

SUMMARY

The seeds of *Mallotus philippinensis* (LAM.) MUELL.-ARG. were found to contain 4 cardenolides (A, B, C and D) after fermentation. Two new glycosides, C and D, were obtained in crystalline form and were shown to be corotoxigenin-rhamnoside and coroglaucigenin-rhamnoside respectively. The minor constituents A and B were identified as corotoxigenin and coroglaucigenin after paper chromatography.

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

321. Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure und Bicyclo-[4, 1, 0]-2,4-heptadien-1,6-dicarbonsäureanhydrid

von R. Darms¹⁾, T. Threlfall²⁾, M. Pesaro und A. Eschenmoser

(7. X. 63)

Vor drei Jahren hatten wir im Rahmen von synthetischen Arbeiten die substituierte Cycloheptatriendicarbonsäure I dargestellt und einige ihrer Eigenschaften untersucht³⁾. Die Verbindung hatte sich einerseits bemerkenswert leicht in das Norcaradien-Derivat II überführen lassen, wodurch erstmals die spektroskopischen Eigenschaften einer Cycloheptatrien-Verbindung mit jenen eines entsprechenden Norcaradien-Derivats verglichen werden konnten. Andererseits hatten wir bei der Titration der Dicarbonsäure I einen interessanten Befund gemacht: die pK_{MCS}^* -Differenz der beiden Carboxylgruppen erwies sich als überraschend gross und in einem Grössenbereich liegend, der üblicherweise bei solchen Dicarbonsäuren angetroffen wird, für welche eine Stabilisierung der monodissoziierten Form durch eine interne Wasserstoffbrücke ($-COO-H \cdots OOC-$) in Betracht fällt. Im Hinblick auf die Möglichkeit, anhand dieses Verbindungstypus experimentelle Anhaltspunkte über die Geometrie des Cycloheptatrien-Systems, bzw. dessen Flexibilität in Richtung auf die Norcaradien-Struktur zu gewinnen, hatten wir damals die Darstellung des unsubstituierten Analogons der Dicarbonsäure I, nämlich der Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure III in Aussicht gestellt. Die Ergebnisse der dahingehenden Versuche sind Gegenstand der vorliegenden Mitteilung. Was die Frage nach der Geometrie von Cycloheptatrien-Derivaten betrifft, so ist dieselbe in der Zwischenzeit für den Fall des *p*-Bromphenacylesters der Thujasäure (7,7-Dimethylcycloheptatrien-3-carbonsäure) röntgenanalytisch im Sinne einer nicht-planaren Wannen-Konformation des Cycloheptatrien-Kerns beantwortet worden⁴⁾; entsprechende spektro-

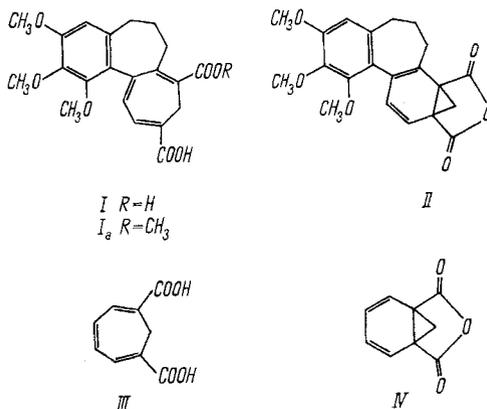
¹⁾ Vgl. R. DARMS, Diss. ETH Zürich, im Druck.

²⁾ NATO Scholar ETH, 1960–1961.

³⁾ J. SCHREIBER, W. LEIMGRUBER, M. PESARO, P. SCHUDEL, T. THRELFALL & A. ESCHENMOSER, *Helv.* **44**, 540 (1961).

⁴⁾ R. E. DAVIS & A. TULINSKY, *Tetrahedron Letters* **1962**, 839; vgl. hiezu auch die röntgenanalytisch ermittelte Geometrie des Cycloheptatrien-Kerns im Cycloheptatrienmolybdän-tricarboxyl, J. D. DUNITZ & P. PAULING, *Helv.* **43**, 2188 (1960).

skopische Hinweise konnten auch für das Cycloheptatrien selbst⁵⁾ sowie für das 2-*t*-Butyl-3,7,7-trimethyl-cycloheptatrien⁶⁾ beigebracht werden.



Der zur Darstellung der Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure III benützte, einem früher³⁾ erörterten Synthesepinzipp folgende Weg ist im Schema skizziert. In Fig. 1 ist das NMR.-Spektrum eines der Zwischenprodukte, des Dien-Addukts V, reproduziert. Neben dem den vier Vinyl-Protonen entsprechenden Signalhaufen im Bereiche $\delta = 5,48\text{--}6,50$ ppm und dem bei $\delta = 4,17$ ppm ($J = 5,0$ cps) liegenden Dublett⁷⁾ des tertiär gebundenen Protons finden sich die Signale der beiden Chlormethyl-Protonen in einem typischen *AB*-System mit folgenden Charakteristiken: $\delta_{HA} = 3,44$ ppm, $\delta_{HB} = 4,01$ ppm⁷⁾, $\Delta\delta = 34$ cps, $J = 11,5$ cps, $J/\Delta\delta = 0,34$. Die für asymmetrisch substituierte ($-\text{CH}_2\text{-X}$)-Gruppierungen zu erwartende⁸⁾ *AB*-Aufspaltung ist hier besonders deutlich. Die Frage, welche der beiden Carboxylgruppen in dem nach säurekatalysierter Methanolyse des Anhydrids V kristallisiert isolierten Dicarbonsäure-monomethylesters verestert vorliegt, wurde nicht abgeklärt; vermutlich handelt es sich um das Isomere VI, entsprechend einer rascheren Methanolyse der sekundär gebundenen Acylgruppierung. Nach den spektroskopischen Daten dieser Verbindung und ihres mit Diazomethan bereiteten Dimethylesters VII ist die Lage des Doppelbindungs-Systems in diesen Verbindungen gegenüber dem Dien-Addukt V unverändert. Entsprechendes dürfte demzufolge auch für die konfigurative Anordnung von Chlormethylgruppe und tertiärem Wasserstoff gelten, wobei kein Grund vorliegt, deren *cis*-Anordnung im Dien-Addukt V anzuzweifeln.

Die Umsetzung des Dimethylesters VII mit Kalium-*t*-butylat in Benzol bei Raumtemperatur führte in Übereinstimmung mit den beim tricyclischen System

⁵⁾ C. LA LAU & H. DE RUYTER, zit. bei A. P. TER BORG, H. KLOOSTERZIEL & N. VAN MEURS, Proc. chem. Soc. 1962, 359.

⁶⁾ K. CONROW, M. E. H. HOWDEN & D. DAVIS, J. Amer. chem. Soc. 85, 1929 (1963).

⁷⁾ Ein Signal des Methin-Dubletts beinahe koinzidierend mit einem der Signale des Methylen-Didubletts.

⁸⁾ J. A. POPLE, W. G. SCHNEIDER & H. BERNSTEIN, «High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance», McGraw Hill, New York 1959, 88, 119–123; G. M. WHITESIDES, F. KAPLAN, K. NAGARAJAN & J. D. ROBERTS, Proc. Nat. Acad. Sc. 48, 1112 (1962); E. I. SNYDER, J. Amer. chem. Soc. 85, 2624 (1963).

gemachten Erfahrungen³⁾ glatt zu dem bei 53° schmelzenden Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure-dimethylester VIII (Ausbeute 80%). Die spektroskopischen Daten dieser Verbindung (vgl. exp. Teil und Fig. 2 und 4) stimmen mit der ihr zugeschriebenen Konstitution überein; im besonderen schliesst das bei Raumtemperatur in Deuteriochloroform aufgenommene NMR.-Spektrum (Fig. 2) mit seinem charakteristischen A_2X_2 -Signalsystem der vier Vinyl-Protonen und dem bei $\delta = 3,05$ ppm

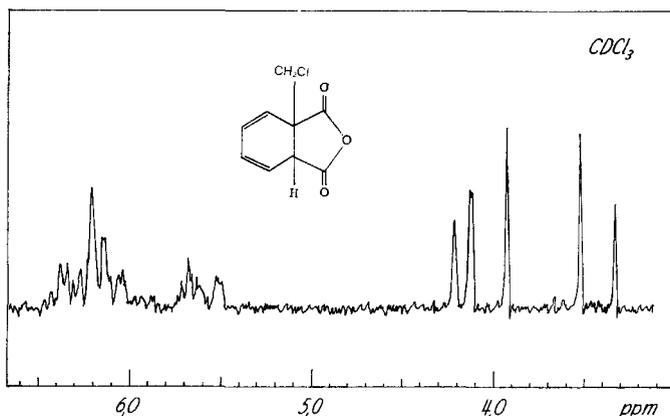
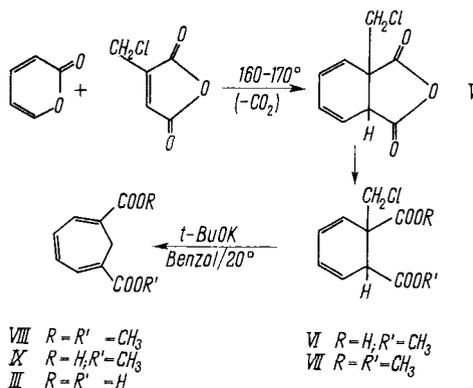
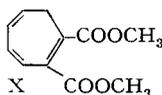


Fig. 1. NMR.-Spektrum des DIELS-ALDER-Addukts V

liegenden Methylen-Singlett sowohl tautomere Anordnungen des Doppelbindungssystems als auch die skelettisomere Konstitution X⁹⁾ aus. Durch partielle Hydrolyse mit molarer Menge methanolischer Natronlauge bei Raumtemperatur liess sich der entsprechende Monomethylester IX gewinnen; Behandlung mit überschüssiger

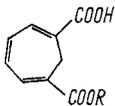
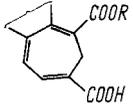
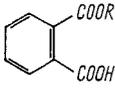
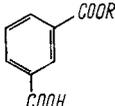


⁹⁾ Eine Verbindung der Konstitution X wäre das Produkt eines nicht *a priori* zu ignorierenden, auf Grund der allgemeinen Erfahrungen über Alkylierungsreaktionen linear konjugierter Enolat-Systeme jedoch unwahrscheinlichen isomeren Verlaufs der internen Alkylierung des als Zwischenprodukt des Überganges VII \rightarrow VIII anzunehmenden VII-Enolat-carbanions.



methanolischer Natronlauge bei Rückflusstemperatur führte ohne nachgewiesene Nebenreaktionen zu der bei 293° schmelzenden, bei 220°/0,01 Torr unzersetzt sublimierbaren Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure III. Wie der UV.- und NMR.-spektroskopische Vergleich der beiden Säuren IX und III mit dem Dimethylester VIII (vgl. exp. Teil) zeigt, findet unter den verwendeten Hydrolysebedingungen keine Isomerisation des Doppelbindungs-Systems statt.

Die in Methylcellosolve-Wasser ermittelten pK_{MCS}^* -Werte¹⁰⁾ der Cycloheptatrien-dicarbonsäuren III und I, sowie deren Monomethylester IX und Ia, sind in einer Tabelle mit den entsprechenden Daten der Isophthalsäure und o-Phtalsäure, bzw. deren Monomethylester zusammengestellt. Des weitern enthält die Tabelle die im Hinblick auf die Frage nach der Existenz interner Wasserstoffbrücken in Dicarbonsäure-Monoanionen interessierenden pK_{MCS}^* -Differenzwerte ΔpK_{DD} ($= pK_{-2,Disäure} - pK_{-1,Disäure}$)¹¹⁾ und ΔpK_{MD} ($= pK_{Monomethylester} - pK_{-1,Disäure}$)¹²⁾. Ein Vergleich dieser Differenzwerte deutet an dass in Methylcellosolve-Wasser die Monoanionen der beiden Cycloheptatrien-dicarbonsäuren I und III durch die jeweils undissoziierte Carboxylgruppe eine (COOH)-spezifische Stabilisierung erfahren¹⁵⁾, welche – soweit man den

		pK_{MCS}^* -, ΔpK_{DD} - und ΔpK_{MD} -Werte		
		pK_{MCS}^* ¹⁴⁾	ΔpK_{DD}	ΔpK_{MD}
	IX R = CH ₃	6,92		
	III R = H	5,78/8,64	2,86	1,14
	Ia R = CH ₃	6,89 ³⁾		
	I R = H	5,21/9,11 ³⁾	3,90	1,68
	R = CH ₃	5,89		
	R = H	4,18/9,27 ¹³⁾	5,09	1,71
	R = CH ₃	6,12		
	R = H	5,8/7,1 ¹³⁾	1,3	0,3

¹⁰⁾ W. SIMON, *Helv.* 41, 1835 (1958).

¹¹⁾ H. C. BROWN, D. H. MCDANIEL & O. HÄFLIGER, in E. A. BRAUDE & F. C. NACHOD, «Determination of Organic Structures by Physical Methods», Academic Press, New York 1955, S. 628–634.

¹²⁾ F. H. WESTHEIMER & O. T. BENFEY, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 5309 (1956).

¹³⁾ W. SIMON, G. H. LYSSY, A. MÖRIKOFER & E. HEILBRONNER, «Zusammenstellung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im Lösungsmittelsystem Methylcellosolve-Wasser», Juris Verlag, Zürich 1959.

¹⁴⁾ Scheinbare Dissoziationskonstanten in Dimethylcellosolve-Wasser (Gewichtsverhältnis 80:20%; Molverhältnis 1:1) bei 25,0±0,1°, ermittelt im Laboratorium von PD Dr. W. SIMON nach der in ¹⁰⁾ beschriebenen, automatisierten Standard-Methodik (Fehlergrenze bei dem hier interessierenden pK-Bereich: < 0,1 pK-Einheiten).

¹⁵⁾ Die auf Grund des statistischen Faktors zu erwartenden Differenzwerte betragen 0,6 (ΔpK_{DD}) und 0,3 (ΔpK_{MD}).

Substituenteneinfluss von Hydroxycarbonyl- und Methoxycarbonyl-Gruppe gleichsetzen kann^{11) 12)} – über die *via* Bindungssystem übertragene Beeinflussung hinausgeht. Die durch dieses Verhalten inspirierte Vermutung der Existenz eines die beiden Carboxylgruppierungen in den Dicarbonsäure-Monoanionen verknüpfenden Wasserstoffbrücken-Systems setzt eine Wannen-Konformation des Cycloheptatrien-Kerns in diesen Derivaten voraus, eine Folgerung, die mit dem eingangs angedeuteten Befund⁴⁾ über die Geometrie des daselbst erwähnten Cycloheptatrien-Derivats parallel geht. Die Frage, ob es sich dabei um eine direkte Wasserstoffbrücke ($-\text{COO}-\text{H}-\text{OOC}-$)¹⁶⁾ oder um eine entsprechende Verknüpfung der Carboxylat-Sauerstoffe *via* ein Lösungsmittel-Relais handelt, ist hier offen zu lassen¹⁷⁾.

Der aus der Tabelle ersichtliche, erhebliche Grössenunterschied zwischen den ΔpK -Werten der Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure III und jenen ihres tricyclischen Analogons I ist offenbar Ausdruck eines entsprechenden graduellen Unterschieds in der Geometrie (bzw. Deformierbarkeit) der beiden Cycloheptatrien-Derivate. In der Tat findet sich eine signifikante Parallele zu diesen ΔpK -Unterschieden in der unterschiedlichen Leichtigkeit, mit welcher sich diese beiden Cycloheptatrien-dicarbonsäuren in die entsprechenden Norcaradien-dicarbonsäureanhydride überführen lassen. Konnte seinerzeit das Norcaradien-Derivat II in über 50-proz. Ausbeute durch zweistündiges Erhitzen der tricyclischen Dicarbonsäure I in Acetanhydrid gewonnen werden³⁾, so entsteht demgegenüber unter den gleichen Reaktionsbedingungen aus der unsubstituierten Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure III überhaupt kein Norcaradienanhydrid in nachweisbarer Menge, sondern ein Gemisch externer Anhydride. Die Isolierung des gesuchten Norcaradien-anhydrids IV gelang indessen durch sukzessives Heraussublimieren desselben aus einem während mehreren Tagen bei 0,05 Torr auf 145–180° erhitzten Gemisch, das durch Äquilibrierung des oben erwähnten Anhydridgemisches mit einer halbmolaren Menge der Dicarbonsäure III bei ca. 130° bereitet worden war. In diesen und ähnlichen Versuchen lag die Ausbeute an IV durchwegs unterhalb ca. 20%; die in der Folge festgestellte hohe Labilität des Norcaradien-anhydrids liess indessen eine Suche nach ergiebigeren Herstellungsmethoden als wenig aussichtsreich erscheinen.

Das Anhydrid ($\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3$; Molgew. gef. 158; ber. 162) ist eine farblos kristallisierte Verbindung, die sich beim Versuch einer Schmelzpunktsbestimmung bereits ab ca. 65° unter Verfärbung zersetzt und selbst bei 0° C nicht beliebig haltbar ist. In verdünnt methanolischer Lösung bei Raumtemperatur entsteht Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure-monomethylester IX; UV.-spektroskopisch ist nachgewiesen, dass diese Rückbildung des offenen Cycloheptatrien-Systems in Äthanol bei Raumtemperatur innert 1–2 Min. praktisch vollständig ist. In dem in Deuteriochloroform aufgenommenen NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 3) findet sich an Stelle des in den Spektren der Cycloheptatrien-Derivate III, VIII (vgl. Fig. 2) und IX um $\delta = 3$ ppm auftretenden A_2 -Methylen-Singletts das erwartete *AX*-Didublett der Cyclopropan-Methylengruppe bei den δ -Werten 0,81 ppm und 2,43 ppm ($|J_{\text{HH}}| = 4,5$ cps; $J/\Delta\delta =$

¹⁶⁾ Im DREIDING-Wannen-Modell der Dicarbonsäure III liegt der ohne Modelldeformation zugängliche Minimalabstand $-\text{CO}-\text{O}\cdots\text{O}-\text{CO}-$ um 3,0 Å.

¹⁷⁾ In den bei *Raumtemperatur* aufgenommenen NMR.-Spektren der Dicarbonsäure III in Pyridin, Pyridin-Deuteriumoxid (1:1), sowie Hexadeutero-dimethylsulfoxid in Gegenwart wechselnder Mengen Pyridin wurde keine *AB*-Aufspaltung des Signals der Methylengruppe beobachtet.

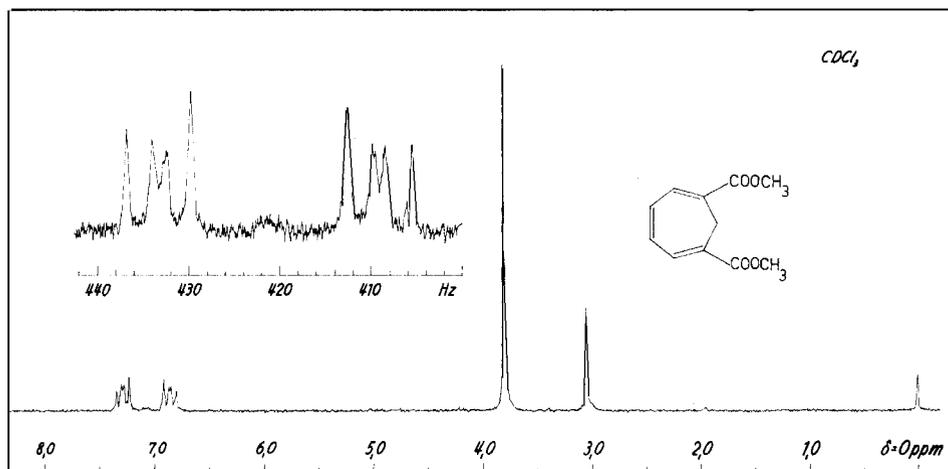


Fig. 2. NMR.-Spektrum von Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure-dimethylester (VIII)

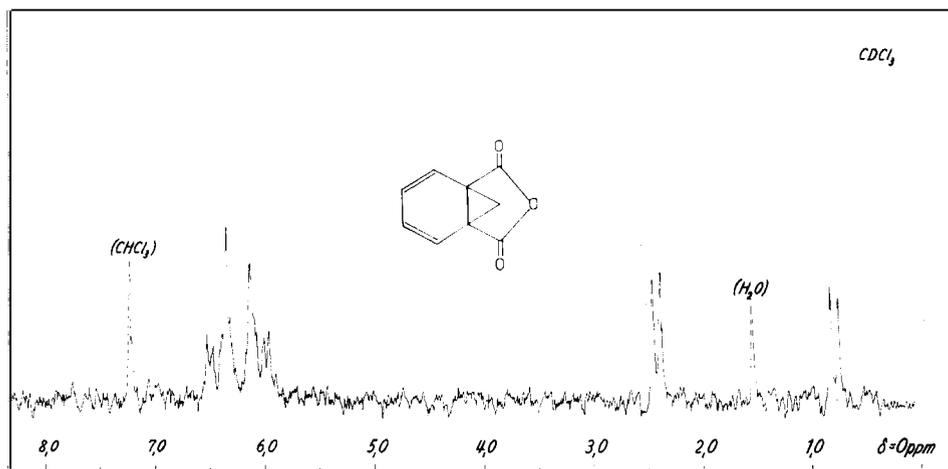


Fig. 3. NMR.-Spektrum von Bicyclo[4,1,0]-2,4-heptadien-1,6-dicarbonsäureanhydrid (IV)

0,046), ähnlich wie dies bereits früher im Spektrum des substituierten Norcaradien-anhydrids II ($\delta = 1,03/2,42$ ppm, $|J_{HH}| = 4,5$ cps³) beobachtet worden war. Im IR.-Spektrum der Verbindung liegen die beiden Anhydridcarbonyl-Streckschwingungen bei 1862 und 1783 cm^{-1} ; diese Werte entsprechen im wesentlichen jenen eines nicht-konjugierten Fünfring-Anhydrids. Der Konjugationsunterbruch zwischen Doppelbindungs- und Carbonyl-System manifestiert sich indessen vor allem im UV.-Absorptionsspektrum, das in Fig. 4 jenem des Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure-dimethylesters VIII gegenübergestellt ist¹⁸).

¹⁸) Das UV.-Spektrum des Norcaradien-anhydrids gleicht – wenigstens in der vorliegenden Auflösung – jenem ähnlich substituierter 1,3-Cyclohexadiene. Vgl. z. B. DIELS-ALDER-Addukt V: $\lambda_{max} = 271$ m μ , $\log \epsilon = 3,50$; $\lambda_{min} = 240$ m μ , $\log \epsilon = 3,07$; Bicyclo[4,2,0]-2,4-octadien-1,6-dicarbonsäure-anhydrid: $\lambda_{max} = 274$ m μ , $\log \epsilon = 3,46$ (E. VOGEL, O. ROOS & K. H. DISCH, Liebigs Ann. Chem. 653. 55 (1962)).

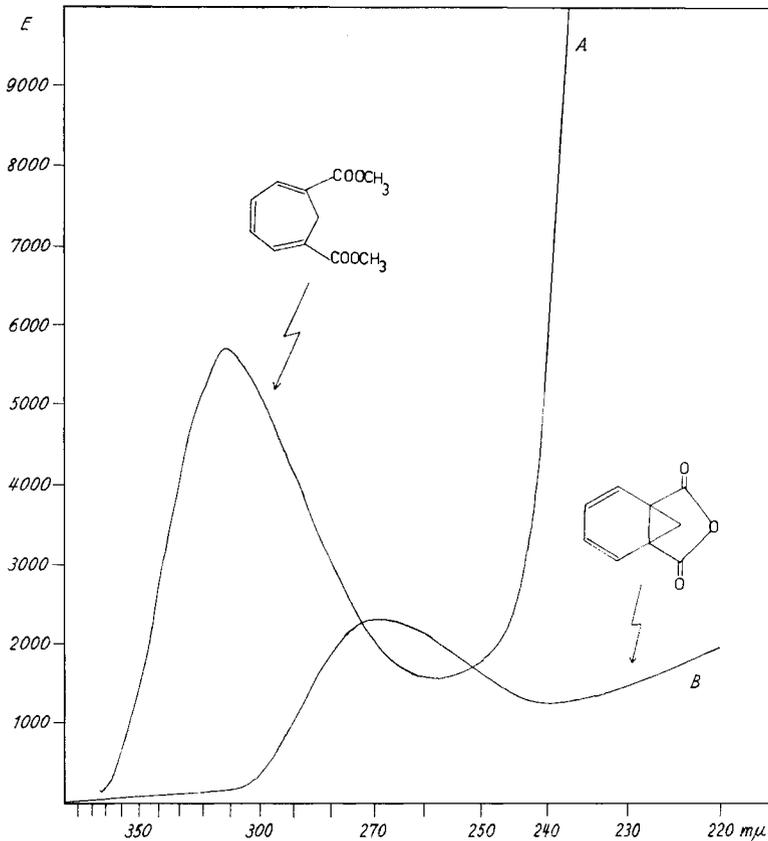


Fig. 4. A: UV.-Spektrum von Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäuredimethylester (VIII)
 $\lambda_{\max} = 312, 227 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5700, 30500$); in Äthanol
 B: UV.-Spektrum von Bicyclo[4,1,0]-2,4-heptadien-1,6-dicarbonsäureanhydrid (IV)
 $\lambda_{\max} = 269 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 2300$); in Isooctan

Wenn auch die spektroskopischen Daten des Anhydrids mit dessen bereits zu Beginn dieser Abhandlung vorweg genommenen Formulierung als Norcaradien-Derivat in jeder Hinsicht harmonieren, so sind sie doch für diese Formulierung nicht beweisend, da sie auch einer formal denkbaren, hochdeformierten und entsprechend hochgespannten Cycloheptatrien-Struktur des Anhydrids entsprechen könnten¹⁹⁾. Sofern aber tatsächlich Cycloheptatrien und entsprechende Norcaradien-Strukturen – wenn auch bisher nicht direkt beobachtet, so doch grundsätzlich – im Verhältnis einer Valenztautomerie zueinander stehen²⁰⁾, braucht man ein esolche Cycloheptatrien-Formulierung des Anhydrids als Alternative der klassischen Norcaradienformel

¹⁹⁾ In einer solchen Struktur stünden die Carbonyl-Ebenen praktisch orthogonal zu den Ebenen der benachbarten Doppelbindungen.

²⁰⁾ Vgl. hierzu z. B. E. J. COREY, H. J. BURKE & W. A. REMERS, J. Amer. chem. Soc. 77, 4941 (1955); 78, 180 (1956); R. HUISGEN & G. JUPPE, Chem. Ber. 94, 2332 (1961); K. CONROW, M. E. H. HOWDEN & D. DAVIS⁶⁾.

nicht ernsthaft in Betracht zu ziehen. Wie aus den kürzlich bekannt gewordenen NMR.-spektroskopischen Daten eines mit vier Atomen überbrückten Cycloheptatrien-Derivats der Steroidreihe hervorgeht²¹⁾, ist allerdings diese Strukturfrage bereits bei nächsthomologen Systemen kritisch.

Im übrigen ergänzen die hier mitgeteilten Befunde über das Norcaradien-anhydrid IV die Beobachtungen über ein analog überbrücktes Norcaradien-Derivat, das Tricyclo[4,3,1,0^{1,6}]-2,4-decadien, über dessen Darstellung und spektroskopische Eigenschaften unlängst VOGEL und Mitarb.²²⁾ berichtet haben.

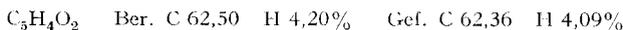
Wir danken der CIBA AKTIENGESellschaft, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit. Fernerhin danken wir Fräulein Dr. D. MEUCHE für Beratung bei der Auswertung von NMR.-Spektren.

Experimenteller Teil

Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden im offenen Röhrchen bestimmt. Die UV.-Absorptionsspektren wurden auf einem BECKMAN-Spektrophotometer (Modell DK 1), die IR.-Spektren auf einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer (Modell A 21; NaCl Prisma) und die NMR.-Spektren auf einem VARIAN-High-Resolution-Spectrometer (V-4300, 60 MHz) im Laboratorium von PD Dr. W. SIMON aufgenommen. Es bedeuten: UV.: eingeklammerte Zahlen = log ϵ -Werte; IR.: *s*, *m*, *w* = approximative Intensitätsbezeichnungen: stark, mittel, schwach; NMR.: *s* = Singlett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quadruplett, *m* = Multipllett, *b* = breit und nicht strukturiert; chemische Verschiebungen sind in δ -Werten angegeben, mit Tetramethylsilan als innerer Referenz $\delta = 0$ ppm.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MÄNSER) und die Bestimmung der pK_{MCS}^* -Werte¹⁹⁾ sowie die Molegewichtsbestimmung nach der thermoelektrischen Methode²³⁾ im Laboratorium von PD Dr. W. SIMON ausgeführt.

α -Pyron²¹⁾. Hergestellt durch Decarboxylierung von Cumalinsäure (*purum*, Smp. 207–209°; FLUKA A.G., Buchs) über Kupferspänen in der Gasphase bei 650–670°/0,3 Torr²⁵⁾ nach einer uns von Prof. H. E. ZIMMERMANN (University of Wisconsin, Madison, USA) mitgeteilten Vorschrift²⁶⁾. Ausbeuten verschiedener Ansätze: 43–83%. Sdp. 83–84°/10 Torr: $n_D^{20} = 1.5300$; $\lambda_{max} = 290 m\mu$ (3,70); log $\epsilon_{220 m\mu} = 3,30$ (Äthanol).



cis(?)-1-Chlormethyl-3,5-cyclohexadien-1,2-dicarbonsäure-anhydrid (V). 1,92 g (20 mMol) α -Pyron und 1,46 g (10 mMol) Chlormethyl-maleinsäure-anhydrid³⁾ (frisch destilliert, Sdp./0,4 Torr = 76–78°) wurden in einem HICKMAN-Kolben mit Magnetrührer auf 167° erhitzt. Verlauf der CO₂-Entwicklung (volumetrisch bestimmt): 81 ml (32%) nach 45 Min., 143 ml (57%) nach 1 Std. 30 Min. und 179 ml (72%) nach 2 Std. 15 Min. Hier wurde die Reaktion unterbrochen, denn Vorversuche mit längeren Reaktionszeiten hatten unter sonst gleichbleibenden Reaktionsbedingungen stärkere Verharzung des Reaktionsproduktes ergeben. Man destillierte aus dem zähen, braunschwarz gefärbten Reaktionsprodukt bei 0,03 Torr bis zu einer Badtemperatur von 156° alle flüchtigen Anteile ab. Das gelbe Destillat (1,58 g) enthielt nach dem IR.-Spektrum neben dem Addukt V noch α -Pyron und Chlormethyl-maleinsäure-anhydrid. Nach Entfernung der Ausgangskomponenten durch Destillation aus einem CRAIG-Kolben bei 0,03 Torr und einer Badtemperatur bis 95° verblieben nach Behandlung des Destillationsrückstandes mit Aktivkohle in Methylenchlorid 912 mg (46% ber. auf Chlormethyl-maleinsäure-anhydrid) eines schwach gelblichen Öls, dessen IR.-Spektrum mit jenem einer analysenreinen Probe des Addukts V praktisch identisch war. In Voransätzen war beobachtet worden, dass eine Reinigung des Addukts

²¹⁾ L. H. KNOX, E. VELARDE & A. D. CROSS, J. Amer. chem. Soc. 85, 2533 (1963).

²²⁾ E. VOGEL, W. WIEDEMANN, H. KIEFER & W. F. HARRISON, Tetrahedron Letters 1963, 673.

²³⁾ W. SIMON & C. TOMLINSON, Chimia 14, 301 (1960); C. TOMLINSON, CH. CHYLEWSKI & W. SIMON, Tetrahedron 19, 949 (1963).

²⁴⁾ Mitbearbeitet von H. STAUB, Diplomarbeit ETH, Zürich 1961.

²⁵⁾ H. E. ZIMMERMANN & R. M. PAUFLER, J. Amer. chem. Soc. 82, 1514 (1960).

²⁶⁾ Wir danken Herrn Prof. H. E. ZIMMERMANN für die freundliche Überlassung dieser Vorschrift.

durch Destillation infolge teilweiser Zersetzung nur unter Verlusten möglich ist. Zur Analyse war in einem dieser Voransätze eine durch dreimalige Destillation gereinigte Probe gelangt: Sdp./0,2 Torr 111–114°; $n_D^{20} = 1,5278$.

$C_9H_7O_3Cl$ Ber. C 54,43 H 3,55 Cl 17,85% Gef. C 54,17 H 3,45 Cl 17,78%

UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 271 m\mu$ (3,50); $\lambda_{min} = 240 m\mu$ (3,07) (in Äthanol). – NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 1): $\delta = 3,43/d(J = 11,5 \text{ cps})$; $4,02/d(J = 11,5 \text{ cps})$; $4,17/d(J = 5,0 \text{ cps})$ zusammen 3H; $5,47/m/4H$ (in $CDCl_3$).

cis(?) -1-Chlormethyl-3,5-cyclohexadien-1,2-dicarbonsäure-2(?) -monomethylester (VI). 1,534 g rohes, von α -Pyron und Chlormethylmaleinsäureanhydrid befreites Dienaddukt V wurden in einer Lösung von 1,0 g Schwefelsäure (96-proz.) in 70 ml wasserfreiem Methanol 40 Min. unter Rückfluss erhitzt. Hierauf entfernte man den Hauptteil des Methanols im Wasserstrahlvakuum, nahm den Rückstand in Äther auf und wusch diese Lösung mit gesättigter Kochsalzlösung neutral. Dreimalige Kristallisation des Rohprodukts (1,75 g) aus Äther-Hexan lieferte 891 mg (50%)

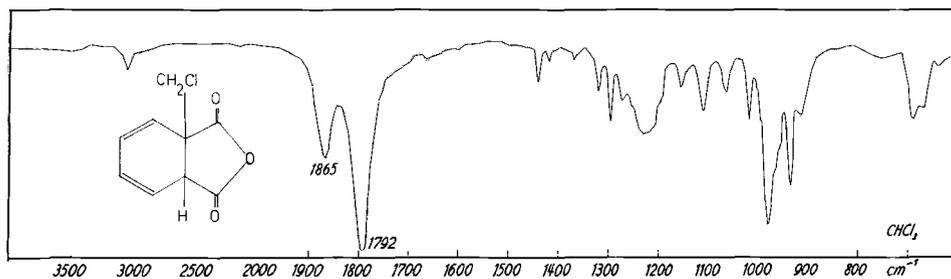


Fig. 5. IR.-Spektrum von cis(?) -1-Chlormethyl-3,5-cyclohexadien-1,2-dicarbonsäureanhydrid (V) (in $CHCl_3$, ca. 5-proz.)

farblose Kristalle von Smp. 121–122°. $\lambda_{max} = 272 m\mu$ (3,55), $\lambda_{min} = 240 m\mu$ (3,01) (in Äthanol); $\tilde{\nu}(C=O) = 1735s$, $1723s \text{ cm}^{-1}$ (in $CHCl_3$). – $pK_{MCS}^* = 5,93$; Äquivalentgewicht 229 (ber. 230). $\delta = 3,60\text{--}4,05/m/6H$ (incl. scharfes Singlett bei $\delta = 3,67$); $5,71\text{--}6,23/m/4H$ (in $CDCl_3$).

$C_{10}H_{11}O_4Cl$ Ber. C 52,08 H 4,81% Gef. C 52,11 H 4,81%

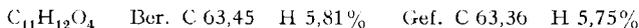
Die vereinigten Mutterlaugenrückstände wurden mit Diazomethan in Äther bei 0° verestert und das Reaktionsprodukt im Kugelrohr bei 0,03 Torr (Badtemperatur ca. 120°) destilliert: 838 mg leicht gelbliches Öl; UV.- und IR.-Spektrum praktisch identisch mit den Spektren des nachfolgend beschriebenen Dimethylesters VII. Die separate Weiterverarbeitung solchen Materials mit Kalium-*t*-butylat (vgl. unten) führte zum kristallisierten Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure-dimethylester (VIII).

cis(?) -1-Chlormethyl-3,5-cyclohexadien-1,2-dicarbonsäure-dimethylester (VII). Zu einer Lösung von 5,077 g (22,1 mMol) des Monomethylesters VI (Smp. 121°) in 50 ml absolutem Äther gab man unter Kühlung mit Eis solange ätherische Diazomethanlösung, bis die Stickstoffentwicklung aufhörte und die gelbe Farbe der Lösung bestehen blieb. Diese Behandlung wurde nach Entfernung des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wiederholt. Die Destillation des Rohprodukts (5,465 g) aus einem HICKMAN-Kolben (0,03 Torr, Badtemperatur 110–120°) ergab 5,232 g (97%) des Dimethylesters VII als farblose Flüssigkeit. $n_D^{20} = 1,5002$; $\lambda_{max} = 269 m\mu$ (3,51), $\lambda_{min} = 239 m\mu$ (3,03). – $\tilde{\nu}(C=O) = 1735s \text{ cm}^{-1}$ (einheitliche Bande; in $CHCl_3$). – $\delta = 3,52\text{--}3,92/m/9H$ (incl. zwei scharfe Singletts bei $\delta = 3,65$ und $3,72$); $5,73\text{--}6,16/m/4H$ (in $CDCl_3$).

$C_{11}H_{13}O_4Cl$ Ber. C 53,99 H 5,36% Gef. C 53,69 H 5,39%

Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure-dimethylester (VIII). 5,187 g (21,2 mMol) Dimethylester VII (aus kristallisiertem Monomethylester) löste man in 520 ml absolutem Benzol, destillierte ca. 250 ml des Lösungsmittels unter N_2 ab, gab nach dem Erkalten 21,8 ml (21,8 mMol) einer 1,00 \times *t*-butanolischen Kalium-*t*-butylat-Lösung zu und rührte das orange gefärbte Gemisch unter Stickstoff 3 Std. bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung wusch man die benzolische Lösung viermal mit Wasser. Das gelblich gefärbte Rohprodukt (4,34 g) kristallisierte man zweimal aus Äther-

Hexan: 3,20 g (72%) blassgelbe Nadeln, Smp. 53–54°. Das Material der Mutterlauge destillierte man bei 0,03 Torr (Badtemperatur 90–100°) und kristallisierte das Destillat zweimal aus Äther-Hexan: Zusätzliche 340 mg (8%) vom Smp. 53°. Die Verbindung ist bei 45°/0,001 Torr sublimierbar. Zur Analyse war in einem der Voransätze eine mehrmals umkristallisierte, praktisch farblose Probe vom Smp. 53–54° gelangt.



UV.-Spektrum: vgl. Fig. 4. - NMR.-Spektrum: vgl. Fig. 2. $\delta = 3,05/s/2H$; $3,80/s/6H$; $7,07$ Schwerpunkt eines A_2X_2 -Systems (4H): $\delta_{HA} = 7,28$, $\delta_{HX} = 6,68$; $J_{XX'} \sim 10$ cps, $J_{AX} \sim 6$ cps, $J_{AX'} \sim 1$ cps, $J_{AA'} \sim 0$ cps (in $CDCl_3$)²⁷⁾).

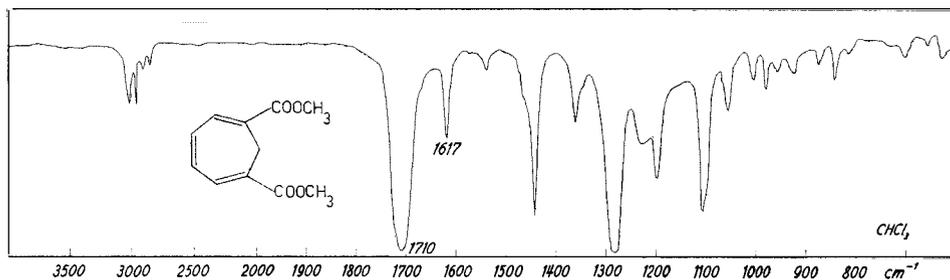
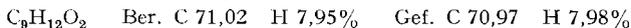


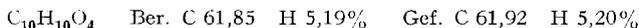
Fig. 6. IR.-Spektrum von Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure-dimethylester VIII (in $CHCl_3$, ca. 5-proz.)

1,6-Di-hydroxymethyl-cycloheptatrien. Eine ätherische Lösung von 208 mg (1,0 mMol) Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure-dimethylester wurde langsam unter Rühren zu einer eisgekühlten Suspension von 76 mg (ca. 2 mMol) pulverisiertem Lithiumaluminiumhydrid getropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 3,5 Std. bei 0° gerührt. Nach Aufarbeitung durch Zersetzen mit Wasser unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung, Zugabe von 20 ml gesättigter SEIGNETTE-Salz-Lösung und Waschen der ätherischen Lösungen mit gesättigter Kochsalz-Lösung wurden 138 mg eines Produkts erhalten, das man dreimal, d. h. bis zur Konstanz des Smp., aus Methylchlorid-Hexan umkristallisierte: 82 mg (54%) farblose Kristalle, Smp. 90–91°.



$\lambda_{max} = 273$ m μ (3,70), $\lambda_{min} = 233$ m μ (3,06), $\log \epsilon_{220} \text{ m}\mu = 3,80$. - IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}(\text{OH, frei}) = 3615 \text{ cm}^{-1}$ (scharf), $\tilde{\nu}(\text{OH, extern gebunden}) = 3420 \text{ cm}^{-1}$ (breit), in 2-proz. Chloroform-Lösung. Relative Intensitäten in 0,5- bzw. 0,16-proz.-Lösung (bezogen auf Int. 2-proz. Lösung = 100%): 116 bzw. 111% ($\tilde{\nu}(\text{OH, frei})$); 54, bzw. 29% ($\tilde{\nu}(\text{OH, gebunden})$). - NMR.-Spektrum: $\delta = 2,42/s/2H (=C-CH_2-C=)$; $3,68/s/2H(-OH)$; $4,17/s/4H (=C-CH_2-O-)$; $6,0-6,62/m/4H (=C-H)$; in ca. 8-proz. $CDCl_3$ -Lösung.

Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure-monomethylester (IX). Eine Lösung von 208 mg (1,0 mMol) des Dimethylesters VIII in 20 ml Methanol wurde mit 36 mg (0,9 mMol) Natriumhydroxid in 10 ml Wasser versetzt und 16 Std. unter N_2 bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung (Methylenchlorid, Äther) wurden im Neutralteil 48,2 mg (23%) Ausgangsmaterial erhalten (Identifikation durch IR.-Spektrum); das im sauren Anteil angefallene Produkt kristallisierte man aus Methylenchlorid-Hexan: 107,3 mg (55%) wattige, blassgelbe Nadeln, Smp. 122–123°. Zur Analyse wurde eine Probe nochmals umkristallisiert (Smp. 122–123°).



$pK_{MCS}^* = 6,92$; Äquivalentgewicht: 195 (ber. 194). - $\lambda_{max} = 310, 227$ m μ (3,71/4,40). $\tilde{\nu}(C=O) = 1710^s, 1685^s \text{ cm}^{-1}$, $\tilde{\nu}(C=C) = 1617^m \text{ cm}^{-1}$. - $\delta = 3,06/s/2H (=C-CH_2-C=)$; $3,82/s/3H(-OCH_3)$; $6,81-7,48/m/4H (=C-H)$; $11,2/s_{\text{breit}}/1H(-COOH)$ (in $CDCl_3$).

Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure (III). 416 mg (2,0 mMol) Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure-dimethylester (VIII) wurden in einem Gemisch von 40 ml Methanol und 20 ml 2N Natron-

²⁷⁾ K. B. WIBERG & B. J. NIST, «The Interpretation of NMR-Spectra», Benjamin, New York 1962, S. 309–310.

lauge unter N_2 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten entfernte man den Hauptteil des Methanols im Rotationsverdampfer und säuerte die verbliebene Lösung mit eiskalter Salzsäure (1:1) an, wobei die freie Dicarbonsäure feinflockig ausfiel. Man nutschte durch eine Porzellanfilternutsche scharf ab, wusch mehrmals mit Wasser, löste den noch feuchten Niederschlag in siedendem Dioxan, versetzte die heisse Lösung mit heissem Benzol bis zur gerade einsetzenden Trübung und liess 20 Std. bei Raumtemperatur kristallisieren: 325 mg (90%) wattige, blassgelbe, in unpolaren Lösungsmitteln unlösliche Nadeln; Smp. 293–295° (Zers.) nach 20stündigem Trocknen bei 50°/0,05 Torr.

$C_9H_8O_4$ Ber. C 60,00 H 4,48% Gef. C 59,91 H 4,44%

$pK_{MCS}^* I = 5,78/5,78$; $pK_{MCS}^* II = 8,53/8,59$. Äquivalentgewicht: 92/94 (ber. 90). – UV.-Spektrum: a) in Äthanol: $\lambda_{max} = 300, 225 m\mu$ (3,71/4,40); b) in Äthanol + 1 Vol.-Proz. 0,1N HCl: $\lambda_{max} = 310, 226 m\mu$ (3,68/4,44); c) in Äthanol + 1 Vol.-Proz. 0,1N NaOH: $\lambda_{max} = 302, 222 m\mu$ (3,68/4,34). – IR.-Spektrum (in Nujol): $\tilde{\nu}(C=O) = 1675^s cm^{-1}$, $\tilde{\nu}(C=C) = 1610^m cm^{-1}$. – NMR.-Spektrum (in Hexadeutero-dimethylsulfoxid): $\delta = 2,91[s/2H(=C-CH_2-C=)]$; 7,06/Schwerpunkt eines A_2X_2 -Systems/4H (vgl. Fig. 7); 11,8–13,1/b/2H(-COOH).

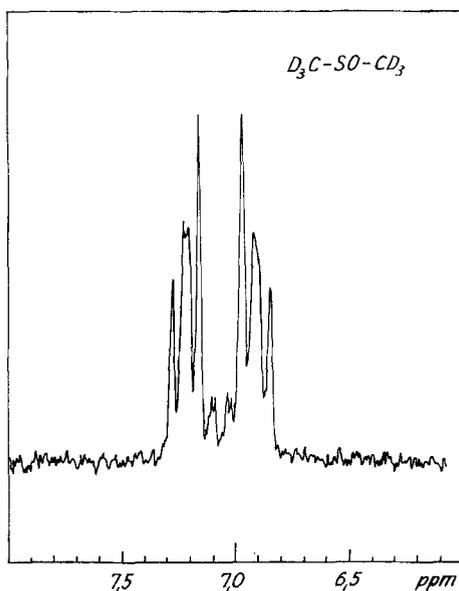


Fig. 7. NMR.-Spektrum der Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure (III) (Vinylregion) in Hexadeutero-dimethylsulfoxid

Bicyclo[4,1,0]-2,4-heptadien-1,6-dicarbonsäure-anhydrid (IV). 90 mg (0,50 mMol) Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure (III) wurden unter Stickstoff in 4 ml Acetanhydrid 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Absaugen der flüchtigen Komponenten im Hochvakuum verblieben 114 mg eines gelblich gefärbten, zähflüssigen Produkts²⁸⁾ mit folgenden Eigenschaften: IR: $\tilde{\nu}(C=O) = 1805^s, 1779^s, 1720^s cm^{-1}$; $\tilde{\nu}(C=C) = 1612^m cm^{-1}$ ($CHCl_3$). – NMR: = 2,22/2,30/2s/ ~ 2,5H(CH_3-CO-); 3,06/3,11/3,15/3s/ ~ 2H($=C-CH_2-C=$); 6,90–7,58/m/ ~ 4H($-CH=$) in $CDCl_3$.

56 mg (0,25 mMol) dieses Produkts, gelöst in wenig Dioxan, gab man zu einer heissen Dioxan-Lösung von 23 mg (0,13 mMol) der Dicarbonsäure III, entfernte hierauf das Lösungsmittel bei

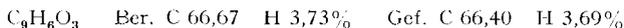
²⁸⁾ Die Hydrolyse derartigen Materials mit 2N Natronlauge-Methanol (1:2) hatte in einem der Voransätze Cycloheptatrien-1,6-dicarbonsäure zurück ergeben. Direktes Erhitzen des Anhydridgemisches in einem Sublimationsrohr während 2 Std. auf 200° bei 0,05 Torr ergab in einem orientierenden Versuch etwa 2% eines Sublimats mit den Eigenschaften des Norcariadien-anhydrids, nebst einem nicht näher untersuchten schwarzen Rückstand.

11 Torr/100° und erhitzte den pulverigen Rückstand unter N_2 2 $\frac{1}{4}$ Std. bei Normaldruck in einem Glasrohr auf ca. 130°. Hierauf erhitzte man das feste Material 109 Std. bei 0,05 Torr (vgl. nachfolgende Tabelle) in einem Sublimationsrohr, welches mit einem als Kühlfalle (in Isopropanol-Trockeneis) dienenden U-Glasrohr verbunden war, wobei sich das sublimierte Norcaradien-anhydrid in der Kühlfalle und die ebenfalls sublimierende Cycloheptatrien-1,6-dicarbon-säure im Sublimationsrohr absetzten. In den nachfolgend angegebenen Intervallen wurden jeweils die Kühlfallen gewechselt und mitsamt Inhalt unter N_2 und Feuchtigkeitsausschluss im Eisschrank aufbewahrt:

Std.	1-16	16-39	39-87	87-109	
T	145°	145°	160°	185°	
Sublimat (IV)	3,0 mg	2,8 mg	5,2 mg	2,5 mg	Summe: 15,5 mg (22%)

Aus dem Sublimationsrohr wurden 19,2 mg (28%) sublimierte Cycloheptatrien-1,6-dicarbon-säure erhalten (Misch-Smp. und IR.-Spektrum); der braun gefärbte Rückstand wurde nicht weiter untersucht.

10 mg des vereinigten, aus den Kühlfallen ohne Verwendung von Lösungsmitteln isolierten Sublimats wurden während 15 Std. bei 25-30°/0,06 Torr nochmals sublimiert (Kühlung!); 7,6 mg farbloses kristallisiertes Norcaradien-anhydrid (IV). Verhalten bei der Smp.-Bestimmung: Gelbfärbung ab 65°, braunschwarz bei ca. 185°, schwarze Schmelze bei ca. 210°; gleiches Verhalten im evakuierten und im offenen Röhrchen.



Thermoelektrische Molgewichtsbestimmung in Methylenechlorid: gef. 158; ber. 162. UV.-Spektrum: in Cyclohexan: $\lambda_{max} = 271 \text{ m}\mu$ (3,42), $\lambda_{min} = 236 \text{ m}\mu$ (3,08); in Isooctan: vgl. Fig. 4; in Äthanol: $\lambda_{max} = 308$, $227 \text{ m}\mu$ (3,61/4,26), $\lambda_{min} = 262 \text{ m}\mu$ (3,29) (Aufenthaltsdauer der Probe in Äthanol 1-2 Min.). - NMR.-Spektrum: vgl. Fig. 3. $\delta = 0,81/d$ ($J = 4,5$ cps) 1H; $2,43/d$ ($J = 4,5$ cps) 1H; $6,27$ /Schwerpunkt eines A_2B_2 -Systems (4H): $\delta_{HA} = 6,47$, $\delta_{HB} = 6,07$, $J_{AB} \sim 10$ cps, $J_{BB'} \sim 6$ cps, $J_{AB'} \sim 1$ cps, $J_{AA'} \sim 0$ cps (in $CDCl_3$)²⁷ 1).

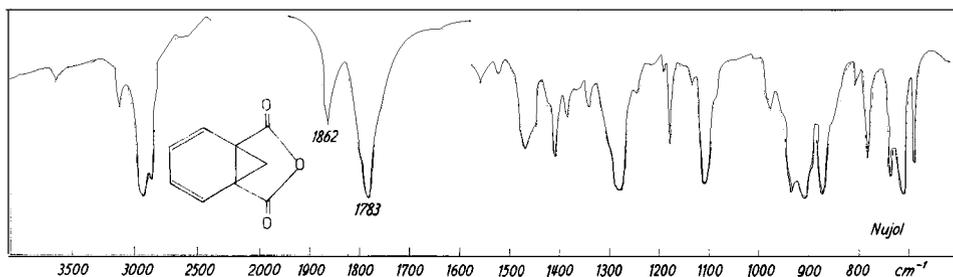


Fig. 8 IR.-Spektrum von Bicyclo[4,1,0]-2,4-heptadien-1,6-dicarbon-säure-anhydrid (IV) (ca. 0,5 mg in Nujol)

Norcaradien-anhydrid, das in Vorversuchen in Chloroform gelöst und nach Abblasen des Lösungsmittels mit N_2 im Kühlschrank unter N_2 aufbewahrt wurde, war nach drei Wochen nur noch teilweise in Chloroform löslich. Sublimiertes Anhydrid, das nie in Kontakt mit Lösungsmitteln war, liess sich nach gleicher Aufbewahrung jeweils nicht mehr quantitativ sublimieren.

Methanolyse des Anhydrids IV: Eine Lösung von ca. 3 mg sublimiertem Norcaradien-anhydrid in absolutem Methanol wurde nach 2 Std. Stehen bei Raumtemperatur im Vakuum vom Lösungsmittel befreit; der Rückstand wurde bei 85°/0,02 Torr sublimiert: Blassgelbe Kristalle von Smp. 122°; Misch-Smp. mit Cycloheptatrien-1,6-dicarbon-säure-monomethylester IX ohne Depression; $\lambda_{max} = 310$, $227 \text{ m}\mu$ (3,65/4,39); IR.-Spektrum in KBr (0,6 mg Substanz) identisch mit dem zum Vergleich nochmals in KBr aufgenommenen IR.-Spektrum des authentischen Monomethylesters IX.

SUMMARY

The synthesis and some of the properties of cycloheptatriene-1,6-dicarboxylic acid and its norcaradieneoid anhydride are described.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule Zürich

322. Transfert et équilibre de dialyse du ^{59}Fe entre les principales «ferriprotéines»¹⁾

par B. Blanc et H. Isliker

(30 IX 63)

Par le terme *ferriprotéines*, on désigne des protéines non hémiques fixant spécifiquement le fer trivalent sous forme de complexes colorés. Selon leur fonction, leur poids moléculaire et le nombre d'atomes de fer susceptibles d'être liés, on peut distinguer deux groupes de ferriprotéines:

1. Les ferriprotéines *transporteuses* qui prélèvent le fer des dépôts, le véhiculent dans l'organisme et le libèrent à l'endroit voulu. D'un poids moléculaire inférieur à 100000 elles ne fixent qu'un nombre restreint d'atomes de fer par molécule: 2 au maximum pour la transferrine sérique²⁾ et la conalbumine³⁾ de l'œuf, normalement 2 pour la lactotransferrine lactosérique⁴⁾ qui peut cependant en fixer jusqu'à 6⁵⁾.

2. Les ferriprotéines *dépositaires* qui retiennent le fer jusqu'au moment propice à sa libération. Leur poids moléculaire dépasse 400000. L'apoferritine en fixant le fer devient la ferritine qui peut en contenir environ 2000 atomes, soit le 20 à 24% de son poids moléculaire d'environ 500000. L'hémosidérine contient 37% de fer soit environ 3000 atomes par molécule.

Le métabolisme du fer étant conditionné par les échanges entre les ferriprotéines transporteuses et dépositaires, le but de notre travail était d'explorer, par équilibre de dialyse, les modalités de ces transferts.

Matériel et méthodes

Préparation des ferriprotéines: La transferrine humaine a été isolée selon KISTLER *et coll.*⁶⁾. La lactotransferrine humaine a été préparée par la méthode de BLANC & ISLIKER⁴⁾, et la lactotransferrine bovine, isolée par GROVES⁷⁾ a été aimablement mise à notre disposition par M. le Prof. T. L. McMEEKIN (Eastern Regional Laboratory, Philadelphia, Penn., U.S.A.). La ferritine équine commerciale a été fournie par PENTEX INC., Kankakee, Ill., U.S.A.

¹⁾ Dédié au Prof. K. BERNHARD à l'occasion de son 60^e anniversaire.

²⁾ C. B. LAURELL & B. INGELMAN, *Acta chem. scand.* **1**, 770 (1947).

³⁾ R. C. WARNER & I. WEBER, *J. biol. Chemistry* **191**, 173 (1951); R. C. WOODWORTH & A. L. SCHADE, *Arch. Biochemistry Biophysics* **82**, 78 (1959).

⁴⁾ B. BLANC & H. ISLIKER, *Bull. Soc. Chim. biol.* **43**, 929 (1961); J. MONTREUIL, J. TONNELAT & S. MULLET, *Biochim. biophys. Acta* **45**, 413 (1960).

⁵⁾ J. MONTREUIL, J. TONNELAT & S. MULLET, *Biochim. biophys. Acta* **45**, 413 (1960).

⁶⁾ P. KISTLER, Hs. NITSCHMANN, A. WYTTEBACH, M. STUDER, Ch. NIEDERÖST & M. MAUERHOFER, *Vox Sanguinis* **5**, 403 (1960).

⁷⁾ M. L. GROVES, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 3345 (1960).