die para-Umlagerung ohne Inversion verläuft. Bei der para-Umlagerung war das γ -C-Atom im C-Allyl-phenol allerdings um 6,5–30% weniger aktiv als dasselbe Kohlenstoffatom im Allyl-äther, während die α - und β -Atome in beiden Verbindungen praktisch keine Radioaktivität zeigten.

Gegenwärtig stehen für die para-*Claisen*-Umlagerung, die eine Reaktion erster Ordnung darstellt und deren Geschwindigkeit durch Essigsäure und Dimethylanilin kaum beeinflusst wird²⁾, vor allem 3 Mechanismen zur Diskussion. *O. Mumm*³⁾ glaubt, dass der Allylrest als Radikal wandert, da γ -Äthylallyl-(2-carbomethoxy-6-methylphenyl)-äther und der entsprechende α -Äthylallyläther bei der Umlagerung denselben 2-Oxy-3-methyl-4- γ -äthylallyl-benzoesäure-methylester gaben. Unsymmetrisch substituierte Allylreste wandern, soweit untersucht, ohne Inversion an die para-Stellung⁴⁾. Unsere Befunde sprechen gegen *Mumm's* Auffassung; es wäre vielleicht angezeigt, die oben erwähnten Versuche nachzuprüfen. Andererseits fanden kürzlich *M. S. Kharasch, G. Stampa & W. Nudenberg*⁵⁾, dass Phenyl-allyläther in Isopropanol beim Bestrahlen mit UV.-Licht bei Zimmertemperatur in Phenol und p-Allylphenol überging. Im Licht dieser Erkenntnis muss noch abgeklärt werden, ob nicht unter gewissen Umständen (unreine Präparate, Sauerstoffzutritt) auch für die thermische *Claisen*-Umlagerung radikalische Mechanismen eine Rolle spielen können⁶⁾.

*C. D. Hurd & M. A. Pollack*⁷⁾ postulieren für die para-Umlagerung einen doppelten, quasi-cyclischen Mechanismus; danach wandert der Allylrest zuerst unter Inversion an die o-Stellung. Das labile Zwischenprodukt stabilisiert sich unter nochmaliger Allylinversion zum p-C-Allylphenol. Im Endeffekt wandert die Allylgruppe intramolekular und ohne Inversion. Unsere Resultate stehen damit in Einklang.

¹⁾ Am. Soc. **74**, 5866 (1952).

²⁾ *D. S. Tarbell & J. F. Kincaid*, Am. Soc. **62**, 728 (1940).

³⁾ *O. Mumm & J. Diederichsen*, B. **72**, 1523 (1939); *O. Mumm, H. Hornhardt & J. Diederichsen*, B. **72**, 100 (1939).

⁴⁾ Lit. bei *D. S. Tarbell*, Chem. Rev. **27**, 526ff. (1940).

⁵⁾ Science, **116**, 309 (1952).

⁶⁾ Als Indikationen seien z. B. angeführt: Der thermische Zerfall von o,p-trisubstituiertem Phenyl-allyläther in das entsprechende Phenol, Diallyl und Propen: a) *L. Claisen & E. Tietze*, A. **449**, 81 (1926); b) *C. D. Hurd & W. A. Yarnall*, Am. Soc. **59**, 1686 (1937); die Bildung von 2,6-Diallyl-4-methylphenol bei der Umlagerung von Allyl-(p-tolyl)-äther: 5b.

⁷⁾ J. Org. Chem. **3**, 550 (1939).

Nach dem π -Komplex-Mechanismus von Dewar¹⁾ soll das mesomere Allylkation in steter Verbindung mit der π -Elektronenwolke des aromatischen Kerns vom Sauerstoff an das p-ständige Kohlenstoffatom gelangen. Im Falle des radioaktiven Allyl-(2,6-dimethylphenyl)-äthers (I) müsste dann im Umlagerungsprodukt II die Aktivität auf die α - und γ -C-Atome ungefähr gleichmässig verteilt sein, was aber nicht zutrifft.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Hilfe von Mitteln durchgeführt, welche die Schweizerische Studienkommission für Atomenergie Herrn Prof. P. Karrer zur Verfügung stellte. Wir danken Herrn Prof. Karrer und der Schweizerischen Studienkommission für Atomenergie bestens für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil²⁾.

2-Oxy-3-methyl-benzoesäure-methylester³⁾: Die in Äther gelöste o-Kresotinsäure⁴⁾ (Smp. 163—164°) hat man unter Eiskühlung mit der ausreichenden Menge ätherischer Diazomethanlösung versetzt und kurze Zeit stehengelassen. Nach dem Ausschütteln mit kalter Hydrogencarbonatlösung wurde wie üblich aufgearbeitet und das Lösungsmittel über eine Kolonne abdestilliert. Der reine Methylester siedet bei 109°/11 mm. Ausbeute 72%.

$C_9H_{10}O_3$ (166,08) Ber. C 65,10 H 6,03% Gef. C 65,22 H 6,29%

2-Allyloxy-3-methyl-benzoesäure-methylester³⁾ (III): 12,5 g des vorstehenden Esters in 20 ml absolutem Methanol hat man mit 2,7 g Natrium (1,5 Gramm-atom) in 60 ml absolutem Methanol vermischt. Unter Rühren liess man 15,5 g (1,7 Mol.) frisch dest. Allylbromid bei 80° zutropfen. Nach 6stündigem Erhitzen wurde mit Äther ausgeschüttelt, und die Ätherlösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 10,5 g (68%) 2-Allyloxy-3-methyl-benzoesäure-methylester vom Sdp. 132—134°/10 mm; $n_D^{25} = 1,5184$. Zur Reinigung wurde der Ester durch 4stündiges Erwärmen mit 5-proz. wässrig-methanolischer Kalilauge verseift. Die 2-Allyloxy-3-methyl-benzoesäure hat man mehrmals aus Äther-Petroläther umgelöst. Smp. 56—57°. Die reine Säure wurde dann wieder mit Diazomethan verestert und das Reaktionsprodukt bei 92°/0,3 mm destilliert. Keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion. $n_D^{25} = 1,5165$.

$C_{12}H_{14}O_3$ (206,11) Ber. C 69,86 H 6,85% Gef. C 69,65 H 6,82%

2-Oxy-3-methyl-5-allyl-benzoesäure-methylester (IV): Den vorstehenden Allyläther hat man im Hochvakuum in ein kleines Pyrex-Bombenrohr eingeschmolzen und 20 Std. auf 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde bei 80—90° (Luftbadtemperatur) unter 0,05 mm destilliert. Ausbeute fast quantitativ. $n_D^{25} = 1,5324$. Zur Reinigung wurde der Ester mit 5-proz. wässrig-methanolischer Lauge bei 90° verseift und die resultierende 2-Oxy-3-methyl-5-allyl-benzoesäure öfters aus Essigsäure-Wasser umgelöst. Smp. 126—127°. Durch vorsichtige Methylierung mit Diazomethan erhielt man die im Titel genannte Verbindung, die bei 85—90° (Luftbadtemperatur) unter 0,05 mm destillierte. $n_D^{25} = 1,5355$.

$C_{12}H_{14}O_3$ (206,11) Ber. C 69,86 H 6,85% Gef. C 69,75 H 6,55%

¹⁾ M. J. S. Dewar, „The Electronic Theory of Organic Chemistry“, Seite 230, Oxford University Press, London 1949.

²⁾ Die Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt.

³⁾ Vgl. L. Claisen & O. Eisleb, A. **401**, 82 (1913).

⁴⁾ Vgl. F. Wessely, K. Benedikt, H. Benger, G. Friederich & F. Prillinger, M. **81**, 1071 (1950).

3-[2',6'-Dimethyl-phenoxy]-propanol-(1)-[1-¹⁴C]: 5,25 g reines 2,6-Dimethylphenol und 1,72 g (1,25 Formelgewichte) Natronlauge in 20 ml Wasser hat man unter Rühren bei 100° im Verlauf einer Std. tropfenweise mit 3,24 g 3-Chlorpropanol-(1)-[1-¹⁴C]¹⁾ versetzt. Nach 3stündigem Erwärmen hat man mit Petroläther extrahiert, die Petrolätherphase mit 2-n. Lauge, verd. Salzsäure, Hydrogencarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen und abgedampft. Nach dem Trocknen im Hochvakuum hinterblieben 4,458 g (73%) roher Äther, der direkt weiter verarbeitet wurde. In einem analogen Versuch mit inaktivem Material wurde der ölige Äther bei 70–80° (Luftbadtemperatur) unter 0,05 mm destilliert. Ausbeute 70–75%.

$C_{11}H_{16}O_2$ (180,13) Ber. C 73,28 H 8,95% Gef. C 72,71 H 8,98%

1-Chlor-3-[2',6'-dimethylphenoxy]-propan-[1-¹⁴C]: 4,45 g radioaktiven Alkohol hat man bei 0° mit 4,5 ml (2,5 Mol.) reinem Thionylchlorid und einigen Tropfen Pyridin versetzt. Nach 4stündigem Erwärmen auf 90–100° wurde mit Eiswasser zersezt und ausgeäthert. Die mit verd. Lauge, Salzsäure und Hydrogencarbonatlösung gewaschene Ätherlösung lieferte 4,53 g (92%) trockenes, rohes Chlorid, das direkt weiter verarbeitet wurde. Bei Vorversuchen wurde das farblose Chlorid bei 95–105° (Luftbadtemperatur) unter 0,06 mm destilliert (89% Ausbeute).

$C_{11}H_{15}OCl$ Ber. C 66,47 H 7,61 Cl 17,86%
(198,58) Gef. „ 66,41 „ 7,44 „ 17,64%

Trimethyl-[3-(2',6'-dimethylphenoxy)-propyl]-ammoniumjodid-[1-¹⁴C]: 4,53 g radioaktives Chlorid hat man mit 11 g (3 Formelgewichten) trockenem Natriumjodid in 50 ml reinstem Aceton 20 Std. zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde über eine Kolonne im partiellen Vakuum entfernt, das Jodid in Äther aufgenommen, die Ätherlösung filtriert und eingedampft. Das in wenig absolutem Alkohol gelöste Jodid wurde mit 3,5 g (2,5 Mol) wasserfreiem Trimethylamin im abgeschlossenen Gefäss 8 Std. auf 90–100° erwärmt. Das Produkt wurde aus Alkohol umgelöst. Man erhielt 6,07 g Ammoniumsalz vom Smp. 232–233,5°, aus der Mutterlauge wurden noch weitere 0,995 g vom Smp. 230–233° gewonnen. Gesamtausbeute 82%. Smp. der Analysenprobe nach weiterem Umlösen: 233–235° (Kupferblock).

$C_{14}H_{24}ONJ$ Ber. C 48,12 H 6,93 N 4,01%
(349,13) Gef. „ 47,88 „ 6,72 „ 3,47%

3-[2',6'-Dimethyl-phenoxy]-propen-[1-¹⁴C] (Allyl-[2,6-dimethylphenyl]-äther (I): 7,0 g radioaktives quartäres Jodid in 200 ml Wasser hat man mittels eines Vibrators mit frisch bereitetem Silberhydroxyd (aus 11,1 g Silbernitrat) 20 Std. bei 20° verrührt. Anschliessend wurde filtriert, mit warmem Wasser nachgewaschen, im Vakuum bei maximal 30–40° (Badtemperatur) eingedampft und allmählich bei 12 mm auf 160° erhitzt. Das Destillat (im Kolben hinterblieb nur sehr wenig Rückstand) wurde mit Petroläther ausgeschüttelt und die Petrolätherschicht mit 2-n. Salzsäure und Claisen-Alkali gewaschen. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Öl wurde in n.-Pentanolösung über Aluminiumoxyd (Brockmann, 23 × 2,7 cm) filtriert und das Filtrat nach dem Eindampfen über eine Kolonne bei 90–95° (Luftbadtemperatur) und 10 mm als farblose Flüssigkeit destilliert. Ausbeute 2,948 g (90%).

Zur Analyse wurde eine nicht radioaktive Probe nochmals destilliert. $n_D^{25} = 1,5056^2$.

$C_{11}H_{14}O$ (162,11) Ber. C 81,71 H 8,71 Gef. 81,58 H 8,96%

3-[3',5'-Dimethyl-4'-oxy-phenyl]-propen-(1) (2,6-Dimethyl-4-allylphenyl (II): 568 mg radioaktiver Allyläther wurden unter Kühlung in ein kleines Bombenrohr aus Pyrexglas im Hochvakuum eingeschmolzen und 8 Std. auf 167,7° erhitzt (Phenetol-Bad). Anschliessend wurde in Petroläther aufgenommen, mit 20-proz. Kalilauge ausgeschüttelt, der Laugeauszug mit Petroläther gewaschen und dann unter Kühlung angesäuert. Nach Ausschütteln mit Äther erhielt man schliesslich das umgelagerte Produkt

¹⁾ Helv. 35, 1879 (1952).

²⁾ D. St. Tarbell & J. F. Kincaid (Am. Soc. 62, 728 (1940)) finden $n_D^{25} = 1,5048$.

durch Destillation bei 115—120° (Luftbadtemperatur) und 10 mm als farbloses Öl. Ausbeute 534 mg (94%). $n_D^{25} = 1,5368^1$.

Abbau von Allyl-[2,6-dimethyl-phenyl]-äther: a) *Glycerin- α -[2,6-dimethyl-phenyl]-äther (VI)*: 425 mg radioaktiver Allyl-[2,6-dimethyl-phenyl]-äther in 10 ml absolutem Äther hat man mit 670 mg Osmiumtetroxyd in 20 ml Äther und 0,53 ml trockenem Pyridin versetzt. Nach 20 Std. bei 20° wurde abgegossen und der krist. Rückstand mit absolutem Äther nachgewaschen. Das in 10 ml Chloroform gelöste Addukt hat man mit einer Lösung von 210 mg Natronlauge und 955 mg Mannit in 10 ml Wasser solange mit einem Vibromischer verrührt, bis die Chloroformphase farblos geworden war. Nach dem Ausziehen mit Äther wurde wie üblich weiter verarbeitet. Der rohe Glycerinäther wurde bei 100—105° (Luftbadtemperatur) und 0,03 mm als farbloses, erstarrendes Öl destilliert (417 mg; 80,5%). Smp. der Nadeln nach mehrmaligem Umlösen aus Äther-Petroläther 49,5—50,5°.

$C_{11}H_{16}O_3$ (196,13) Ber. C 67,30 H 8,22% Gef. C 67,05 H 7,98%

Bei der Oxydation von Allyl-[2,6-dimethyl-phenyl]-äther mit Kaliumpermanganat (6 O-Atome) bei 0° erhielt man neben dem oben angeführten Glycerinäther (27% Ausbeute) in 33-proz. Ausbeute die 2,6-Dimethyl-phenoxy-essigsäure. Smp. nach Umlösen aus Äther-Petroläther und Sublimation 139—139,5°.

$C_{10}H_{12}O_3$ (180,10) Ber. C 66,63 H 6,72% Gef. C 66,70 H 6,77%

b) *Perjodsäureabbau des Glycerin- α -(2,6-dimethyl-phenyl)-äthers (VI)*: Man liess 262 mg Glycerinäther mit 310 mg Perjodsäure in 15 ml Wasser nach dem Neutralisieren mit Natriumhydrogencarbonat 15 Std. bei 20° stehen. Anschliessend wurde mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherschicht mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterblieben Kristalle des Hydrates von 2,6-Dimethyl-phenoxy-acetaldehyd (VII) (207 mg; 81%). Der Aldehyd wurde direkt mit Semicarbazid-acetat in das krist. Semicarbazon (210 mg; 84%) umgewandelt, das mehrmals aus Methanol (Norit!) und Essigsäure-Wasser umgelöst wurde. Smp. 189—192° (Zers.).

$C_{11}H_{15}O_2N_3$ Ber. C 59,69 H 6,84 N 19,00%
(221,14) Gef. „ 59,74; 59,80 „ 7,05; 7,01 „ 19,18%

Die wässrige Phase wurde mit den Waschwässern vereinigt, zweimal mit Äther gewaschen und daraus mit Dimedon das Formal-Dimedon VIII bereitet (244 mg; 62,5%). Das Produkt wurde zur Aktivitätsbestimmung mehrmals aus Alkohol umgelöst. Smp. 189—190,5°.

Abbau des 3-[3',5'-Dimethyl-4'-oxy-phenyl]-propen-(1) (2,6-Dimethyl-4-allyl-phenol): a) *3-[3',5'-Dimethyl-4'-methoxy-phenyl]-propen-(1) (IX)*: 480 mg radioaktives 2,6-Dimethyl-4-allyl-phenol wurden unter Rühren bei 90° während 3 Std. abwechselnd in Portionen mit 1,18 g Kalilauge in 6 ml Wasser und 1,33 g Dimethylsulfat versetzt. Nach 24stündigem Stehen bei 20° hat man mit Petroläther extrahiert und den Auszug mit *Claisen*-Alkali gewaschen. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man durch Destillation bei 100—105° (Luftbadtemperatur) und 10 mm 429 mg (82,5%) des Methyläthers als farblose Flüssigkeit.

b) *1,2-Dioxy-3-[3',5'-dimethyl-4'-oxy-phenyl]-propan (X)*: 429 mg radioaktiver Methyläther in 8 ml absolutem Äther wurden wie vorher beschrieben mit 623 mg Osmiumtetroxyd in 20 ml Äther und 0,49 ml absolutem Pyridin umgesetzt und das Addukt mit 196 mg Natronlauge und 900 mg Mannit in Chloroform-Wasser zerlegt. Das Rohprodukt lieferte durch Destillation bei 125—130° (Luftbadtemperatur) unter 0,05 mm 376 mg (74%) farblose Kristalle, die nach mehrmaligem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 81—82,5° schmolzen.

$C_{12}H_{18}O_3$ Ber. C 68,54 H 8,64 OCH₃ 14,76%
(210,44) Gef. „ 68,30 „ 8,73 „ 14,62%

Bei der Oxydation von inaktivem 3-[3',5'-Dimethyl-4'-methoxy-phenyl]-propen-(1) mit der 4—5 O-Atomen entsprechenden Menge Kaliumpermanganat bei 0° isolierte man

¹⁾ *D. St. Tarbell & J. F. Kincaid* (Am. Soc. 62, 728 (1940)) finden $n_D^{25} = 1,5370$.

1,2-Dioxy-3-[3',5'-dimethyl-4'-methoxy-phenyl]-propan in 30–18-proz. Ausbeute. Daneben entstanden 20–26% Säuregemisch, aus dem man durch Hochvakuumsublimation und Umlösen aus Äther-Petroläther die 3,5-Dimethyl-4-methoxybenzoesäure vom Smp. 192–193° isolierte.

$C_{10}H_{12}O_3$ (180,10) Ber. C 66,63 H 6,72% Gef. C 66,59 H 6,65%

c) *Spaltung von 1,2-Dioxy-3-[3',5'-dimethyl-4'-methoxy]-propan mit Perjodsäure*: Man setzte, wie vorher beschrieben, 198 mg der im Titel genannten radioaktiven Verbindung in 15 ml Wasser mit 225 mg Perjodsäure in 3 ml Wasser um. Nach der Aufarbeitung erhielt man den rohen Aldehyd XI (150 mg; 89%) als Öl; er wurde direkt mit Semicarbazid-acetat umgesetzt. Das in 82-proz. Ausbeute (162 mg) erhaltene Semicarbazon des 3,5-Dimethyl-4-methoxy-phenyl-acetaldehyds wurde bis zur Erreichung einer konstanten Aktivität mehrmals aus Methanol (Norit) und Eisessig-Wasser umgelöst. Smp. 184–186° Zers.).

$C_{12}H_{17}O_2N_3$ Ber. C 61,23 H 7,29 N 17,87%
(235,16) Gef. „ 60,94 „ 7,09 „ 17,42%

Aus den vereinigten, mit Äther gewaschenen, wässrigen Phasen gewann man 215 mg (78%) Formal-Dimedon XII, das mehrmals aus Alkohol umgelöst wurde. Smp. 189–190,5°.

Bestimmung der Umlagerungsgeschwindigkeiten: Zur Ermittlung des Konzentrationsverhältnisses von Phenyl-allyläther und Allylphenol zogen wir, wie früher¹⁾, die Brechungsindices heran, die, wie aus folgenden Daten hervorgeht, linear mit der Konzentration von Allyl-phenol ansteigen:

Probe	% Allylphenol	n_D^{25}	
1	0,0	1,5165	2-Allyloxy-3-methyl-benzoesäure-methylester (III)/2-Oxy-3-methyl-5-allyl-benzoesäure-methylester (IV)
2	39,0	1,5236	
3	57,2	1,5271	
4	70,6	1,5298	
5	100,0	1,5355	
1	0,0	1,5436	Mischung von 56,0% 2-Allyloxy-3-methylbenzoesäure-methylester (III)/2-Oxy-3-methyl-5-allyl-benzoesäure-methylester (IV) und 44,0% Diphenyläther
2	38,4	1,5477	
3	75,0	1,5517	
4	100,0	1,5542	
1	0,0	1,5056	Allyl-[2,6-dimethyl-phenyl]-äther (I)/2,6-Dimethyl-4-allyl-phenol (II)
2	42,8	1,5197	
3	49,7	1,5214	
4	53,8	1,5226	
5	72,5	1,5283	
6	100,0	1,5368	
1	0,0	1,5453	Mischung von 44,0% Allyl-[2,6-dimethyl-phenyl]-äther (I)/2,6-Dimethyl-4-allyl-phenol (II) mit 56,0% Diphenyläther
2	31,7	1,5492	
3	48,7	1,5525	
4	62,4	1,5537	
5	100,0	1,5589	

Zur Umlagerung wurden etwa 100 mg reiner Allyläther unter Kühlung im Hochvakuum in ein kleines Rohr aus Pyrexglas eingeschmolzen und die gewünschte Zeit auf

¹⁾ Helv. 35, 1879 (1952).

167,7° (Dampf von siedendem Phenetol) erhitzt. Anschliessend wurde abgeschreckt und sofort der Brechungsindex bestimmt. Die Geschwindigkeitskonstanten, nach der Gleichung für eine Reaktion erster Ordnung berechnet, finden sich im theoretischen Teil.

Probe	t (sek)	n_D^{25}	Substanz
1	7 680	1,5198	2-Allyloxy-3-methyl-benzoesäure-methylester (III)
2	10 845	1,5210	
3	17 500	1,5232	
4	27 225	1,5260	
5	50 765	1,5304	
6	64 505	1,5328	
1	13 105	1,5465	Mischung von 56,0% 2-Allyl-3-methylbenzoesäure-methylester (III) mit 44,0% Diphenyläther
2	25 870	1,5487	
3	46 765	1,5510	
1	3 855	1,5113	Allyl-[2,6-dimethyl-phenyl]-äther (I)
2	4 765	1,5131	
3	8 430	1,5187	
4	12 020	1,5240	
5	16 445	1,5293	
6	20 010	1,5337	
1	5 185	1,5484	Mischung von 44,0% Allyl-[2,6-dimethyl-phenyl]-äther (I) und 56,0% Diphenyläther
2	8 285	1,5504	
3	15 360	1,5539	
4	20 710	1,5562	

Umlagerung eines Gemisches von 2-Allyloxy-3-methyl-benzoesäure-methylester (III) und radioaktivem Allyl-[2,6-dimethyl-phenyl]-äther (I): 314,0 mg (0,194 mM) radioaktives I und 406,0 mg (0,197 mM) III wurden gemeinsam im Hochvakuum wie vorher beschrieben 20,5 Std. auf 167,7° erhitzt. Anschliessend haben wir das Gemisch mit 270 mg Kalilauge in 10 ml Wasser verseift. Nach dem Verdünnen mit Wasser und Ansäuern wurde mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherphase mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die Hydrogencarbonatauszüge hat man sechsmal mit Äther gründlich gewaschen und dann angesäuert. Die ausgefallene Säure wog 278 mg (73,5%). Sie wurde mehrmals aus Wasser (Norit!), Essigsäure-Wasser, dann viermal aus Äther-Pentan umgelöst und einige Male im Hochvakuum bei 120° (Luftbadtemperatur) und 0,02 mm sublimiert. Smp. der 2-Oxy-3-methyl-5-allyl-benzoesäure 127—127,5°. Das Präparat zeigte in unendlicher Schichtdicke direkt gemessen nur 30 ± 20 ipm pro mM. Dies entspricht 0,02% der Aktivität des eingesetzten radioaktiven Allyl-[2,6-dimethyl-phenyl]-äthers. Aus den für die beiden Allyläther ermittelten Geschwindigkeitskonstanten ergibt sich daraus ein möglicher Austausch von nur 0,06%.

Messung der Radioaktivität: Die analysenreinen Substanzen wurden nach *Van Slyke-Folch*¹⁾ in der unten angegebenen Apparatur (Fig. 1) aus Pyrexglas verbrannt. Die Oxydationen wurden im Stickstoffstrom ausgeführt. Man erhitzt stetig bis SO₃-Dämpfe im Verbrennungskolben auftreten. Anschliessend hält man noch ca. 10 Min. bei dieser Temperatur. Nach 15–20 Min. Spülen mit Stickstoff wird der Aufsatz a unter gleichzeitigem Nachwaschen mit heissem, kohlenstofffreiem destilliertem Wasser entfernt, sofort Aufsatz b aufgesetzt und unter kräftigem Umschwenken von A in üblicher Weise²⁾ mit Bariumchlorid-Ammoniumchlorid-Lösung gefällt. Nach 15 Min. wird in einen vorher

¹⁾ D. D. Van Slyke, J. Plazin & J. R. Weisiger, J. Biol. Chem. **191**, 299 (1951).

²⁾ R. B. Regier, Anal. Chem. **21**, 1020 (1949).

gewogenen *Gooch*-Tiegel abfiltriert und unter Ausschluss von Luftkohlendioxid und unter ständigem Drehen des Aufsatzes b mit heissem Wasser, Alkohol und Äther nachgewaschen. Wir erhielten mit dieser Apparatur aus zahlreichen, verschiedenen organischen Substanzen, Bariumcarbonat-Mengen, die stets innerhalb $\pm 1,5\%$ der berechneten Werte lagen.

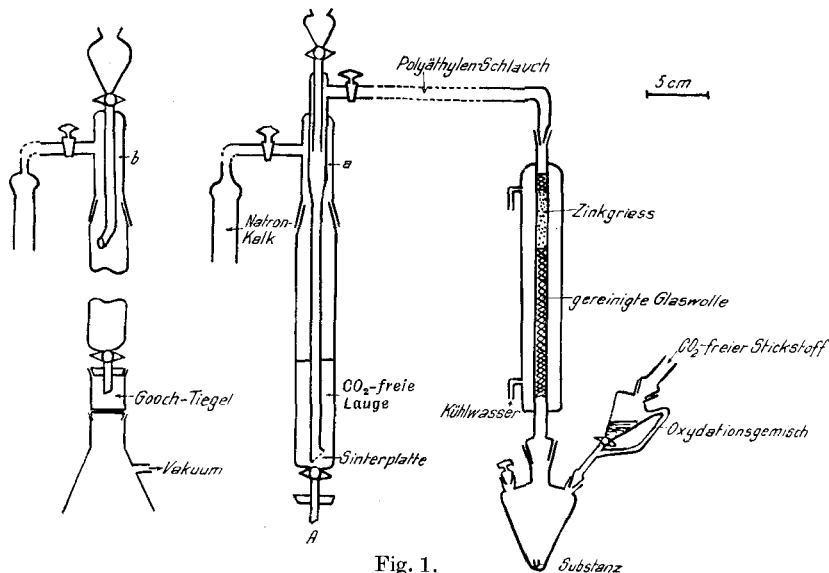


Fig. 1.

Von den in der vorliegenden Arbeit erwähnten radioaktiven Substanzen haben wir zwei Verbrennungen ausgeführt und von jeder Bariumcarbonatprobe mindestens 4–5 Platten mit 4–6 mg $\text{BaCO}_3/\text{cm}^2$ hergestellt. Die Platten wurden, wie aus Fig. 2 ersichtlich, zur Vermeidung von Randeffekten mit einer Aluminium-Blende von 21,00 mm \varnothing abgedeckt. Die einzelnen Platten wurden unter einer dünnwandigen Geiger-Müller-Glimmer-Endfenster-Röhre mit einer Geometrie von ~ 10 Desintegrationen pro Impuls auf einen Standardfehler $< 1\%$, ($\pm 5\%$ für die schwach aktiven Präparate) ausgezählt.

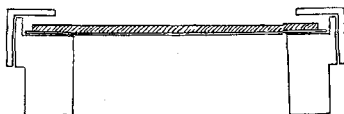


Fig. 2.

Aluminium-Sockel zum Auszählen von Bariumcarbonat-Platten (schematisch). Die Blende hat einen um 1 mm kleineren Durchmesser als die Bariumcarbonat-Schicht.

Die Werte wurden für Selbstabsorption korrigiert. Die gefundenen Aktivitäten pro mM sind in folgender Tab. enthalten.

Allyl-[2,6-Dimethyl-phenyl]-äther (I)	$11,13 \cdot 10^4$	ipm	100,2 %
2,6-Dimethyl-4-allyl-phenol (II)	$11,02 \cdot 10^4$	ipm	99,1 %
Glycerin- α -[2,6-dimethyl-phenyl]-äther (VI)	$11,15 \cdot 10^4$	ipm	100,3 %
1,2-Dioxy-3-[3',5'-dimethyl-4'-oxy-phenyl]-propan (X)	$11,17 \cdot 10^4$	ipm	100,5 %
Im Durchschnitt	$11,12 \cdot 10^4$	ipm	100,0 %
Formal-Dimedon VIII	$10,83 \cdot 10^4$	ipm	97,4 %
Formal-Dimedon XII	$10,87 \cdot 10^4$	ipm	97,9 %
Semicarbazon aus 2,6-Dimethyl-phenoxy-acetaldehyd (VII)	$0,261 \cdot 10^4$	ipm	2,35%
Semicarbazon aus 3,5-Dimethyl-4-methoxy-phenyl-acetaldehyd (XI)	$0,266 \cdot 10^4$	ipm	2,40%

Zusammenfassung.

Bei Studien der *para-Claisen-Umlagerung* mit Hilfe von ^{14}C -markiertem Allyl-[2,6-dimethyl-phenyl]-äther liess sich durch Kreuzexperimente und durch Abbau des Allyläthers und seines Umlagerungsproduktes zeigen, dass die *para-Umlagerung* streng intramolekular und ohne Inversion des Allylrestes verläuft.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

62. Untersuchungen über die Ribosenukleinsäure und den Lipidanteil (Steroide) der Lebermitochondrien

von F. Leuthardt und B. Exer.

(26. I. 53.)

I. Teil: Ribosenukleinsäure aus Mitochondrien.

In den meisten Zellen scheint die gesamte Ribosenukleinsäure des Cytoplasmas an Strukturelemente gebunden zu sein, die durch fraktionierte Zentrifugation aus den Gewebshomogenaten abgetrennt werden können. Ein Teil findet sich in den mikroskopisch sichtbaren Zellgranula („large granules“), die im wesentlichen mit den Mitochondrien identifiziert werden können, ein anderer Teil in den ultramikroskopischen sog. Mikrosomen (*Claude*¹⁾). Die Zusammensetzung, Eigenschaften und Funktionen der Mitochondrien und Mikrosomen sind in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Eine scharfe Grenze zwischen den beiden Arten von Teilchen lässt sich auf Grund der fraktionierten Zentrifugation nicht festsetzen.

Die grossen Teilchen sind ausserordentlich reich an Fermenten. So enthalten die Mitochondrien der Leber und der Niere das gesamte Enzymsystem des Citronensäurecyklus und der oxydativen Phosphorylierung, und ausserdem sind eine ganze Reihe weiterer Fermente in ihnen nachgewiesen worden. Die Fermentausrüstung der Mikrosomen ist viel ärmer.

Es stellt sich die Frage, ob zwischen den grossen und den kleinen Teilchen des Cytoplasmas ein genetischer Zusammenhang besteht. Dieses Problem ist vor allem von der Schule *Brachet's*²⁾ studiert worden. Die Analyse der durch fraktionierte Zentrifugation bei hohen Tourenzahlen gewonnenen Mikrosomen zeigte, dass die Teilchen um so

¹⁾ A. Claude, *J. exp. Med.* **80**, 19 (1944); **84**, 51 (1946); Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology **9**, 263 (1941).

²⁾ J. Brachet & R. Jeener, *Enzymologia* **11**, 196, 222 (1943); J. Brachet & H. Chantrenne, *Acta biol. Belg.* **2**, 451 (1942); H. Chantrenne, *Enzymologia* **11**, 213 (1943).