

Über die Umsetzung von Formaldehyd mit Cyclohexen und zur Kenntnis der Prinsschen Reaktion (I. Mitteilg.)

Von SIGURD OLSEN und HEDWIG PADBERG

Aus dem Allg. Chem. Laboratorium der Universität Göttingen

(Z. Naturforschg. 1, 448—458 [1946]; eingegangen am 4. Juni 1946)

Bei der Umsetzung von Cyclohexen mit Formaldehyd unter den Bedingungen von Prins entstehen Verbindungen, die bei dieser Reaktion bisher nicht beobachtet (*Cyclohexylacetat*, *Tetrahydrophthalan*, *Hexahydrophthalanylacetat*) oder bezüglich ihrer Struktur nicht richtig gedeutet worden sind (*Hexahydrophthalanol*). Alle Reaktionsprodukte lassen sich unter einem einheitlichen Gesichtspunkt in ein Reaktionsschema einordnen. Durch Modifizierung der Reaktionsbedingungen konnten einerseits die Ausbeuten an *Hexahydrosaligeninestern* verbessert werden, andererseits wurden dadurch auch höhere Carbonsäureester der bei der Reaktion entstehenden alkoholischen Grundkörper auf direktem Wege zugänglich. Vom *Hexahydrosaligenin-diacetat* kann man durch Essigsäureabspaltung zum *Tetrahydrobenzylacetat* gelangen. Dieses reagiert mit Essigsäure unter Rückbildung der Ausgangssubstanz oder mit Formaldehyd unter Bildung von Phthalanderivaten. Durch Essigsäureabspaltung aus *Hexahydrophthalanylacetat* erhält man *Tetrahydrophthalan*.

Nach H. J. Prins¹ lassen sich Olefine in Gegenwart von Eisessig und konz. Schwefelsäure mit Formaldehyd zu Acetaten von 1,3-Glykolen umsetzen, wobei zuweilen die Methylenäther dieser Glykole und die Acetate von ungesättigten Alkoholen entstehen. Während Prins sowie auch spätere Autoren^{2–6} auf diesem Wege in erster Linie die freien Glykole darstellten und die primär entstehenden Gemische nicht näher aufklärten, haben wir im Hinblick auf die allgemeine Bedeutung der Ester und ätherartigen Verbindungen die Primärprodukte der Reaktion zunächst am Beispiel des Cyclohexens systematisch untersucht.

Bei der Einwirkung von *Formaldehyd* auf *Cyclohexen* in Gegenwart von Eisessig und Schwefelsäure wären nach Prins außer den stereoisomeren Acetaten des Hexahydrosaligenins (I) Tetrahydrobenzylacetat (II) und der Methylenäther des Hexahydrosaligenins (III) zu erwarten. J. Matti⁴, der die Reaktion zur Darstellung von Hexahydrosaligenin benutzt hat, zerlegt das Reaktionsgemisch in zwei Fraktionen; die erste soll eine Mischung aus dem Methylenäther und

dem Acetat eines „ungesättigten Alkohols“, die zweite ein Gemisch aus Hexahydrosaligeninmono- und -diacetat darstellen. Aus dem Verseifungsgemisch der zweiten Fraktion konnte Matti außer dem freien Glykol Kristalle $C_8H_{14}O_2$ vom Schmp. 205° erhalten. Aus dem hohen Schmelzpunkt zieht er den Schluß, daß es sich um ein Dimeres der Formel IV handelt.

Ansatz nach Prins-Matti und Aufklärung der Reaktionsprodukte

Wir haben zunächst die Vorschrift von Matti genau nachgearbeitet, das Reaktionsgemisch jedoch sorgfältig fraktioniert (s. Tab. 2). Es wurde erkannt, daß in der ersten Fraktion von Matti (Sdp.₁₉ 65–120°) neben *Tetrahydrobenzylacetat* und *Methylenäther* (III) noch andere Produkte vorliegen, daß die zweite Fraktion von Matti (Sdp.₁₉ 120–145°) nach den Konstanten der Fraktionen 10–18 nur in ganz unbedeutendem Umfange aus Monoacetat bestehen kann und in ihr außer dem Diacetat eine weitere Komponente

¹ Chem. Weekblad 14, 923 [1917], 16, 1510 [1919]; Chem. Zbl. 1918 I, 168, 1920 I, 423–425; Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam, Wisk. en Natk. Afd. 27, 1496; Chem. Zbl. 1919 III, 1001.

² Fourneau u. Mitarb., Bull. Soc. chim. France (4) 47, 858; Chem. Zbl. 1930 II, 2890.

³ Soc. d. Us. Chim. Rhône-Poulenc, F. P. 717712 v. 12. 9. 1930; Chem. Zbl. 1932 II, 771.

⁴ Bull. Soc. chim. France (4) 51, 974; Chem. Zbl. 1932 II, 2958.

⁵ Ber. deutsch. chem. Ges. 74, 676 [1941].

⁶ Vergl. auch Standard Oil Dev. Co., F. P. 876900 v. 19. 8. 1940; Chem. Zbl. 1943 I, 1416.



Frakt. Nr.	Druck mm	Sdp. °C	Aus- beute g	V.Z.	OH-Z.	S.Z.	J.Z.	Haupt- bestand- teile
1	12	47 — 49	8,7	385,4	35,0	26,2	6,6	Cf
2		49 — 51	12,0	398,5	16,0	3,3	4,3	
3		51 — 52	6,1	246,5	14,9	1,1	91,4	
4		62 — 65,5	15,4	162,3	5,0	0,2	145,6	Tp
5		65,5 — 68,5	11,8	197,2	10,1	1,0	187,7	Tbf
6		68,5 — 71	2,6	316,3	—	6,1	170,9	
7		71 — 72	8,9	352,9	2,0	1,3	171,8	
8		72 — 100	5,6	280,3	8,0	4,5	65,9	Hpf
9		100 — 114	3,6	307,1	—	2,2	4,0	
10		114 — 118	22,7	375,0	5,8	2,3	1,9	
11		121	16,7	339,5	0,6	1,9	2,2	Hsf
12		121 — 124	105,2	458,8	8,3	1,3	1,2	
13		124 — 125	40,2	510,3	18,2	2,7	2,4	
14		125 — 127,5	66,7	509,5	11,2	0,5	0,7	Hsf
15		127,5 — 128	35,6	528,0	2,9	1,9	5,2	
16		128 — 130	22,4	508,7	—	1,0	12,6	
17		130 — 131	10,0	462,2	11,7	2,6	15,5	Hsf
18	0,1	96 — 128	5,2	306,4	13,8	2,2	43,5	
19		128 — 138	24,8	285,3	10,2	1,2	18,5	
20		138 — 150	28,5	295,1	12,8	0,6	11,3	Hsf
21		150 — 157	6,2	259,3	20,2	1,1	17,2	
22		Rückstand:	69,5	Braunes Glas				

Tab. 1. Ameisensäure-Ansatz.

Theoretische Kennzahlen: Cyclohexylformiat V.Z. 438,4 (Cf); Tetrahydrophthalan J.Z. 204,7 (Tp); Tetrahydrobenzylformiat V.Z. 400,8, J.Z. 181,3 (Tbf); Hexahydrophthalanlylformiat V.Z. 330,1 (Hpf); Hexahydrosaligenin-diformiat V.Z. 603,3 (Hsf).

enthalten sein muß, was aus der Depression der Verseifungszahlen gegenüber dem theoretischen Wert für das Hexahydrosaligenin-diacetat (V.Z. 525,4) hervorgeht. Die Verseifungs- und Jodzahlen der Fraktionen 1 und 2 schließen wegen ihrer relativ geringen Größe und im Hinblick auf den niedrigen Siedepunkt das Vorliegen einer einheitlichen Substanz von vornherein aus. Wir vermuteten daher, daß es sich um Gemische aus dem Ester eines gesättigten Alkohols und einem ungesättigten Stoff ohne Estergruppen handle. Durch Behandeln der Frakt. 1 mit der theoretischen Menge Brom in Chloroform und anschließende Destillation, wobei das Bromierungsprodukt im Rückstand verblieb, wurde *Cyclohexylacetat* isoliert, das schon Brunel⁷ aus Cyclohexen und Eisessig in Gegenwart von konz. Schwefelsäure erhalten hatte. Die Frage nach der Natur des noch anwesenden ungesättigten Stoffs soll im Zusammenhang mit den Fraktionen 7—9 erörtert werden. Dieser begleitet, wie aus dem Gang der Jodzahlen ersichtlich ist, auch noch die Fraktionen 3 und 4, deren Hauptbestandteil jedoch der *Hexa-*

Frakt. Nr.	Druck mm	Sdp. °C	Aus- beute g	V.Z.	OH-Z.	S.Z.	J.Z.	Haupt- bestand- teile
1	11	58 — 60	14	169,8	12,8	2,9	105,2	Ca, Tp
2		60 — 61,5	8	140,3	12,3	1,3	120,7	
3		61,5 — 63	9,5	88,9	8,1	1,4	89,8	
4		74 — 75	16,0	71,8	10,3	0,9	37,8	M
5		76,5 — 78	10,7	171,2	13,8	2,7	70,4	Tba
6		80 — 80,5	18,0	299,6	11,3	4,2	125,1	
7		108 — 113	4,5	291,2	12,6	4,4	2,0	
8		113 — 114	49,0	294,7	15,7	1,3	1,8	Hpa
9		114 — 115	8,0	298,3	19,7	0,6	2,1	
10		115 — 121	16,0	302,5	26,4	0,4	1,7	
11		121 — 122	22,0	350,7	30,8	0,5	3,9	Hsa
12		122 — 125	18,0	378,4	24,2	1,2	1,3	
13		125 — 126	58,5	415,1	29,0	2,1	0,6	
14		126 — 128	7,0	442,8	21,3	2,0	0,4	Hsa
15		128 — 130	44,0	470,5	16,3	2,2	0,5	
16		130 — 133	56,0	483,2	12,8	3,7	0,5	
17		133 — 134	16,5	467,1	5,7	4,5	0,7	Hsa
18		138 — 140	6,0	400,6	11,8	10,7	2,9	
19	0,6	130 — 155	5,0	229,1	54,6	10,2	50,5	
20		155 — 162	6,5	233,8	20,4	1,9	26,1	Hsa
21		162 — 168	22,2	228,0	11,4	0,7	20,0	
22		Rückstand:	47,0	Braunes Glas				

Tab. 2. Essigsäure-Ansatz 1 (nach Matti).

Theoretische Kennzahlen: Cyclohexylacetat V.Z. 395,1 (Ca); Tetrahydrophthalan J.Z. 204,7 (Tp); Methylenäther V.Z. 0, J.Z. 0 (M); Tetrahydrobenzylacetat V.Z. 364,4, J.Z. 164,8 (Tba); Hexahydrophthalanlylacetat V.Z. 304,9 (Hpa); Hexahydrosaligenin-diacetat V.Z. 524,4 (Hsa).

hydrosaligenin-methylenäther (III) ist (Verseifungszahlen!). Der Methylenäther wurde aus Hexahydrosaligenin und Formalin in Gegenwart von konz. Salzsäure hergestellt. Sein Siedepunkt, sowie seine Kennzahlen (0) stimmen mit den Tabellenwerten befriedigend überein. Frakt. 5 bildet eine Übergangsfraction und enthält als wesentlichste Bestandteile den Methylenäther neben *Tetrahydrobenzylacetat* — dem integrierenden Produkt der darauffolgenden Frakt. 6 (V.Z., J.Z.!). Wie im folgenden noch gezeigt wird, spielt das Tetrahydrobenzylacetat in bezug auf die Deutung des Reaktionsablaufes eine ganz besondere Rolle. Nenitzescu und Przemetzky⁸ haben den entsprechenden Alkohol auf analoge Weise erhalten und fassen dieses Produkt als Δ^1 -Verbindung auf.

Verseift man die Fraktionen 7—9 der Tab. 2, so gelangt man in fast quantitativer Ausbeute zu einem kristallisierten Stoff $C_8H_{14}O_2$ vom Schmp. 203—205°. Diese Verbindung ist zweifellos identisch mit derjenigen, der Matti die Formel IV zugesprochen hat. Schon aus den Kennzahlen der Fraktionen 7—9 geht hervor, daß sie keine Ver-

⁷ Ann. chim. (8) 6, 216; Chem. Zbl. 1905 II, 1338.

bindung der Mattischen Formulierung, sondern nur einen Ester enthalten konnten, durch dessen Verseifung erst die kristallisierte Verbindung entstand. Ihre Alkoholnatur wurde durch die Darstellung des Acetates und des Phenylurethans bewiesen. Ferner entstand durch Wasserabspaltung mit Kaliumbisulfat eine ungesättigte Verbindung $C_8H_{12}O$ vom Sdp.₁₀ 60–61°, die sich mit dem die ersten Fraktionen begleitenden ungesättigten Stoff als identisch erwies. Diese Substanz addiert in Chloroform die berechnete Menge Brom. Das in ihr enthaltene Sauerstoffatom scheint ätherartig gebunden zu sein, denn sie läßt sich mit Ferrocyankwasserstoffsäure in ein Oxoniumsalz überführen und aus diesem mit Sodalösung regenerieren. Nimmt man für die ungesättigte Substanz Äthernatur an, so wird man die kristallisierte Verbindung als Ätheralkohol ansprechen dürfen, zumal die Verseifungszahlbestimmung am Acetat und die Hydroxylzahlbestimmung am freien Alkohol eindeutig eine Hydroxylgruppe erkennen lassen. Für einen Ätheralkohol und gegen die Mattische Formel spricht außerdem der Befund, daß bei der Molekulargewichtsbestimmung in Benzol die gefundenen Molekulargewichte mit abnehmender Konzentration etwa vom Wert der dimeren auf den Wert der monomeren Verbindung absinken und hier, bei weiterer Verdünnung, konstant bleiben. Dieses Verhalten sowie der relativ hohe Schmelzpunkt der Substanz dürfte mit ihrem eigentümlichen Äther-Alkohol-Charakter in Verbindung stehen und als Folge einer Assoziation durch Bildung von Wasserstoffbrücken zu deuten sein.

Weiteren Aufschluß über die Konstitution brachte die Umsetzung von Tetrahydrobenzylacetat in Gegenwart von Eisessig und Schwefelsäure mit Paraformaldehyd. Dabei entstand neben dem ungesättigten Äther vom Sdp.₁₀ 60–61° und Hexahydrosaligenin-diacetat eine Fraktion vom Sdp.₁₂ 115°, die das Acetat des Ätheralkohols darstellt und sich glatt zu diesem verseifen ließ. Unter der Voraussetzung, daß es sich bei dem eingesetzten Tetrahydrobenzylacetat um die Δ^1 -Verbindung handelt, läßt sich die Entstehung beider Verbindungen folgendermaßen erklären: Entsprechend der Bildung von Hexahydrosaligenin-diacetat aus Cyclohexen unter den Prins'schen Bedingungen reagiert das Δ^1 -Tetrahydrobenzylacetat mit Formaldehyd und Essigsäure unter Bildung des Zwischenproduktes V. Dieses ist unter den vorliegen-

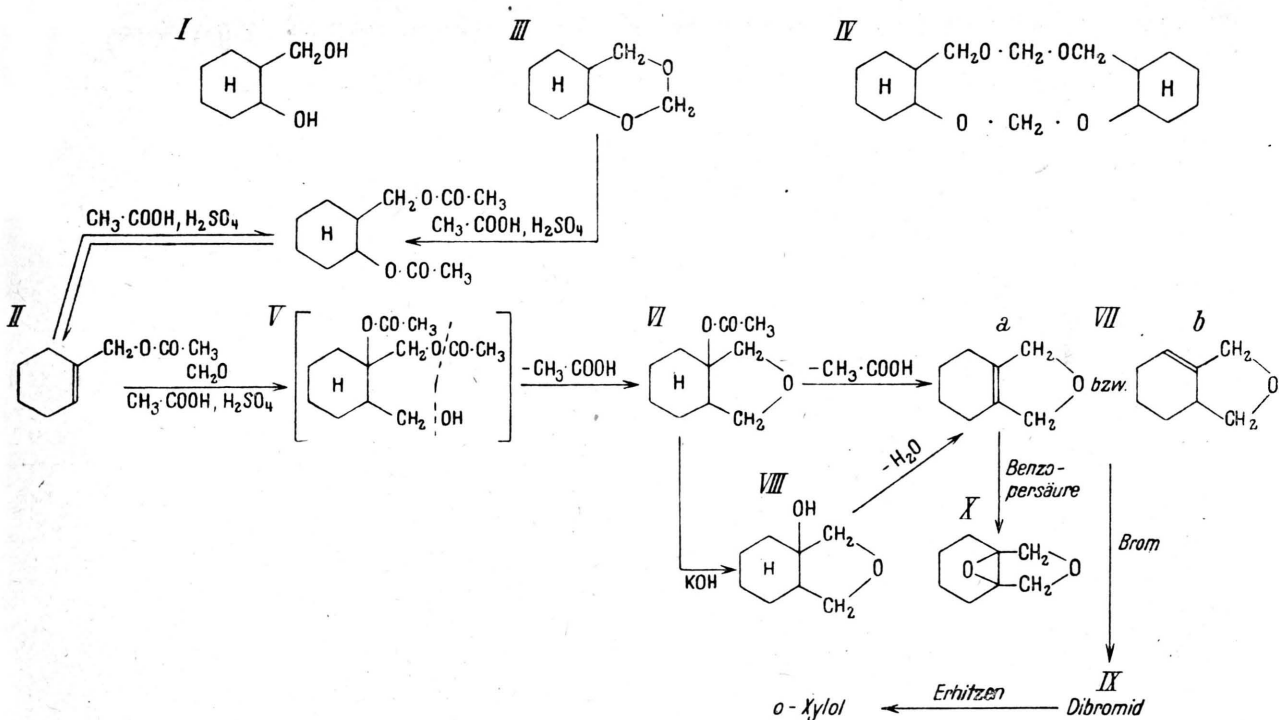
den Bedingungen unbeständig und geht wegen der Neigung zur Ausbildung eines stabilen Fünfringes (Tetrahydrofuranring!) in das Acetat des Ätheralkohols (VI) über. Aus diesem kann durch nochmalige intramolekulare Essigsäureabspaltung der ungesättigte Äther (VIIa, b) entstehen. Durch Verseifen des Acetates VI erhält man den freien Ätheralkohol VIII. Hiernach erscheint der „Un- gesättigte Äther“ (VII) als ein *Tetrahydrophthalan*, das „Acetat des Ätheralkohols (VI) als *Hexahydrophthalanyl-(8)-acetat** und schließlich der „Ätheralkohol“ (VIII) — die kristalline Substanz von Matti — als *Hexahydrophthalanol-(8)*, ein Isomeres des Hexahydrosaligenin-methylenäthers (III). — Die Formeln VI bis VIII, die zunächst aus der konsequenten Weiterentwicklung des Prins'schen Grundgedankens hervorgegangen sind, ließen sich durch folgende Umsetzung erhärten: Das Tetrahydrophthalan lieferte das Dibromid IX, das durch Destillation bei Atmosphärendruck unter Bromwasserstoffentwicklung zu *o-Xylol* dehydriert werden konnte. Diese Dehydrierung erinnert an die von Ziegler⁸ beim Monobrom-dimethyl-tetrahydrophthalsäureanhydrid beobachtete spontane Bromwasserstoffabspaltung. Durch das Dehydrierungsergebnis war die *o*-Stellung der Methylengruppen im Tetrahydrophthalan und im Hexahydrophthalanol erwiesen. Die Fraktionen 10–18 der Tab. 2 bestehen im wesentlichen aus einem Gemisch von *Hexahydrophthalanylacetat* und den stereoisomeren *Hexahydrosaligenin-diacetaten*, und zwar nimmt der prozentuale Gehalt an ersterem, wie aus den Verseifungszahlen hervorgeht, nach den höheren Fraktionen zu ab. Immerhin ist das Hexahydrophthalanylacetat nur äußerst schwer von den Diacetaten zu trennen. Selbst die Frakt. 16, die die höchste Verseifungszahl (483) aufweist, ist noch durch diese Substanz verunreinigt. Die Natur der Fraktionen 19–21 ist nicht aufgeklärt. Vermutlich liegen darin Produkte vor, die durch Selbstkondensation des Hexahydrosaligenins bzw. von dessen Acetaten entstanden sind.

Abänderung der Prins-Mattischen Reaktionsbedingungen

Wir haben die Prins-Mattischen Bedingungen dahingehend abgeändert, daß wir die Schwe-

* Bezifferung nach Beilsteins Hdb. d. organ. Chemie.

⁸ K. Ziegler u. Mitarb., Liebigs Ann. Chem. **551**, 23 [1942].



felsäuremenge von 15% auf 1,5% (bezogen auf Eisessig-Gewicht) herabsetzten, die eingesetzte Menge Paraformaldehyd um etwa 50% erhöhten und 3 Stunden zum Sieden erhitzten (s. Tab. 3). Beim Vergleich der Tab. 2 und 3 fällt auf, daß bei dem neuen Ansatz bereits die drei ersten Fraktionen durch eine scharfe Cäsur in der Destillationstemperatur getrennt sind. Die erste Fraktion (Sdp.₁₀ 58,5°) besteht fast ausschließlich aus *Tetrahydrophthalan*, die zweite fast ausschließlich aus *Tetrahydrobenzylacetat*; Cyclohexylacetat und der Methylenäther fehlen offenbar vollständig oder liegen zumindest in ganz untergeordneter Menge vor. Die Ausbeuten an *Hexahydrosaligenin-diacetat*-Fraktionen (7—16) (Sdp.₁₁ 121 bis 143°) übersteigen diejenigen des Mattischen Ansatzes beträchtlich. Diese überraschenden Ergebnisse ließen vermuten, daß die möglicherweise zunächst entstandenen Stoffe Cyclohexylacetat und Methylenäther unter den vorliegenden Bedingungen unter Bildung von Hexahydrosaligenindiacetat weiterreagieren. Dies konnte durch Versuche mit reinem Cyclohexylacetat, über die in Kürze berichtet werden soll, und reinem Methylenäther bestätigt werden. Die Überführung des Methylenäthers in Hexahydrosaligenindiacetat durch Kochen mit Eisessig und Schwefelsäure ist

Frakt. Nr.	Druck mm	Sdp. °C	Aus- beute g	V. Z.	OH-Z.	S. Z.	J. Z.	Haupt- bestand- teile
1	10	58,5	44,0	44,1	5,1	0,7	180,5	Tp
2	11	80,5	21,5	346,9	12,7	2,5	148,6	Tba
3		109—113	23,5	288,9	9,0	2,2	5,6	
4		113—114	11,5	309,1	15,6	11,0	1,3	Hpa
5		114—115	2,5	318,6	14,0	15,9	2,0	
6		115—121	9,5	336,1	30,5	22,3	1,3	
7		121—122	20,5	342,4	20,3	4,8	1,1	
8		122—125	33,5	354,9	23,1	1,7	2,2	
9		125—126	61,0	407,9	16,0	2,0	2,1	
10		126—128	43,5	444,2	31,1	0,5	0,3	
11		128—130	184,5	479,3	19,1	1,1	0,3	Hsa
12		130—133	37,0	483,5	15,7	0,5	4,0	
13		133—134	1,8	469,3	16,1	1,4	6,3	
14		134—138	9,5	464,8	14,9	2,8	9,3	
15		138—140	12,5	450,0	20,8	5,6	14,4	
16		140—143	3,5	431,7	57,3	37,6	38,4	
17	0,9	159—162	31,2	359,7	22,9	6,6	29,2	
18	0,6	162—172	41,0	382,2	11,6	0,5	6,0	
19		172—185	16,5	321,1	13,8	0,9	16,9	
20		Rückstand:	61,0	Braunes Glas				

Tab. 3. Essigsäure-Ansatz 2 (abgeändertes Verfahren). *Theoretische Kennzahlen:* Cyclohexylacetat V.Z. 395,1 (Ca); Tetrahydrophthalan J.Z. 204,7 (Tp); Tetrahydrobenzylacetat V.Z. 364,4, J.Z. 164,8 (Tba); Hexahydrophthalanlylacetat V.Z. 304,9 (Hpa); Hexahydro-saligenin-diäacetat V.Z. 524,4 (Hsa).

besonders deshalb bemerkenswert, weil es Neni-
tzescu und Przemetzky⁵ nicht gelungen ist,

Frakt. Nr.	Druck mm	Sdp. °C	Aus- beute g	V. Z.	OH-Z.	S. Z.	J. Z.	Haupt- bestand- teile
1	11	58 — 62	0,7	44,2	—	17,2	94,5	Tp
2		62 — 62,5	9,8	37,4	74,9	3,9	184,4	
3		66	17,0	83,1	17,9	6,7	164,6	
4		76	9,0	307,4	41,7	1,4	28,6	Cp
5		96,5 — 97,5	51,3	321,1	14,7	1,0	146,2	Tbp
6		120 — 122	23,3	280,4	17,8	1,6	2,1	Hpp
7		122 — 128	7,5	287,3	15,4	1,8	1,6	
8	0,05	85 — 86	82,0	331,7	9,7	4,4	0,6	
9		86 — 90	12,7	392,5	7,0	0,9	4,7	Hsp
10		90 — 91	5,2	387,9	12,8	1,6	3,7	
11		91 — 92	139,5	439,0	0,8	0,2	2,8	
12		92 — 95	4,8	443,0	—	0,4	1,4	
13		95 — 98	3,5	444,7	3,4	0,5	3,4	
14		98 — 99	62,0	448,7	6,8	0,4	0,1	
15		99 — 100	20,0	444,9	7,4	0,3	3,4	
16		100 — 102	4,5	441,1	1,0	0,4	3,3	
17		102 — 104	8,8	429,5	2,7	1,6	7,9	
18		106 — 109	17,5	394,5	7,3	6,7	25,1	
19		109 — 115	4,0	349,9	12,7	14,4	47,7	
20		130 — 133	6,6	318,5	16,5	20,8	32,9	
21		145 — 147	20,0	361,6	5,6	5,1	13,5	
22		Rückstand:	59,0	Braunes Glas				

Tab. 4. Propionsäure-Ansatz.

Theoretische Kennzahlen: Tetrahydrophthalan J. Z. 204,7 (Tp); Cyclohexylpropionat V. Z. 359,7 (Cp); Tetrahydrobenzylpropionat V. Z. 334,0, J. Z. 151,1 (Tbp); Hexahydrophthalanylpropionat V. Z. 283,4 (Hpp); Hexahydrosaligenin-dipropionat V. Z. 463,7 (Hsp).

Frakt. Nr.	Druck mm	Sdp. °C	Ausbeute g	V. Z.	OH-Z.	S. Z.	J. Z.	Hauptbestandteile
1	11	58,5	8,0	50,4	51,8	3,2	151,9	Tp
2		86,5 — 87	27,0	315,6	4,0	0,2	2,6	Cb
3	0,6	78	13,5	284,1	16,9	1,0	125,8	Tbb
4		104	17,0	253,4	19,8	1,7	0,8	Hpb
5		112 — 114	21,0	265,3	40,4	3,7	0,7	
6		114 — 116	6,0	266,3	59,2	3,5	1,3	
7	0,8	128 — 129	21,0	261,1	79,5	0,6	2,4	Hsb
8		133 — 134	6,0	326,7	49,6	0,8	8,3	
9		141 — 142	10,5	388,5	8,1	0,2	3,8	
10		146 — 147	79,0	399,2	5,0	0,2	2,2	
11		147 — 151	18,5	365,6	6,4	2,4	5,9	
12		Rückstand:	28,0	Braunes Glas				

Tab. 5. Buttersäure-Ansatz.

Theoretische Kennzahlen: Tetrahydrophthalan J. Z. 204,7 (Tp); Cyclohexylbutyrat V. Z. 330,1 (Cb); Tetrahydrobenzylbutyrat V. Z. 308,3, J. Z. 139,5 (Tbb); Hexahydrophthalanylbutyrat V. Z. 264,7 (Hpb); Hexahydrosaligenin-dibutyrat V. Z. 415,6 (Hsb).

diesen thermisch oder durch Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren im Einschlußrohr bei 150° zu spalten. — Weiter haben wir gefunden, daß Cyclohexen auch in Gegenwart von Ameisen-

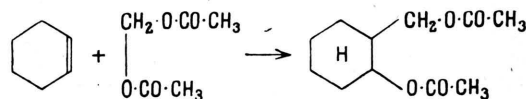
Frakt. Nr.	Druck mm	Sdp.°C	Aus- beute g	V. Z.	OH-Z.	S. Z.	J. Z.	Haupt- bestand- teile
1	12	70—73	2,5	391,3	—	387,0	41,7	V, (Tp)
2		73—75	120,0	456,7	0,5	456,7	23,9	
3	0,15	58	25,3	253,6	0,1	8,1	5,9	Cv
4	0,05	46—60	5,0	239,4	4,1	11,6	31,9	
5	0,1	74—75	23,5	237,2	7,6	1,8	120,8	Tbv
6	0,05	75—93	7,3	222,2	19,8	3,1	47,0	
7		93—95	27,0	195,9	20,4	1,3	3,9	Hpv
8		95—100	4,5	228,7	23,1	4,5	2,9	
9		100—101	32,5	223,1	31,7	2,1	5,5	
10		108—115	4,0	267,8	20,1	1,4	14,5	Hsv
11		115—120	11,5	297,6	13,2	2,2	14,0	
12	0,15	128—132	5,2	297,0	5,2	0,5	0,6	
13		132—133	105,5	333,3	0,7	0,5	2,6	
14		136—140	15,5	352,8	1,8	0,8	3,3	
15		140—145	11,0	296,1	7,1	1,4	8,1	
16		Rückstand: 55,0		Braunes Glas				

Tab. 6. Isovaleriansäure-Ansatz.

Theoretische Kennzahlen: Tetrahydrophthalan J. Z. 204,7 (Tp); Valeriansäure V. Z. = S. Z. 550,1 (V); Cyclohexylisovalerianat V. Z. 304,9 (Cv); Tetrahydrobenzylisovalerianat V. Z. 286,3, J. Z. 129,5 (Tbv); Hexahydrophthalanylisovalerianat V. Z. 248,3 (Hpv); Hexahydrosaligenin-diisovalerianat V. Z. 376,6 (Hsv).

säure*, Propionsäure, Buttersäure und Isovaleriansäure an Stelle der Essigsäure mit Formaldehyd zu reagieren vermag und daß dabei die gleichen Grundkörper entstehen. Die Alkoholgruppen sind dann natürlich durch die eingesetzte Carbonsäure verestert (vergl. Tab. 1 und 4—6).

Schließlich schien uns die Feststellung von Bedeutung, ob bei den Essigsäureansätzen der Formaldehyd möglicherweise über die Zwischenstufe des Methylendiacetates reagiert oder ob die nicht blockierte Doppelbindung des monomolekularen Formaldehyds, der zweifellos unter den Prins'schen Bedingungen entsteht, für die Umsetzung wesentlich ist. Auf den ersten Blick erscheint das Methylendiacetat für die Synthese des Hexahydrosaligenin-diacetates besonders geeignet:



Wir haben das Methylendiacetat nach Knoevenagel⁹ dargestellt und mit Cyclohexen in Gegenwart von konz. Schwefelsäure umgesetzt. Während sich aber beim Vermischen der Substanzen nach Prins-Matti bald eine lebhaftere Reaktion unter erheblicher

* Ameisensäure wurde schon von Prins als Lösungsmittel verwendet.

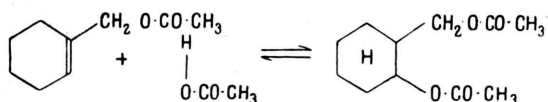
⁹ Liebigs Ann. Chem. 402, 127 [1914].

¹⁰ Rupe u. Klemm, Helv. chim. Acta 21, 1538 [1938].

Wärmeentwicklung bemerkbar macht, ist dieses beim Zusammengeben von Cyclohexen, Methylendiacetat und Schwefelsäure nicht der Fall, und erst beim Kochen läßt sich an der allmählich ansteigenden Temperatur der Reaktionsflüssigkeit das langsame Fortschreiten einer Umsetzung erkennen. Hierbei entstehen im wesentlichen die gleichen Produkte wie bei den Paraformaldehydansätzen. Allem Anschein nach wird bei der Umsetzung aus dem Methylendiacetat zunächst Formaldehyd regeneriert, der dann seinerseits mit Cyclohexen weiterreagiert.

Wechselseitige Übergänge unter den Reaktionsprodukten durch Essigsäure-Abspaltung oder -Anlagerung

Wie besondere Versuche ergeben haben, stehen verschiedene Reaktionsprodukte durch einen Abspaltungs- oder Anlagerungsmechanismus von Essigsäure untereinander in wechselseitiger Beziehung. Auf die Anlagerung von Essigsäure an Cyclohexen zum Cyclohexylacetat wurde bereits hingewiesen. Unter den vorliegenden Bedingungen läßt sich dieser Prozeß bis zur Erreichung eines Gleichgewichtes wieder rückgängig machen. Das gleiche gilt für das System Tetrahydrobenzylacetat — Hexahydrosaligenin-diacetat:



Die Abspaltung von Essigsäure aus Hexahydrosaligenin-diacetat unter Bildung von Tetrahydrobenzylacetat ließ sich unter verschiedenen Bedingungen erreichen. Die Abspaltung erfolgt in Gegenwart oder Abwesenheit von Eisessig durch geringe Mengen konz. Schwefelsäure. Umgekehrt läßt sich an das Molekül des Tetrahydrobenzylacetates unter sonst gleichen Bedingungen auch Essigsäure unter Entstehung von Hexahydrosaligenin-diacetat anlagern. Durch Erhitzen von Hexahydrosaligenin-diacetat mit einer geringen Menge konz. Schwefelsäure im Vakuum unter gleichzeitigem Abdestillieren der freiwerdenden Essigsäure und des entstandenen Tetrahydrobenzylacetates konnte ein Verfahren zur Darstellung von Tetrahydrobenzylacetat entwickelt werden. — Zu erwähnen wäre hier auch das System Hexahydrophthalanylacetat — Tetrahydrophthalan, wenn sich auch in diesem Falle bisher nur die Essigsäureabspaltung verwirklichen ließ, und in etwas erweitertem Sinne auch das System

Hexahydrosaligenin-methylenäther — Hexahydrosaligenin-diacetat.

Das Reaktionsschema

Bezüglich des Reaktionsverlaufes ist die durchgeführte Anlagerung von Essigsäure an Tetrahydrobenzylacetat unter Bildung von Hexahydrosaligenin-diacetat insofern bemerkenswert, als dieser Versuch in bezug auf die Glykolbildung eine andere als die von Prins gegebene allgemeine Deutung zuläßt. In Übereinstimmung mit der Natur der aus den Cyclohexenansätzen hervorgehenden Syntheseprodukte und den Ergebnissen der angestellten Ergänzungsversuche läßt sich hiernach die Reaktion schematisch folgendermaßen darstellen.

Das Cyclohexen reagiert verschiedenartig:

1. Es vermag in bekannter Weise an seine Doppelbindung organische Säuren unter Bildung von Cyclohexylestern anzulagern (A).
2. Es vermag sich mit Formaldehyd zum Δ^1 -Tetrahydrobenzylalkohol zu vereinigen unter anschließender Veresterung zum Tetrahydrobenzylester (B).

Der entstandene Tetrahydrobenzylester kann ebenfalls verschiedenartig reagieren:

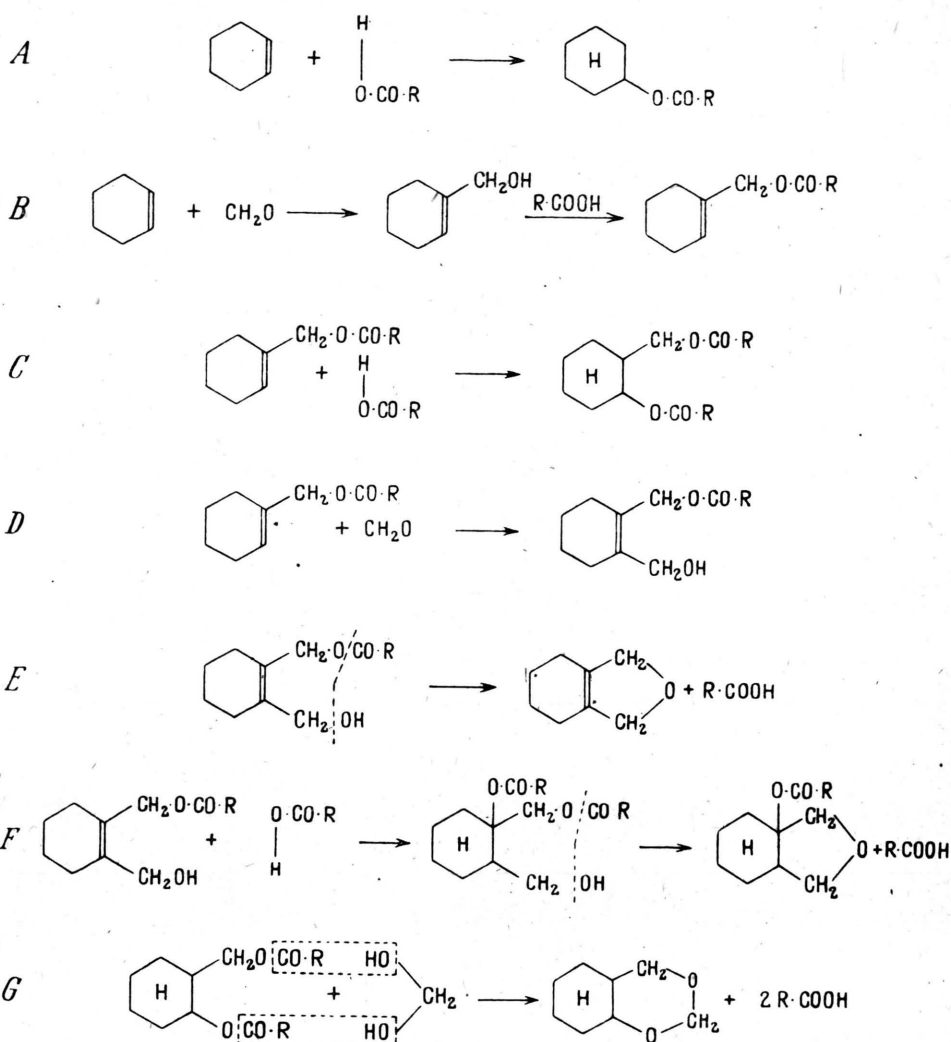
1. Durch Addition von einem Molekül Monocarbonsäure an die C:C-Doppelbindung kann sich Hexahydrosaligenin-diester bilden (C).
2. Der Tetrahydrobenzylester kann sich seinerseits mit einem weiteren Molekül Formaldehyd umsetzen (D).

Der so gebildete Glykolmonoester neigt zum Ringschluß und kann durch intramolekulare Abspaltung von organischer Säure ohne weiteres in das Tetrahydrophthalan übergehen (E).

Der Ringschluß kann aber auch erst nach erfolgter Addition von einem Molekül Monocarbonsäure erfolgen (F). Durch diesen Vorgang findet die Bildung des Hexahydrophthalanylesters ihre Erklärung.

Durch Kondensation des Hexahydrosaligenins bzw. seiner Ester mit Formaldehyd (Hydratform) ergibt sich der Methylenäther, z. B. nach Formelreihe G.

Die Umsetzungen A, C und G stellen Gleichgewichtsreaktionen dar, wenn auch im Falle der Formelreihen C und G die Bildung des Hexa-



hydrosaligenin-diester sehr begünstigt ist. Dieses bedeutet, daß man bei Umsetzungen mit Formaldehyd in Gegenwart von Monocarbonsäuren und Schwefelsäure im Reaktionsgemisch grundsätzlich alle Stoffe der Formelreihen C bis G antreffen wird, gleichgültig, ob man hierzu als Ausgangsmaterial Cyclohexen, Cyclohexylester, Tetrahydrobenzylester, Hexahydrosaligenin-diester, den Methyläther oder eine Verbindung* verwendet, die unter den beschriebenen Bedingungen in einen der erwähnten Stoffe übergeht. —

Dieses Reaktionsschema enthält bezüglich der Entstehung von Methylolgruppen keine besondere Annahme, vielmehr knüpften wir in den Formelreihen B und D unter Vernachlässigung der De-

tails gedanklich an eine von Prins entwickelte Vorstellung über die Bildung ungesättigter Alkohole an.

Beschreibung der Versuche*

Cyclohexen — Paraformaldehyd in Eisessig (nach Matti)

206 g Paraformaldehyd, 1230 ccm Eisessig und 103 ccm konz. Schwefelsäure werden bis zur vollständigen Lösung des Paraformaldehyds unter mechanischem Rühren erhitzt. Man kühlt auf 38° ab und rührt langsam 610 ccm Cyclohexen unter gelegentlichem Kühlen mit Wasser ein, wobei die Temperatur 70° nicht übersteigt. Nach 24 Stdn. nimmt man die braun-schwarze Flüssigkeit in 600 ccm Äther auf und wäscht einmal mit 1000 ccm Wasser. Die Ätherlösung wird mit gesättigter Sodalösung geschüttelt, bis die untere wäßrige Schicht schwach alkalisch reagiert,

* Z. B. Formaldehyd-dicyclohexylacetal, worüber in Kürze in dieser Zeitschrift berichtet wird.

* Alle Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert.

und anschließend mit gesättigter Natriumsulfatlösung gewaschen. Sie wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und die hinterbliebene Flüssigkeit zunächst roh destilliert. Die niedrigsiedenden, zwischen 40 bis 150°/750 mm übergehenden Anteile (140 g) werden abgetrennt und nicht weiter berücksichtigt. Die höher siedenden Anteile werden durch eine sechsmalige sorgfältige Fraktionierung an der Widmer-Spirale gemäß Tab. 2 weiter zerlegt.

Cyclohexen — Paraformaldehyd in Eisessig (abgeändertes Verfahren)

In einem 3-l-Rundkolben mit Anschütz-Aufsatz, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 300 g Paraformaldehyd, 1150 ccm Eisessig und 10 ccm konz. Schwefelsäure vermischt und unter Rühren bis zur vollständigen Auflösung des Paraformaldehyds erhitzt. Nach Abkühlen auf 65° läßt man — ebenfalls unter Rühren — 610 ccm Cyclohexen im Verlaufe von 1/2 Stde. einfließen und erhitzt 3 Stdn. zum Sieden, wobei die Temperatur in der Flüssigkeit von 95° auf 105° ansteigt. Aus der so entstandenen braunen Flüssigkeit werden zwecks möglichst vollständiger Veresterung 100 ccm Flüssigkeit (Cyclohexen, Wasser, Essigsäure) abdestilliert und durch 100 ccm frischen Eisessig ersetzt. Diese Operation wird sechsmal wiederholt. Dann wird der größte Teil des überschüssigen Eisessigs abdestilliert und der Rückstand in 1 l Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird, wie vorstehend beschrieben, behandelt. Zwischen 41 bis 144°/751 mm gehen 23,2 g einer farblosen Flüssigkeit über, die nicht weiter berücksichtigt werden. Den Rückstand fraktioniert man, wie beim vorstehenden Ansatz beschrieben, und erhält die in Tab. 3 angegebenen Fraktionen.

Cyclohexen — Paraformaldehyd in anderen Säuren

Cyclohexen und Paraformaldehyd werden, wie beim 2. Ansatz beschrieben, in Ameisensäure, Propionsäure, Buttersäure oder Isovaleriansäure umgesetzt mit dem Unterschied, daß nach Beendigung des Erhitzens der Zusatz weiterer Mengen der betreffenden organischen Säuren unterbleibt. Zu den Ansätzen werden folgende Mengen verwendet:

- 900 g Ameisensäure (95-proz.), 610 ccm Cyclohexen, 210 g Paraformaldehyd, 10 ccm konz. Schwefelsäure;
- 1185 g Propionsäure, 610 ccm Cyclohexen, 210 g Paraformaldehyd, 10 ccm konz. Schwefelsäure;
- 616 g Buttersäure, 310 ccm Cyclohexen, 103 g Paraformaldehyd, 5 ccm konz. Schwefelsäure;
- 715 g Isovaleriansäure, 310 ccm Cyclohexen, 103 g Paraformaldehyd, 5 ccm konz. Schwefelsäure.

Die Ergebnisse der Feinfraktionierung zeigen die Tab. 1 und 4 bis 6. Die unter „Hauptbestandteile“ angegebenen Abkürzungen beziehen sich auf die am Fuße jeder Tabelle aufgeführten Substanzen; sie sollen nur einen ungefähren Anhaltspunkt geben.

Hexahydrophthalanol-(8) (VIII) aus Hexahydrophthalanyl-acetat

Die aus dem Essigsäure-Ansatz 2 (Tab. 3) erhaltenen Fraktionen 3, 4 und 5 (Sdp.₁₁ 109—115°) werden vereinigt und mit methylalkohol. Kalilauge 3 Stdn. gekocht. Der Methylalkohol wird weitgehend abdestilliert, der Rückstand mit gesättigter Natriumsulfatlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird die Ätherlösung eingengt, woraufhin das Hexahydrophthalanol beim Erkalten in farblosen Nadeln auskristallisiert. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äther findet man einen Schmelzpunkt von 203—205°. Kennzahlen: V.Z. 0; S.Z. 0; J.Z. 0,5; OH-Z. 388,5 (Theorie 396).

C₈H₁₄O₂. Ber. C 67,61, H 9,86. Gef. C 67,67, H 9,95.

Phenylurethan des Hexahydrophthalanols: Aus Alkohol farblose Kristalle Schmp. 149—151°.

C₁₅H₁₉O₃N. Ber. C 68,97, H 7,28, N 5,36.
Gef. 68,79, 7,37, 5,29.

Hexahydrophthalanyl-(8)-acetat (VI): 20 g Hexahydrophthalanol-(8) erhitzt man 2 Stdn. mit 100 g Essigsäureanhydrid zum Sieden. Durch Destillation bei 13 mm erhält man 23,5 g einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. 114—115° (Geruch nach Schimmel). Kennzahlen: V.Z. 322,7 (Theorie 304,9); S.Z. 3,7; OH-Z. 0; J.Z. 0; n_D^{18} 1,47607.

C₁₀H₁₆O₃. Ber. C 65,22, H 8,70; Gef. C 64,39, H 8,71.

Der Ester läßt sich mit methylalkohol. Kalilauge wieder zu Hexahydrophthalanol-(8) verseifen. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äther Schmp. 205 bis 208°.

C₈H₁₄O₂. Ber. C 67,61, H 9,86. Gef. C 67,84, H 9,85.

Tetrahydrophthalan (VII)

1. Aus Hexahydrophthalanol: Man verreibt 30 g Hexahydrophthalanol mit 90 g Kaliumbisulfat und erhitzt in einem Claisen-Kolben allmählich auf 215°, wobei zuerst Wasser, dann eine organische Flüssigkeit, welche sich im Auffanggefäß als obere Schicht (17,5 ccm) abscheidet, bis zu einer Destillationstemperatur von etwa 160° abdestilliert. Der Rückstand wird mit so viel Wasser erwärmt, wie zum Auflösen des Salzes erforderlich ist, und im Scheidetrichter zusammen mit der bereits abdestillierten organischen Flüssigkeit mit 50 ccm Äther geschüttelt. Die Ätherlösung wird, wie früher beschrieben, behandelt. Nach mehrmaliger Destillation erhält man eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit von angenehmem Geruch vom Sdp.₁₀ 60,2—61° (J.Z. 190,1, Theorie 204,7).

C₈H₁₂O. Ber. C 77,42, H 9,68. Gef. C 77,18, H 9,78.

Für die Bereitung von Tetrahydrophthalan ist es nicht erforderlich, das Hexahydrophthalanol erst in Substanz zu isolieren. Man kann z. B. Mischungen aus Hexahydrosaligenin und Hexahydrophthalanol, in denen dieses durch Destillation angereichert ist, ohne weiteres nach der vorstehenden Vorschrift oder mit

Hilfe einer geringen Menge konz. Schwefelsäure auf Tetrahydrophthalan verarbeiten. Verwiesen sei hier auf die in einem späteren Versuch zu beschreibende Darstellung aus Hexahydrophthalanylacetat.

2. Aus Tetrahydrobenzylalkohol: 30 g Tetrahydrobenzylalkohol (unreines Präparat: J.Z. ca. 100 [Theorie 165], Sdp.₁₈ 87,5–80°) werden in einem Destillierkolben mit 10 g Paraformaldehyd und 2 ccm konz. Schwefelsäure allmählich erhitzt. Bei 110° (in der Flüssigkeit gemessen!) erfolgt heftiges Aufschäumen. Es wird langsam weiter erhitzt, wobei zunächst Wasser, dann mit den Wasserdämpfen ein farbloses Öl und schließlich nur dieses Öl zwischen 160–180° destilliert. Man nimmt das Destillat in 20 ccm Äther auf und wäscht die Ätherlösung, wie früher beschrieben. Nach Verjagen des Äthers wird unter vermindertem Druck destilliert.

1. Sdp.₁₅ 45–47°, 0,1 g, farbl.,
2. Sdp.₁₄ 60–68,5°, 6,0 g, farbl., Geruch nach Tetrahydrophthalan,
3. „ 73–86°, 4,6 g, farbl.,
4. Rückstand, 12,0 g, dickfl., braun.

8.9-Dibrom-hexahydrophthalan (IX)

Zu 28,5 g Tetrahydrophthalan (Sdp.₁₁ 60–62°, V.Z. 1,4, S.Z. 0,5, OH-Z. 25,3, J.Z. 179,4) in 100 ccm Chloroform läßt man unter Rühren und Kühlen eine Lösung von 31,9 g Brom in 100 ccm Chloroform fließen. Diese wird vollständig entfärbt. Nach Verdampfen des Chloroforms destilliert ohne größeren Vorlauf und Rückstand die Substanz im wesentlichen zwischen 163–165°/11 mm unter geringer Bromwasserstoffentwicklung. Hierbei fällt auf, daß die Verbindung, die im Kolbenhals noch farblos ist, beim Eintritt in den Kühler zunehmend blau wird. Ausb. 52,8 g. Blaue Flüssigkeit.

Verseifung: 50 g Dibromid IX werden mit einem Überschuß methylalkohol. Kalilauge 5 Stdn. gekocht. Die überstehende Flüssigkeit wird dekantiert, der Salz-Rückstand mit 100 ccm Methylalkohol nachgespült. Die Lösungen werden vereinigt und der Methylalkohol weitgehend abdestilliert. Den Rückstand säuert man mit verd. Schwefelsäure an und schüttelt dreimal mit je 50 ccm Chloroform aus. Die vereinigten Chloroformlösungen werden mit gesättigter Natriumsulfatlösung neutral gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Vertreiben des Chloroforms fraktioniert man einige Male unter vermindertem Druck und erhält eine farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₀ 97–98°. Sie enthält vermutlich als Hauptbestandteil 8.9-Oxido-hexahydrophthalan.

C₈H₁₂O₂. Ber. C 68,57, H 8,57; Gef. C 67,64, H 8,69.

8.9-Oxido-hexahydrophthalan (X) (?)

5,8 g Tetrahydrophthalan in 20 ccm Chloroform werden in Kältemischung auf –2° abgekühlt und langsam mit einer Lösung von 6,5 g Benzopersäure in 130 ccm Chloroform versetzt. Die Temperatur hält man während des Zugabens auf –2°. Das Reaktionsgefäß wird nun aus der Kältemischung herausgenommen,

woraufhin die Temperatur auf 25° ansteigt und hier längere Zeit konstant bleibt. Die Chloroformlösung wird fünfmal mit je 20 ccm verd. Natronlauge durchgeschüttelt, zum Schluß noch einmal mit schwach angesäuertem Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Chloroforms erhält man durch einmalige Destillation ca. 3 g eines farblosen Öles, das bei 14 mm in der Hauptsache bei etwa 100° übergeht und eine Brom-Chloroform-Lösung nicht entfärbt.

*Thermische Zersetzung des 8.9-Dibrom-hexahydrophthalans**: 115 g eines Gemisches aus Tetrahydrophthalan und Cyclohexylacetat (J.Z. ca. 90), enthaltend ca. 49 g Tetrahydrophthalan, werden in 200 ccm Chloroform gelöst und unter Kühlen und Rühren mit so viel einer Lösung von 20 ccm Brom in 200 ccm Chloroform versetzt, bis die Farbe des freien Broms eben bestehen bleibt. Nach Verjagen des Chloroforms wird das Cyclohexylacetat unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand, der aus Dibrom-hexahydrophthalan besteht, wird nach dem Erkalten in einem Claisen-Kolben bei Atmosphärendruck allmählich wieder erhitzt, wobei plötzlich unter lebhafter Bromwasserstoffentwicklung eine gelbliche Flüssigkeit, offenbar im Gemisch mit Wasser, zu destillieren beginnt. Das Erhitzen wird eine Zeitlang fortgesetzt, um so eine weitere Menge des Destillates zu erhalten. Die Bromwasserstoffentwicklung bleibt während der ganzen Zeit äußerst lebhaft. Der Destillationsrückstand raucht stark an der Luft. Das Destillat, das aus zwei Schichten besteht und heftig zu Tränen reizt, wird in Äther aufgenommen und, wie früher beschrieben, gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers gewinnt man durch Destillation u. a. 6,2 g einer braunvioletten Flüssigkeit vom Sdp.₇₄₈ 126 bis 152°, die undeutlich nach Xylol, aber stechend riecht. Durch nochmalige Destillation dieser Fraktion erhält man eine Substanz vom Sdp.₇₄₅ 139 bis 145°, die schon reiner nach Xylol, aber noch immer stechend riecht und noch eine positive Beilstein-Reaktion liefert. Sie wird etwa 1 Stde. mit Natrium gekocht und alsdann von diesem abdestilliert. Wasserhelle, konstant übergehende Flüssigkeit vom Sdp.₇₄₅ 139° von eindeutigen Xylolgeruch.

C₈H₁₀. Ber. C 90,57, H 9,43. Gef. C 90,61, H 9,41.

Zur Identifizierung wird die Substanz durch Kochen mit überschüss. Kaliumpermanganat in Phthalsäure und diese durch Destillation in Phthalsäureanhydrid übergeführt. Beide Reaktionsprodukte schmelzen mit entspr. analysenreinen Kontrollpräparaten ohne Depression.

Hexahydrosaligenin (I) aus Hexahydrosaligenindiacetat

Die aus dem Essigsäure-Ansatz 2 (Tab. 3) erhaltene Frakt. 11' (Sdp.₁₁ 128–130°) wird mit einem Überschuß methylalkohol. Kalilauge mehrere Stunden gekocht. Nach weitgehendem Abdestillieren des Methylalkohols wird der Rückstand mit verd. Schwefelsäure

* Mitbearbeitet von Hildegard Stoffregen.

angesäuert und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge werden in üblicher Weise gewaschen und getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers erhält man durch einmalige Destillation eine Fraktion vom Sdp.₁₂ 137—138° als farbloses, dickflüssiges Öl (OH-Z. 803,7, Theorie 863,2).

Hexahydrosaligenin-bis-phenylurethan: Aus Benzol Schmp. 152—152,5°. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Alkohol erhöht den Schmelzpunkt nur unwesentlich (152,5—153°). Wird die Substanz kurze Zeit über den Schmelzpunkt erhitzt, so kann nach dem Erstarren bei einer zweiten Schmelzpunktsbestimmung ein Schmelzpunkt von 160—161° beobachtet werden. Aus den Mutterlaugen erhält man Substanzen, deren Schmelzpunkte zwischen 152—161° liegen können. Andererseits schmilzt ein aus einem anderen Hexahydrosaligeninpräparat gewonnenes Bis-phenylurethan schon nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 160—161° (Umlagerung der *cis*- in die *trans*-Form?).

$C_{21}H_{24}O_4N_2$. Ber. C 68,48, H 6,52, N 7,61
Gef. C 68,53, H 6,72, N 7,74
68,63, 6,68, 7,63.

*Hexahydrosaligenin-methylenäther** (*Hexahydrosaligenin-formaldehyd-acetal*) (III)

Ein Gemisch aus 50 g *Hexahydrosaligenin* (Sdp.₁₂ 134—137°, OH-Z. 681,5) und 50 g 30-proz. *Formalin*-Lösung wird unter Umschwenken vorsichtig mit 25 ccm konz. *Salzsäure* versetzt. Es tritt Gelbfärbung und starke Erwärmung ein. Im Anschluß wird 20 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Es haben sich dann zwei Schichten gebildet. Im Scheidetrichter wird das Reaktionsgemisch mit 20 ccm Äther geschüttelt, die wäßrige Schicht abgezogen und die Ätherlösung in bekannter Weise gewaschen und getrocknet. Nach 2-maliger Destillation an der Widmer-Spirale erhält man 39,5 g einer farblosen, beweglichen Flüssigkeit vom Sdp.₁₁ 69,5° (Sdp.₁₀ 63—67° nach Nenitzescu und Przemetzky⁵).

$C_8H_{14}O_2$. Ber. C 67,61, H 9,86. Gef. C 67,76, H 9,89.

*Eisessig-Schwefelsäure-Spaltung des Hexahydrosaligenin-methylenäthers**

20 g des *Methylenäthers* III werden mit 40 g *Eisessig* und 2 ccm konz. *Schwefelsäure* 8 Stdn. gekocht. Das braune Reaktionsgemisch wird in 100 ccm Äther aufgenommen und in üblicher Weise zur Destillation vorbereitet. Eine einmalige Destillation an der Widmer-Spirale ergibt folgende Fraktionen:

V.Z. OH-Z. S.Z. J.Z.

1. Sdp. ₁₈	70—104°	2,5 g farbl.fl.	202,7	17,2	2,7	80,3
2. "	104—121°	1,0 g "	403,0	32,3	1,0	—
3. "	121—128°	3,5 g "	453,6	50,0	0,1	—
4. "	128—129°	9,2 g "	465,4	42,5	0,4	—
5. "	129—161°	1,3 g "	—	—	—	—
6. Rückstand		4,5 g, braun,zähfl.	—	—	—	—

* Mitbearbeitet von Ursula Weiss.

Tetrahydrophthalan (VII) und *Tetrahydrobenzylacetat* (II) aus *Hexahydrophthalan*ylacetat bzw. *Hexahydrosaligenin-diacetat*

300 g eines Gemisches (Sdp.₁₂ 113—143°, V.Z. 403), enthaltend etwa 134 g *Hexahydrosaligenin-diacetat* und 166 g *Hexahydrophthalan*yl-acetat, werden mit 10 ccm konz. *Schwefelsäure* in einem Rundkolben mit aufgesetzter Widmer-Spirale unter vermindertem Druck allmählich erhitzt. Dabei destilliert bei ca. 25 mm eine Flüssigkeit zwischen 26—78°. Sobald die Destillation in diesem Temperaturbereich zum Stocken kommt, gibt man 10 ccm konz. *Schwefelsäure* hinzu und setzt die Destillation fort. Das Destillat wird in üblicher Weise in Äther aufgenommen und behandelt. Nach Abdampfen des Äthers wird mehrmals an der Widmer-Spirale fraktioniert. So erreicht man ohne Schwierigkeit eine Ausbeute von etwa 50% d. Th. an *Tetrahydrophthalan* (Sdp.₁₁ 59,5—59,9°) und *Tetrahydrobenzylacetat* (Sdp.₁₁ 82°).

Hexahydrosaligenin-diacetat aus Tetrahydrobenzylacetat

40 g *Tetrahydrobenzylacetat* (Sdp.₁₀ 80—81,5°, V.Z. 287,9, S.Z. 0, J.Z. 128,5) werden in 100 g *Eisessig* gelöst, mit 1 ccm konz. *Schwefelsäure* versetzt und 6 Stdn. gekocht. Das braun-schwarze Reaktionsgemisch wird in üblicher Weise aufgearbeitet und zweimal an der Widmer-Spirale destilliert:

V.Z. OH-Z. S.Z. J.Z.

1. Sdp. ₁₁	70—80°	2,5 g farbl.fl.	—	—	—	—
2. "	80—82°	11,2 g "	330,3	7,5	0,4	147,4
3. "	129—132°	11,5 g "	441,4	12,6	0,3	6,7
4. "	132—135°	8,5 g "	494,5	7,4	0,2	1,4
5. Rückstand		8,0 g, braun.Oel	—	—	—	—

Hexahydrosaligenin-diacetat siedet nach Rupe u. Klemm¹⁰ bei 133°/13 mm. Das verwendete *Tetrahydrobenzylacetat* ist nicht rein, sondern enthält als Verunreinigung 21% *Methylenäther* (Kennzahlen!). Da der *Methylenäther* unter den vorliegenden Bedingungen in *Hexahydrosaligenin-diacetat* überzugehen vermag (vergl. früheren Versuch!), wäre es denkbar, daß die *Diacetat*fraktionen 3—5 durch Spaltung des *Methylenäthers* entstanden seien und das *Tetrahydrobenzylacetat* an deren Bildung nicht teilgenommen hätte. Eine einfache Rechnung liefert jedoch den Beweis, daß hauptsächlich das *Tetrahydrobenzylacetat* an der Bildung des *Hexahydrosaligenin-diacetates* beteiligt gewesen ist.

Umesterung des Hexahydrosaligenin-diacetates zum Hexahydrosaligenin (I)

6,5 g der vorstehend beschriebenen Fraktion 4 (Sdp.₁₁ 132—135°) werden mit 20 ccm 2-proz. *methylalkohol*. *Salzsäure* 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man ein zähflüssiges Öl vom Sdp.₁₁ 143—144°.

$C_7H_{14}O_2$. Ber. C 64,62, H 10,77. Gef. C 64,34, H 10,69.

Bisphenylurethan nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol Schmp. 153—153,5°; schmilzt mit dem

aus dem Essigsäure-Ansatz 2 gewonnenen Präparat ohne Depression.

Tetrahydrobenzylacetat — Paraformaldehyd in Eisessig

87 g *Tetrahydrobenzylacetat* (Sdp.₁₀ 80,5—81°, V.Z. 335,2, OH-Z. 12,9, S.Z. 0,4, J.Z. 151,7; dargestellt gemäß Essigsäure-Ansatz 2) läßt man unter lebhaftem Rühren in eine Lösung von 21 g *Paraformaldehyd* in 102 g *Eisessig* und 1,5 ccm konz. *Schwefelsäure* langsam eintropfen. Gleichzeitig wird von außen allmählich erwärmt. Bei 85° setzt unter Rotfärbung eine lebhafte Reaktion ein, die sich durch einen schnellen Temperaturanstieg auf 109° kundtut. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wird 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der überschüssige Eisessig wird abdestilliert und der Rückstand wie üblich aufgearbeitet. Nach dreimaliger Fraktionierung liegen, unter Fortlassung unbedeutender Zwischenläufe, folgende Fraktionen vor:

		Ausb. g	V.Z.	OH-Z.	S.Z.	J.Z.
1. Sdp. ₁₂	62°	4,1	15,0	10,5	1,0	192,4
2. "	77—78,5°	2,9	301,2	11,5	0,5	102,7
3. "	115°	6,4	270,7	18,9	0,1	0,7
4. Sdp. ₁₁	123—127°	16,6	300,0	25,6	0,3	4,4
5. Sdp. ₁₃	130—132°	7,1	324,6	34,7	0,2	13,0
6. "	132—135°	3,2	342,8	47,4	0,3	23,5
7. "	135—139°	3,5	357,4	31,1	0,6	39,0
8. Sdp. _{0,1}	130—178°	21,5	—	—	—	—
9. Rückstand		10,0	—	—	—	—

Die Fraktion 3 läßt sich durch Verseifen mit methylalkohol. Kalilauge in eine kristallisierte Substanz vom

Schmp. 202—204° überführen; der Mischschmelzpunkt mit Hexahydrophthalanol ist ohne Depression.

Cyclohexen — Methylendiacetat

In eine Mischung von 82 g *Cyclohexen* und 153 g *Methylendiacetat* (Sdp.₁₂ 64—64,8°) läßt man unter Rühren 10 ccm konz. *Schwefelsäure* eintropfen, wobei schwache Erwärmung eintritt. Das Gemisch wird unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Temperatur der Flüssigkeit steigt dabei im Verlaufe von 2 Stdn. von 98 auf 118°. Das braune Reaktionsgemisch wird wie üblich aufgearbeitet. Nach zweimaliger Destillation liegt folgendes Ergebnis vor:

1. Sdp. ₁₁	57— 59°	5,5 g	farbl.fl.	Geruch nach Methylendiacetat, V.Z. 464,7
2. "	59°	19,8 g	" "	Geruch nach Methylendiacetat, V.Z. 414,6
3. "	60— 62°	4,5 g	" "	Geruch nach Cyclohexylacetat, V.Z. 266,4
4. Sdp. ₁₂	74— 81°	2,8 g	" "	V.Z. 296,9
5. "	81—118°	8,0 g	" "	V.Z. 311,9
6. "	118°	8,0 g	" "	V.Z. 315,2
7. "	121—128°	6,5 g	" "	V.Z. 342,5
8. Sdp. ₁₃	128—129°	16,4 g	" "	V.Z. 450,0
9. "	129—130°	2,5 g	" "	V.Z. 409,0
10. Rückstand		8,0 g	braunes Öl	

Zu etwa den gleichen Fraktionen gelangt man, wenn man für diese Reaktion Eisessig als Lösungsmittel verwendet.

An dieser Stelle danken wir Fr. Gertrud Merckel für die Ausführung der chemischen Kennzahlanalysen.

Über die biologische Prüfung von Verbindungen mit Vitamin-K-Wirksamkeit

Von ERICH VINCKE

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg

(Z. Naturforsch. 1, 458—460 [1946]; eingegangen am 27. Mai 1946)

In einer früheren Arbeit¹ war ein Verfahren angegeben worden, mittels dessen es relativ leicht möglich ist, Substanzen auf eine etwaige Vitamin-K-Wirksamkeit zu prüfen. Es wurde hierzu die Tatsache benutzt, daß die durch Salze Seltener Erden (z. B. Neodymchlorid) bei intravenöser Applikation bewirkte Verminderung des Prothrombingehaltes des Blutes durch vitamin-K-wirksame Verbindungen aufgehoben bzw. gehemmt wird. Ein derartiger Effekt kann leicht

festgestellt werden durch Bestimmung des Prothrombingehaltes des Blutes nach Quick nach Applikation von Seltenern Erden allein und von Seltenern Erden + Vitamin K.

Als Vitamin-K-Präparat wurde damals das leicht wasserlösliche Vitamin K₅ [4-Amino-2-methyl-naphthol-(1)-Hydrochlorid (I)²] verwendet, über dessen vorzügliche klinische Eignung u. a. A. D. Emmett, O. Kamm und E. A. Sharp³ be-

¹ E. Vincke u. E. Schmidt, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 273, 39 [1942].

² P. T. Sah u. W. Brüll, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 552 [1941].

³ J. biol. chem. 133, 285 [1940].