

ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

63. Jahrgang · Nr. 21 · Seite 501–524 · 7. November 1951

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

Das Tropolon und seine Derivate

Von Dipl.-Chem. G. HUBER, Karlsruhe*)

Institut für Organ. Chemie der Technischen Hochschule Karlsruhe

Tropolon, Cyclo-heptatrienolon, konnte als neuartige Stamm-Verbindung in verschiedenen Naturstoffen erkannt werden. Es reagiert in zwei gleichwertigen tautomeren Formen und zeigt aromatisches Verhalten. Da es synthetisch zugänglich wurde und interessante Eigenschaften besitzt, wird hier eine Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse der Tropolon-Chemie gegeben.

Einleitung

Das Tropolon, dessen Synthese erst vor kurzem geglückt ist, ist eine Verbindung, die auf Grund ihres eigenartigen aromatischen Verhaltens besondere Beachtung verdient. Aber auch wegen ihrer Beziehung zu einer ganzen Reihe von Naturstoffen besitzt sie große Bedeutung. Es handelt sich bei diesen Naturstoffen um Verbindungen, die unabhängig voneinander aus den verschiedenartigsten pflanzlichen Materialien gewonnen wurden, die aber in ihren Eigenschaften eine oft recht große Übereinstimmung zeigen: das Colchicin aus dem Samen der Herbstzeitlose, die Stipitalsäure, Puberulsäure und Puberulonsäure aus Penicillin-Kulturen, die Thujaplicine aus dem Kernholz der roten Ceder und das Purpurogallin, letzteres ursprünglich nur als Oxydationsprodukt des Pyrogallols bekannt.

Die Einführung des Tropolon-Begriffes in die Systematik der organischen Chemie verdanken wir Dewar¹⁾), der 1945 dieses damals völlig neuartige System für das Colchicin, die Stipitalsäure und Puberulsäure vorschlug, um das teilweise recht eigenartige Verhalten dieser Verbindungen zu erklären. Dewars Postulat, das im wesentlichen auf theoretischen Betrachtungen basierte, trug reiche Früchte: In der Folgezeit konnte nicht nur die Tropolon-Struktur dieser Naturstoffe bestätigt werden, sondern auch weiteren Verbindungen, den Thujaplicinen und dem Purpurogallin, eine analoge Konstitution zugeordnet werden. Bezeichnend ist dabei, daß die Konstitutionsaufklärung des Colchicins und Purpurogallins bereits in den zwanziger Jahren abgeschlossen zu sein schien und die damaligen Formulierungen allgemein anerkannt waren, bis 1945 das Problem durch Dewars Vorschlag neue Impulse bekam.

Als Tropolon (I) bezeichnete Dewar ein siebengliedriges Ringsystem, das eine Carbonyl- und eine Hydroxyl-Gruppe und drei konjugierte Doppelbindungen enthält. Es ist also ein Cycloheptatrienolon. Für diese Verbindung wurde auf Grund ihrer Tautomeriemöglichkeiten und der damit verbundenen Resonanz eine ganz besondere Stabilität vorausgesagt, die der der aromatischen Systeme vergleichbar sein sollte. Dewars Vorhersage konnte inzwischen durch die Erforschung der Eigenschaften des synthetischen Tropolons glänzend bestätigt werden. Der Feinbau wird jedoch erst weiter unten behandelt. Zuvor sollen die einzelnen Vertreter der natürlich vorkommenden Tropolone erwähnt und ihre Erforschung kurz geschildert werden.

Das Colchicin²⁾

Das Colchicin ist das am längsten bekannte Derivat des Tropolons. Seine Entdeckung fällt bereits in das Jahr 1833. Geiger und Hesse³⁾ erhielten bei der Extraktion des Samens der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) mit Alkohol einen amorphen Stoff, den sie Colchicin nannten.

*) Vortrag, am 28.6.1951 im Allgem. Chem. Kolloquium der TH. Karlsruhe.
1) M. J. S. Dewar, Nature [London] 155, 50, 142, 479 [1945].

2) Aufs. Aufsatz über Colchicin (Entwicklung bis 1947) s. H. Lettré, diese Ztschr. 59, 218 [1947].

3) Ann. Chem. Pharm. 7, 274 [1833].

Erst 1886 fand Zeisel⁴⁾ ein befriedigendes Verfahren zur Isolierung des Colchicins, indem er es als Chloroform-Verbindung aus dem alkoholischen Extrakt abschied. Er erhielt aus 100 kg Samen 280 g der Chloroform-Verbindung.

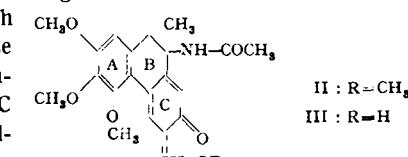
Colchicin ist eine farblose, kristalline Substanz, Fp 155–157°, löst sich in Alkohol und Wasser mit neutraler Reaktion und besitzt optische Aktivität. Es wirkt lähmend auf das Zentralnervensystem und stört die Reduktionsteilung der pflanzlichen Geschlechtszellen, so daß durch geeignete Colchicin-Dosen Pflanzenrasen mit erhöhter Chromosomenzahl (Polyploidie) und Riesenwuchs hervorgerufen werden können. Wegen seiner zellteilungshemmenden Wirkung fand es in der Medizin Anwendung zur Bekämpfung von Krebswucherungen.

Mit der Aufklärung der Konstitution war eine ganze Reihe namhafter Forscher beschäftigt, von denen nur Zeisel, Windaus, Bursian, Lettré und Fernholz in Deutschland, Cook in England und Tarbell und Rapoport in Amerika genannt werden sollen. Die Arbeiten, die sich über einen Zeitraum von etwa 60 Jahren erstrecken, sind teilweise so umfangreich, daß es nur möglich sein wird, die wichtigsten Punkte der Konstitutionsaufklärung zu streifen, wobei teilweise auf den streng chronologischen Ablauf der Untersuchungen verzichtet werden muß.

Die Windaussche Struktur

Die erste Periode der Konstitutionsaufklärung fand 1923 ihren Abschluß, als Windaus⁵⁾ eine große Reihe eigener und fremder Untersuchungen über das Colchicin (II) im folgenden Formelbild zusammenfassen konnte, in dem bis auf die Stellung der Substituenten im Ring C keine Frage mehr offen zu sein schien.

Colchicin besaß demnach die Struktur eines teilweise hydrierten Phenanthren-Derivates, das im Ring C eine eigenartige Keto-Enol-Äther-Struktur aufwies. Die wichtigsten Argumente, die für eine solche Formulierung sprachen, sollen im folgenden kurz erläutert werden.



Die Summenformel des Colchicins $C_{22}H_{25}O_6N$ wurde schon 1886 durch Zeisel⁴⁾ festgelegt und brauchte bis heute nicht geändert werden. Vier Sauerstoff-Atome liegen in Methoxyl-Gruppen⁶⁾ vor, von denen eine besonders leicht abspaltbar ist, wobei das Colchicein (III) entsteht. Das fünfte Sauerstoff-Atom erscheint in der N-Acetyl-Gruppe, die bei der Verseifung ein primäres Amin liefert, wodurch auch die Funktion des Stickstoff-Atoms festgelegt ist. Offen blieb lange die Funktion des sechsten Sauerstoff-Atoms, das auf Grund seiner Reaktionsträgheit u. a. als Oxydsauerstoff angesprochen wurde, da eine Keto-Gruppe durch die üblichen Carbonyl-Reagenzien nicht nachweisbar war. Da Colchicin mit $FeCl_3$ eine Grünfärbung ergibt, die Colchicin nicht zeigt, schloß Windaus⁷⁾ auf ein Enol, dessen Äther im Colchicin vorliegen sollte.

Die Klärung des Ringes A war relativ einfach. Durch energische Oxydation von Colchicin mit Kaliumpermanganat erhält Windaus⁸⁾ 3,4,5-Trimethoxyphthaläsure.

Ein weiterer Ring wurde bei der Umsetzung von Colchicin mit Jod und Kalilauge⁹⁾ festgelegt, wobei Colchicin in eine jod-haltige Verbindung übergeht, das N-Acetyl-jod-colchinol (IV), welches einen aromatischen

4) Mh. Chemie 7, 557 [1886].

5) Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, math.-physik. Kl. 1923, 17; Liebigs Ann. Chem. 439, 59 [1924].

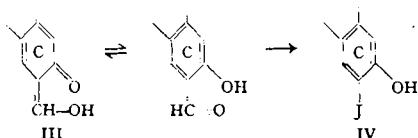
6) S. Zeisel, Mh. Chemie 9, 1, 865 [1888]; 34, 1181, 1327, 1339 [1913].

7) S.-B. Heidelb. Akad. Wiss., math.-naturw. Kl., 1911, 2. Abhandl.

8) Ebenda, 1910, 2. Abhandl.

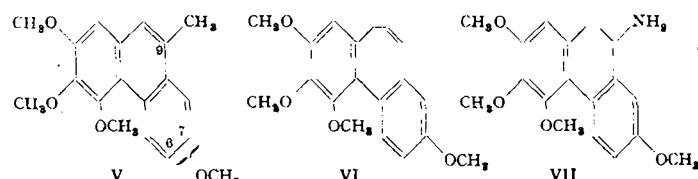
9) Ebenda, 1914, 18. Abhandl.

Ring C besitzt, der als Substituenten ein Jodatom und eine phenolische Hydroxyl-Gruppe enthält und dessen Konstitution durch Oxydation des Methyläthers zu 3-Methoxy-4-jodphthalsäure bewiesen wurde. Windaus formuliert die Reaktion mit Jod und Kaliilage folgendermaßen:



und bestätigt den Verlauf beim Salicylaldehyd¹⁰). Andererseits spricht das Verhalten des Colchiceins gegen eine Analogie mit dem Salicylaldehyd: Das Versagen der Carbonyl-Reaktion und die Ähnlichkeit der UV-Spektren¹¹) von Colchicin und Colchicin sind die wichtigsten Gegenargumente.

N-Acetyl-J-colchinolmethyläther lässt sich mit Zink und Eisessig in die jodfreie Verbindung, den N-Acetyl-colchinol-methyläther, überführen. Diese Verbindung war für die weitere Aufklärung der Gesamtstruktur des Colchiceins sehr wichtig. Sie liefert bei der Hydrolyse unter Abspaltung von Essigsäure den Colchinol-methyläther, ein primäres Amin, aus dem durch Hofmannschen Abbau über das quartäre Ammoniumsalz die stickstoffreiche Verbindung, der Desamino-colchinol-methyläther, erhalten wird. Diese Verbindung entsteht auch durch direkte Abspaltung von Acetamid aus N-Acetyl-colchinol-methyläther. Windaus ordnete dem Desamino-colchinoläther (V) die Struktur eines Tetramethoxy-methylphenanthrens zu, wobei die Stellung der Methoxy-Gruppe im Ring C vorläufig offen bleiben musste, und tatsächlich wurde bei der Zinkstaub-Destillation der entmethylierten Verbindung 9-Methylphenanthren erhalten, das mit einem synthetischen Produkt als identisch befunden wurde.



Durch diese Befunde sowie weitere Untersuchungen, die sich u. a. mit der Stellung des Stickstoff-Atoms im Colchinol befassten, schien die Windaussche Colchicin-Struktur weitgehend gesichert zu sein. Doch die Formulierung befriedigte nicht unbedingt, und vor allem die Keto-Enoläther-Gruppierung im Ring C bereitete bei der Deutung der Eigenschaften des Colchicins oft Schwierigkeiten.

Die Klärung von Ring B

Neuen Impuls erhielt das Problem erst 1944 durch die Arbeit von Cook¹²) und Mitarbeiter, welche die beiden in Frage kommenden Tetramethoxy-methylphenanthrene (mit der Methoxyl-Gruppe in Ring C an Stellung 6 und 7) darstellten und auf ihre Identität mit dem Windausschen Desamino-colchinol-methyläther prüften. Überraschenderweise war keine der Verbindungen mit dem Abbauprodukt des Colchicins identisch. Cook¹³) zeigte weiterhin, daß es sich bei dem Desamino-colchinol-methyläther gar nicht um ein Phenanthren-Derivat handelte, sondern um ein substituiertes Dibenzo-cycloheptatrien (VI). Er konnte dies synthetisch¹⁴) beweisen und legte gleichzeitig die Stellung der Methoxylgruppe im Ring C fest. Die Bildung von 9-Methylphenanthren wird durch Umlagerung unter den extremen Bedingungen der Zinkstaub-Destillation erklärt.

Die Struktur des Desamino-colchinol-methyläthers war also geklärt. Es erhob sich die Frage, wie weit dieses Abbauprodukt, das ja aus Colchinol-methyläther durch Entaminierung erhalten wurde, Rückschlüsse auf das Colchinol und Colchicin gestattete. D. h. ob man bei der Desaminierung eine strukturelle Umlagerung eines Sechsringes in einen Siebenring annehmen konnte. Dieses Problem konnte erst als gelöst betrachtet werden, als es 1950 Rapoport¹⁵) und 1951 Cook¹⁶) gelang, den Colchinol-methyläther (VII) auf verschiedenen Wegen darzustellen und seine Identität mit dem aus Colchicin gewonnenen Produkt zu beweisen. Mit

¹⁰⁾ A. Windaus, H. Schiele, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 846 [1923].

¹¹⁾ K. Bursian, ebenda 71, 245 [1938].

¹²⁾ G. L. Buchanan, J. W. Cook, J. D. Loudon, J. Chem. Soc. [London] 1944, 325.

¹³⁾ N. Barton, J. W. Cook u. J. D. Loudon, ebenda 1945, 176.

¹⁴⁾ G. L. Buchanan, J. W. Cook, J. D. Loudon u. J. McMillan, Nature [London] 162, 692 [1948].

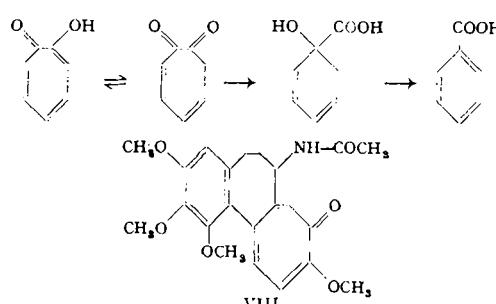
¹⁵⁾ H. Rapoport, A. R. Williams u. M. E. Cisney, J. Amer. Chem. Soc. 72, 3324 [1950].

¹⁶⁾ J. W. Cook, J. Jack, J. D. Loudon, G. L. Buchanan u. J. McMillan, J. Chem. Soc. [London] 1951, 1397.

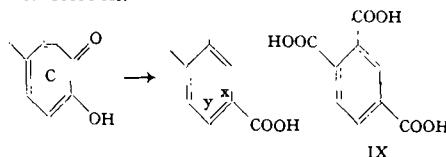
diesen Synthesen ist die Siebenring-Struktur des Ringes B des Colchinols eindeutig bewiesen und kann auch für das Colchicin als gesichert betrachtet werden, da es unwahrscheinlich ist, daß bei der Aromatisierung des Ringes C eine Umlagerung in Ring B eintritt.

Die Klärung von Ring C

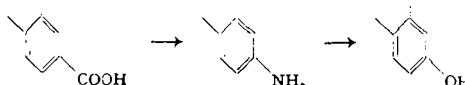
Fast zum selben Zeitpunkt, als die Sechsringstruktur des Ringes B angezweifelt wurde, schlug Dewar¹⁷) auch für den Ring C eine Siebenring-Formulierung vor und faßte das Colchicin als Tropolon-Derivat (VIII) auf (bei Dewar war ursprünglich die Stellung der Sauerstoff-Funktionen etwas variert), was durch Vergleich der Eigenschaften des Colchiceins mit anderen Tropolon-Derivaten sehr wahrscheinlich wurde: Colchicin gibt eine analoge grüne FeCl_3 -Reaktion, bildet einen in Chloroform löslichen grünen Kupferkomplex und reagiert nicht mit Carbonyl-Reagenzien. Weiter erleiden mit starken Alkalien fast alle Tropolone Isomerisierung, wobei der Tropolon-Siebenring in einen aromatischen Sechsring übergeht, der eine Carboxyl-Gruppe enthält. Diese Reaktion läßt sich als eine Art Benzoate-Umlagerung deuten und nimmt offensichtlich folgenden Verlauf, wobei die Zwischenstufen rein hypothetischen Charakter besitzen:



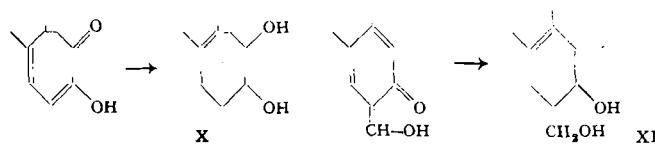
Beim Colchicin und Colchicin geht diese Reaktion unter dem Einfluß von Na-Methylat¹⁷) vorstatten, wobei die entsprechende aromatische Carbonsäure (Allo-colchicin) bzw. deren Methylster (Allo-colchicin) entsteht. Die Konstitution des Allo-colchicins ergibt sich durch den oxydativen Abbau zur Trimellithsäure (IX), wobei für den Sitz der Carboxyl-Gruppe Position x und y offen bleiben.



Die Unterscheidung zwischen beiden Möglichkeiten gelingt durch Abbau der Säure^{17a}) zum N-Acetylcolchinol, dessen Hydroxyl-Gruppe bereits auf Stellung x festgelegt war.



Eine starke Stütze erhält die Tropolon-Formulierung durch die Arbeiten von Tarbell¹⁸) und Mitarbeiter. Bei der katalytischen Hydrierung von Colchicin nimmt dieses 3 Mol Wasserstoff auf und liefert das schon von Dewar¹⁷) und Bursian¹¹) erhaltene Hexahydro-colchicin (X), das bei der Oxydation mit Bleitetraacetat¹⁴) 0,6 Mol, mit Über-Jodsäure¹⁸) 0,92 Mol Oxydationsmittel verbraucht. Durch diesen Befund wird es offensichtlich, daß es sich bei dem Hexahydro-colchicin um ein 1,2-Diol handeln muß, während aus der Windausschen Formulierung sich ein nicht spaltbares 1,3-Diol (XI) ableiten würde.

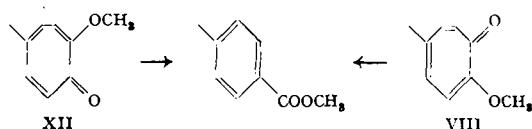


¹⁷⁾ a) H. Fernholz, Liebigs Ann. Chem. 568, 63 [1950]; b) F. Santavy, Helv. Chim. Acta 31, 821 [1948].

¹⁸⁾ J. Amer. Chem. Soc. 70, 1669 [1948], 71, 2448 [1949].

Auch der Vergleich der Ultrarot-Spektren¹⁹⁾ von Colchicin und Derivaten mit denen anderer Tropolone ergibt eine weitgehende Übereinstimmung in den Banden, die den Tropolon-Ring betreffen.

Außer dem Allo-colchicin sind zwei weitere Isomere bekannt. Das Iso-colchicin kann als Isomeres im Sinne der beiden Formeln XII und VIII angesehen werden, da aus beiden dasselbe Umlagerungsprodukt erhalten wird. Das Lumi-colchicin²⁰⁾ entsteht aus Colchicin beim Bestrahlen mit ultraviolettem Licht und stellt wahrscheinlich ein Aromatisierungsprodukt des Colchicins dar.



Nach dem bis heute vorliegenden Material scheint sich die Dewarsche Benzo-cycloheptadien-Tropolon-Struktur des Colchicins – von einer geringfügigen Variation der Sauerstoff-Funktionen im Ring C abgesehen – durchgesetzt zu haben. Es bleibt weiteren Arbeiten vorbehalten, neue Bestätigungen für diese Formulierung zu erbringen.

Das Purpurogallin

Das Purpurogallin wurde erst 36 Jahre nach dem Colchicin aufgefunden. Trotzdem setzte die Konstitutionsaufklärung etwa um dieselbe Zeit (1886) ein, und obwohl keinerlei Beziehung zur Klärung der Colchicin-Struktur bestand, zeigten beide Arbeiten eine eigenartige Parallelität. Als Windaus 1923 seine Colchicin-Formel veröffentlichte, schlugen Willstätter und Heiss eine Formel für das Purpurogallin vor, die ebenfalls etwa 20 Jahre lang allgemein anerkannt wurde. Erst 1948–51 wurde für das Purpurogallin eine Tropolon-Struktur (XIII) wahrscheinlich gemacht und durch eine Totalsynthese bewiesen.

Das Purpurogallin ist das einzige der schon länger bekannten Tropolone, das von vornherein nicht als Naturstoff aufgefunden wurde, sondern 1869 von Girard²¹⁾ entdeckt wurde, als er Pyrogallol mit Silbernitrat

und Kaliumpermanganat oxydierte. Drei Jahre später erhielt Wichelhaus²²⁾ aus Pyrogallol und Chinon eine tiefrot gefärbte Verbindung, die er als eine chinhydrin-artige Verbindung auffaßte und die er Pyrogallochinon nannte. Wie Clermont und Chautard²³⁾ bald darauf zeigten, war dieses identisch mit dem Purpurogallin Girards.

Seither wurden eine große Reihe von Methoden zur Darstellung des Purpurogallins aufgefunden. Pyrogallol liefert wie zwangsläufig Purpurogallin, wenn es mit den verschiedenartigsten Oxydationsmitteln in neutraler oder schwach saurer Lösung oxydiert wird: Mit Luftsauerstoff in Gegenwart von PlatinSchwarz, mit Wasserstoffperoxyd in Gegenwart von Berliner Blau, mit Silbernitrat, Kaliumpermanganat, Chromtrioxyd, Natriumnitrit, Kaliumpersulfat und bei der anodischen Oxydation. Die besten Ausbeuten werden erhalten mit Kaliumeisen(III)-cyanid²⁴⁾ (70%), mit Wasserstoffperoxyd und Peroxidase²⁴⁾ (60–80%) und vor allem mit Natriumjodat²⁵⁾, wobei bis 92% Purpurogallin erhalten werden.

Das Purpurogallin bildet ziegelrote Nadeln, Fp 274–275°, ist schwer löslich in den meisten Lösungsmitteln und tritt bei den erwähnten Darstellungsverfahren offensichtlich nur auf Grund seiner Schwerlöslichkeit auf. Schüttelt man jedoch die alkalische Lösung mit Luftsauerstoff, so entsteht eine charakteristische unbeständige Indigofärbung, die zweifellos von labilen Oxydationsprodukten herrührt.

Konstitutionsaufklärung bis zur Struktur von Willstätter und Heiss

Die Summenformel des Purpurogallins $C_{11}H_8O_5$ wurde 1903 von Perkin²⁶⁾ festgelegt. Vier der fünf Sauerstoff-Atome waren schon früher als phenolische Hydroxyl-Gruppen erkannt und durch Tetraacetyl- und Tetramethyl-Derivate charakterisiert worden. Perkin bestätigte den wichtigen Befund von Nietzki und Steinmann²⁷⁾, die 1887 bei der Zinkstaub-Destillation von Purpurogallin Naphthalin erhalten hatten, und fand weiter eine Reak-

¹⁹⁾ G. P. Scott u. D. S. Tarbell, J. Amer. Chem. Soc. 72, 240 [1950].

²⁰⁾ R. Grewe, Naturwiss. 33, 187 [1947]; R. Grewe u. W. Wulf, Chem. Ber. 84, 621 [1951].

²¹⁾ C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 89, 865 [1869]; Jb. 1869, 445.

²²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 5, 846 [1872].

²³⁾ C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 102, 1072 [1886].

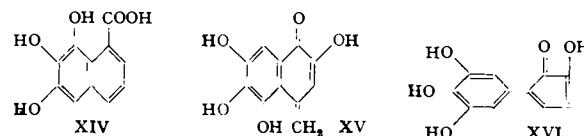
²⁴⁾ R. Willstätter u. H. Heiss, Liebigs Ann. Chem. 433, 17 [1923].

²⁵⁾ T. W. Evans u. W. M. Dehn, J. Amer. Chem. Soc. 52, 3647 [1930].

²⁶⁾ A. G. Perkin u. A. B. Steven, J. Chem. Soc. [London] 83, 192 [1903].

²⁷⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 1277 [1887].

tion, die eine gewisse Bedeutung bei der Klärung der Konstitution der Verbindung erlangt hat: Purpurogallin isomerisiert sich in 50 proz. Kalilauge zu einem Naphthoësäure-Derivat, dem Purpurogallon²⁸⁾, für das Perkin die später bestätigte Formulierung als Trioxo- α -naphthoësäure²⁹⁾ (XIV) wahrscheinlich machte. Nach diesen Feststellungen ist es verständlich, daß die erste Purpurogallin-Formel auf Naphthalin-Basis aufgebaut wurde. Sie stammt von Nierenstein³⁰⁾ (1913) und sieht die Struktur eines Naphthochinomethans (XV) vor. Da diese Formulierung jedoch mit vielen Eigenschaften des Purpurogallins nicht im Einklang stand, und die Reaktionen, die zu ihrer Begründung angeführt wurden, teilweise nicht reproduzierbar waren³¹⁾, konnte sie nicht überzeugen.

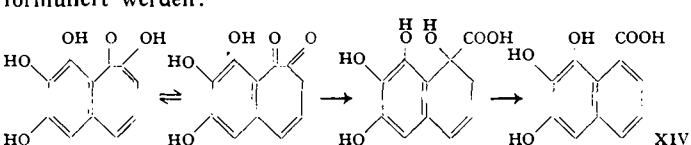


1923 erschien die klassische Arbeit von Willstätter und Heiss²⁴⁾, in der sie einen Reaktionsweg für die Bildung von Purpurogallin aus Pyrogallol entwickeln. Danach besitzt das Purpurogallin (XVI) die Struktur eines Trioxypheyl-cyclopentadienolons, und es gelang, eine große Reihe von Eigenschaften des Purpurogallins zu deuten. Andererseits lassen sich bestimmte Reaktionen, wie z. B. der Übergang ins Naphthalin-System, nur gezwungen und unter Annahme von eigenartigen Umlagerungen erklären. Immerhin ging die Willstätter-Heissche Formulierung als allgemein anerkannt in die Literatur ein und kam trotz struktureller Verschiedenheit in ihren Deutungsmöglichkeiten oft sehr nahe an die der heutigen Struktur heran. Dies vor allem durch die Formulierung des Fünfringes, der eine ähnliche Gruppierung enthält, wie sie uns im Tropolon wieder begegnet. Daß die Cyclopentadienolone jedoch keine Tropolon-Eigenschaften besitzen, soll noch erörtert werden.

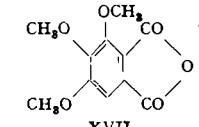
Die Tropolon-Struktur

Erst in den vierziger Jahren wurde das Problem der Konstitution des Purpurogallins in England durch Barltrop und Mitarbeiter einerseits und Haworth und Mitarbeiter andererseits wieder aufgenommen und übereinstimmend eine Benztopolon-Struktur (XIII) für die Verbindung vorgeschlagen. Hier sollen nur die wichtigsten Punkte gezeigt werden, die zur Festigung der Tropolon-Struktur führten.

Barltrop^{31b)} gibt 1948 einen Überblick über die Argumente, die gegen die Strukturen von Willstätter-Heiss und Nierenstein sprechen, und stellt die Analogien zu anderen Tropolon-Derivaten heraus, wie z. B. die Umlagerung mit starken Alkalien, bei der unter Benzilsäure-Umlagerung aus dem Purpurogallin das Purpurogallon (XIV) gebildet wird, dessen Struktur bereits von Perkin vorgeschlagen wurde. Die Reaktion kann folgendermaßen formuliert werden:



Ein wichtiges Argument gegen die Willstättersche Formulierung ergibt sich aus einem Abbauprodukt, das Barltrop aus dem Purpurogallin-tetramethyläther mit Kaliumpermanganat erhielt. Er konnte aus dem Reaktionsgemisch 2,3,4-Trimethoxyphthalsäure-anhydrid (XVII) isolieren, eine Verbindung, deren Bildung aus der Willstätterschen Struktur kaum zu deuten wäre.



Zur Klärung des Siebenrings hydrierte Haworth³²⁾ 1948 das Purpurogallin und seine Derivate katalytisch. Die Hydrierung

²⁸⁾ A. G. Perkin u. A. B. Steven, Proc. Chem. Soc. 18, 253 [1903].

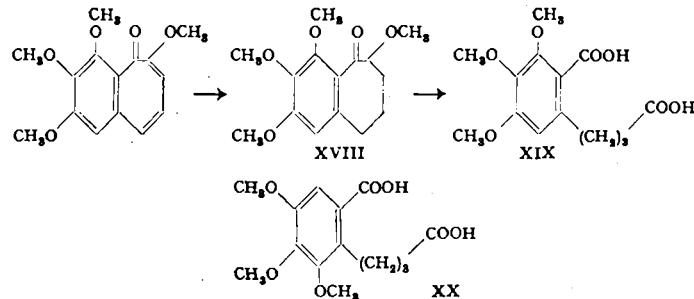
²⁹⁾ A. G. Perkin, J. Chem. Soc. [London] 101, 803 [1912].

³⁰⁾ H. F. Dean u. M. Nierenstein, Ber. dtsch. chem. Ges. 46, 3868 [1913].

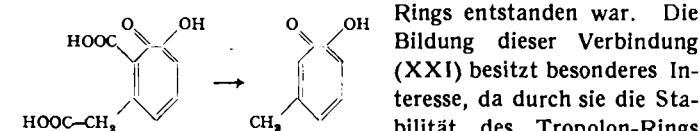
³¹⁾ S. z. B. a) J. Herzig, Liebigs Ann. Chem. 432, 119 [1923]; b) J. A. Barltrop u. J. S. Nicholson, J. Chem. Soc. [London] 1948, 116.

³²⁾ R. D. Haworth, B. P. Moore u. P. L. Pauson, J. Chem. Soc. [London] 1948, 1045.

des Purpurogallins selbst verlief unübersichtlich, aus dem Tetramethyläther jedoch konnte eine Tetrahydro-Verbindung (XVIII) erhalten werden, die mit alkalischem H_2O_2 zu einer Dicarbonsäure (XIX) aufgespalten wurde, deren Konstitution durch Synthese sichergestellt werden konnte.



Da auch die isomere Säure (XX) synthetisiert wurde und keine Identität mit dem Abbauprodukt des Purpurogallins besaß, war somit die Lage der Methoxyl-Gruppen bzw. Hydroxyl-Gruppen im aromatischen Ring bewiesen, weiter ging aus der Zahl der Kohlenstoffatome der Dicarbonsäure die Siebengliedrigkeit des zweiten Rings hervor. Ein weiteres Oxydationsprodukt konnte bei Autoxydationsversuchen der alkalischen Lösung von Purpurogallin neben viel Huminsäure isoliert werden, das unter Aufspaltung des Benzol-Rings und Beibehaltung des Tropolon-Rings entstanden war. Die Bildung dieser Verbindung (XXI) besitzt besonderes Interesse, da durch sie die Stabilität des Tropolon-Rings überzeugend demonstriert wird. Beim Erhitzen liefert die Dicarbonsäure unter Decarboxylierung das β -Methyltropolon (XXII), von dem sich eine Synthese des Tropolons ableitet, die später erläutert werden soll.

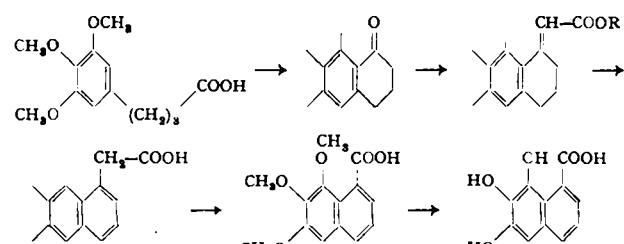


wird. Beim Erhitzen liefert die Dicarbonsäure unter Decarboxylierung das β -Methyltropolon (XXII), von dem sich eine Synthese des Tropolons ableitet, die später erläutert werden soll.

Synthesen von Purpurogallon und Purpurogallin

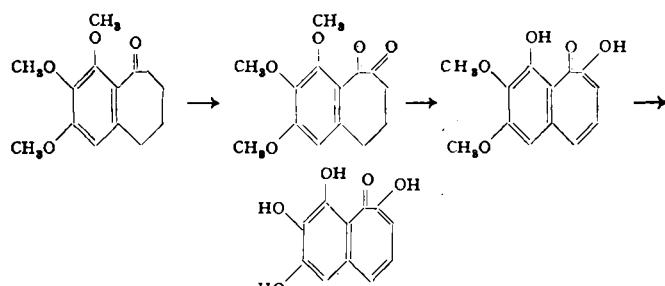
Als Abschluß seiner überzeugenden Arbeiten veröffentlichte Haworth 1949 und 1950 die Synthesen von Purpurogallon und Purpurogallin, die einen schönen Beweis für die Richtigkeit der ermittelten Strukturen liefern.

Das Purpurogallon wurde von Haworth³³⁾ wie folgt dargestellt:



2,3,4-Trimethoxy-phenylbuttersäure wurde mit P_2O_5 cyclisiert, das entstehende Tetralon-Derivat mit Bromessigester nach Reformatski zu einer ungesättigten Säure umgesetzt, aus der bei der Dehydrierung und nachfolgender Oxydation mit Kaliumeisen-(III)-cyanid Trimethyl-purpurogallin entstand, das mit HJ das Purpurogallon lieferte, welches mit dem aus Purpurogallin erhaltenen Produkt identisch war.

Ein halbes Jahr später veröffentlichte Haworth³⁴⁾ auch die Synthese des Purpurogallins:



³³⁾ R. D. Haworth, B. P. Moore u. P. L. Pauson, ebenda 1949, 3271.

³⁴⁾ D. Caunt, W. Crow, R. D. Haworth u. C. A. Vodz, ebenda 1950, 1631; D. Caunt, W. Crow u. R. D. Haworth, ebenda 1951, 1313.

Trimethoxy-benzosuberon wurde mit SeO_2 zu dem entspr. Di-keton oxydiert, das dann bei der Dehydrierung mit Palladium-Tierkohle unter Demethylierung einer Methoxyl-Gruppe Dimethyl-purpurogallin und mit HJ das Purpurogallin selbst lieferte.

Es sei noch erwähnt, daß das Purpurogallin erstmalig im Jahre 1919 von Nierenstein³⁵⁾ auch aus Naturstoffen isoliert wurde, wo es, gebunden an 2 Molekülen Glucose, das Dryophantin, den Farbstoff der roten Erbsengalle bildet, während später auch der Trimethyläther des Purpurogallins als Bestandteil des Gallenfarbstoffes Eryophyesin aufgefunden wurde^{36).}

Stipitalsäure, Puberulsäure und Puberulonsäure

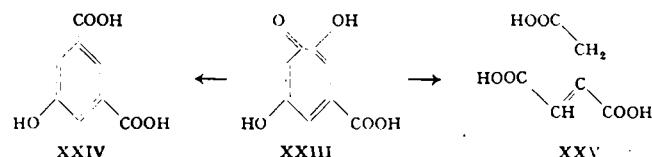
Als Dewar¹⁾ 1945 den Tropolon-Begriff einführte und für das Colchicin eine Tropolon-Struktur vorhersagte, postulierte er eine analoge Konstitution für eine Reihe von Schimmelpilz-Stoffwechselprodukten, nämlich für die Stipitalsäure, Puberulsäure und Puberulonsäure.

1932 berichteten Raistrick³⁷⁾ und Mitarbeiter über die Isolierung zweier Verbindungen aus Kulturen von *Penicillium puberulum* und *Penicillium aurantio-virens*, die sie Puberulsäure und Puberulonsäure nannten; 1942 erhielten sie³⁸⁾ aus *Penicillium stipitatum* ein weiteres Stoffwechselprodukt, die Stipitalsäure. Die Eigenschaften dieser Verbindung ließen eine strukturelle Ähnlichkeit der drei Produkte vermuten, die Konstitution selbst konnte damals nicht geklärt werden.

Erst 5 Jahre nach Dewars Vorschlag erschienen Arbeiten von Todd und Mitarbeiter³⁹⁾, die sich mit der Konstitutionsaufklärung der Verbindungen befaßten und die Tropolon-Strukturen Dewars bestätigten konnten.

Die Stipitalsäure

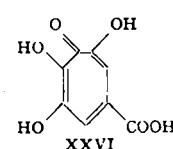
Die Stipitalsäure (XXIII) $C_8H_6O_6$, Fp 302–304°, ist eine Oxy-tropoloncarbonsäure, besitzt zwei phenolische acetylierbare und methylierbare Hydroxyl-Gruppen, eine decarboxylierbare Carboxyl-Gruppe und eine maskierte Carbonyl-Gruppe, die erst nach der Hydrierung der Molekel durch Carbonyl-Reagenzien nachweisbar ist.



Die Stipitalsäure ergibt ein Bromsubstitutionsprodukt und liefert mit starker Kalilauge unter Benzilsäureumlagerung die 5-Oxyisophthalsäure (XXIV). Bei der Oxydation mit alkalischer H_2O_2 wird das System aufgespalten, wobei Aconitsäure (XXV) und Malonsäure resultieren. Die katalytische Hydrierung ergibt ein mit Überjodsäure spaltbares 1,2-Diol.

Die Puberulsäure

Die Puberulsäure (XXVI) $C_8H_6O_6$, in welcher Dewar bereits eine Oxy-stipitalsäure vermutet hatte, ist eine farblose Verbindung, Fp 316–318°, und zeigt ähnliche Reaktionen. Sie besitzt drei phenolische Hydroxyl-Gruppen und liefert bei der oxydativen Aufspaltung ebenfalls Aconitsäure. Die Aromatisierung mit Kalilauge bleibt hier allerdings aus, da unter den Bedingungen der Reaktion bereits Zersetzung eintritt, was auf Grund der strukturell bedingten größeren Empfindlichkeit der Verbindung verständlich ist.



Die Puberulonsäure

Relativ größere Schwierigkeiten bereitete die Aufklärung der Puberulonsäure $C_9H_4O_7$, Fp 298°. Sie ist im Gegensatz zu den beiden anderen farblosen Säuren gelb und gibt mit o-Phenylen-diamin ein Kondensationsprodukt, was für ein 1,2-Diketon

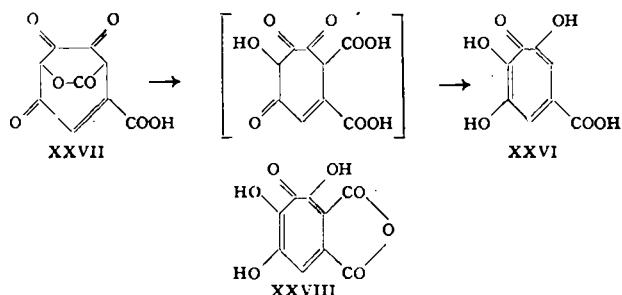
³⁵⁾ J. Chem. Soc. [London] 115, 1328 [1919].

³⁶⁾ M. Nierenstein u. Swanton, Biochemic. J. 38, 373 [1944].

³⁷⁾ J. H. Birkinshaw u. H. Raistrick, ebenda 26, 441 [1932].

³⁸⁾ J. H. Birkinshaw, A. R. Chambers u. H. Raistrick, ebenda 36, 242 [1942]. Stipitalsäure: R. E. Corbett, A. E. Johnson u. A. R. Todd, J. Chem. Soc. [London] 1950, 147. Puberulsäure u. Puberulonsäure: R. E. Corbett, C. H. Hassal, A. W. Johnson u. A. R. Todd, J. Chem. Soc. [London] 1950, 1; R. E. Corbett, A. W. Johnson u. A. R. Todd, J. Chem. Soc. [London] 1950, 6; A. W. Johnson, N. Sheppard u. A. R. Todd, J. Chem. Soc. [London] 1951, 1139; s. a. G. Aulin-Erdmann, Acta Chem. Scand. 5, 301 [1951].

sprechen könnte. Weiter lässt sie sich durch Erhitzen in wässriger Lösung in die Puberulsäure überführen. Die Ergebnisse der potentiometrischen Titration lassen auf eine potentielle Carboxyl-Gruppe schließen, die entweder lactonartig oder in Form einer Anhydrid-Gruppierung vorliegen kann. Die erste Formel der Puberulonsäure (XXVII) suchte diese Befunde mit einer Diketon-Lacton-Struktur zu deuten. Die hydrolytische Aufspaltung des Lactons müßte hier zu einer β -Ketosäure führen, die unter CO_2 -Abgabe und Enolisierung leicht in die Puberulsäure übergehen sollte.



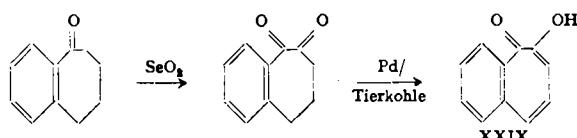
Auf Grund von Ultrarot- und Ultraviolett-Untersuchungen konnte nun vor kurzem eine zweite Struktur (XXVIII) wahrscheinlicher gemacht werden, die der spektralen Ähnlichkeit der Puberulonsäure mit der Puberulsäure, Stipitalsäure und anderen Tropolonen Rechnung trägt. Hiernach ist die Puberulonsäure ein Dioxy-tropolon-dicarbonsäureanhydrid. Die Formel steht mit den Eigenschaften der Verbindung sehr gut im Einklang, das Reaktionsprodukt mit o-Phenyldiamin wird als ein durch Reaktion der Anhydrid-Gruppierung entstandenes Produkt gedeutet.

Die Tropolon-Strukturen dieser drei Penicillin-Stoffwechselprodukte wurden durch die Arbeiten von Todd und Mitarbeiter sehr wahrscheinlich gemacht, wenn auch die endgültige Bestätigung der Konstitutionen durch die Synthese oder Umwandlung in andere Tropolone noch aussteht.

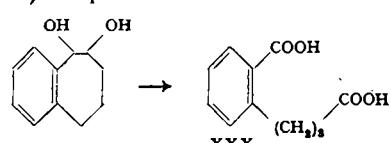
Synthetische Tropolone

Die Benztoplone

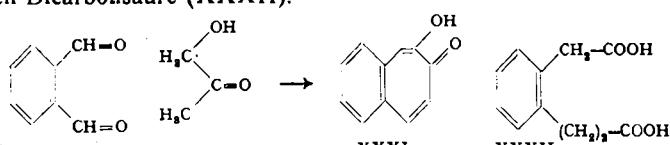
Das erste vollsynthetische Tropolon-Derivat ist das von Cook und Mitarbeiter⁴⁰) dargestellte 3,4-Benztropolon (XXIX), der Stammkörper des Purpurogallins, dessen Synthese, wie schon erwähnt, als Vorlage bei der Purpurogallin-Synthese gedient hat. Sie verläuft auf dem schon bekannten Weg:



Die Verbindung zeigt typische Tropolon-Eigenschaften, aromatisiert sich mit Kalilauge zur α -Naphthoësäure und gibt bei der Hydrierung ein 1,2-Diol, das sich mit KOBr zu einer Dicarbonsäure (XXX) aufspalten lässt.



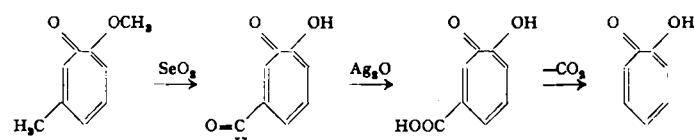
1950 wurde von Tarbell⁴¹⁾ die Synthese des zweiten der beiden möglichen Benztoplone veröffentlicht, des 4,5-Benztoplons (XXXI). Tarbell kondensierte Phthaldialdehyd mit Ketolen, im einfachsten Fall mit Acetol, und erhielt direkt, neben anderen Produkten, das gewünschte Benztropolon. Der oxydative Abbau des Hydrierungsproduktes führte hier zu einer der vorigen isomeren Dicarbonsäure (XXXII).



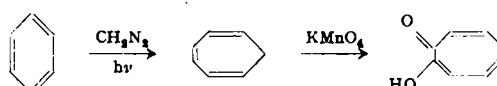
⁴⁰ J. W. Cook u. A. R. Somerville, Nature [London] 163, 410 [1949].
⁴¹ D. S. Tarbell, G. P. Scott u. A. D. Kemp, J. Amer. Chem. Soc. 72, 379 [1950].

Synthesen des Tropolons

Im gleichen Jahr erschienen zwei Synthesen des Tropolons selbst, wobei die Methode von Haworth⁴²⁾ nur eine Teilsynthese darstellt. Haworth geht vom Purpurogallin aus, das er durch oxydative Abbau in das oben erwähnte β -Methyltropolon (XXII) überführt. Durch Oxydation des Methyläthers mit SeO_2 und dann mit Ag_2O entsteht eine Tropolon-carbonsäure, die CO_2 abgibt und in das Tropolon übergeht.

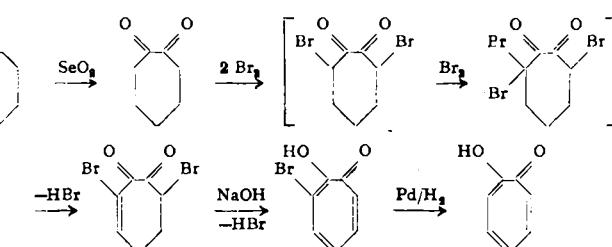


Von Doering und Knox⁴³⁾ stammt die erste Totalsynthese des Tropolons. Die Autoren behandeln Benzol unter UV-Bestrahlung mit Diazomethan und erhalten unter Ringerweiterung Cycloheptatrien, das sie mit Kaliumpermanganat mit 1 proz. Ausbeute in das Tropolon überführen.



Beide Darstellungsweisen konnten wegen ihrer geringen Ausbeute keine praktische Bedeutung erlangen.

Wesentlich bessere Aussichten bietet die 1951 veröffentlichte Synthese von Cook und Mitarbeiter⁴⁴⁾, die ausgehend vom Subbenon in einer Bromierungs-Debromierungsreaktion über folgende Stufen führt:



Bemerkenswert ist bei dieser Reaktion vor allem die letzte Stufe, die Hydrierung des Natriumsalzes des Bromtropolons zu Tropolon, die mit 78% Ausbeute verläuft. Sie lässt sehr schön den aromatischen Charakter des Tropolons erkennen, dessen Doppelbindungen unter den Reaktionsbedingungen nicht angegriffen werden. Die Gesamtausbeute der Darstellungsmethode beträgt 20%, bezogen auf Cycloheptandion.

Die Cooksche Synthese hat doppelte Bedeutung: 1. ist eine verallgemeinerungsfähige Tropolon-Synthese geschaffen, die bei der Synthese von Naturstoffen, wie z. B. der anschließend zu erwähnenden Thujaplicine, fruchtbringend angewandt wurde; 2. wird hiermit das Tropolon für die Forschung in jeder beliebigen Menge verfügbar.

Das Tropolon kristallisiert in farblosen Nadeln, Fp 49–50°, ist leicht löslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln, gibt wie Colchicin eine grüne FeCl_3 -Reaktion, zeigt keine Carbonyl-Reaktionen und bildet einen in Chloroform löslichen Kupferkomplex.

Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin nimmt das Tropolon 3 Mol H_2 schnell, ein weiteres Mol langsam auf, das entstehende Gemisch von cis- und trans-Cycloheptandiol-1,2 liefert bei der oxydativen Aufspaltung mit Überjodsäure Pimelinsäure.

Mit KOH tritt bei 220° die Benzilsäure-Umlagerung zur Benzoësäure ein.

Die Thujaplicine

Schließlich soll noch eine Gruppe von Naturstoffen erwähnt werden, deren Konstitutionsaufklärung und Synthesen 1948 bis 1951 veröffentlicht wurden. Es handelt sich um drei isomere Verbindungen, die durch Extraktion des Kernholzes der in Amerika einheimischen und nach Schweden verpflanzten westlichen roten Ceder (*Thuja plicata*) gewonnen wurden.

⁴² R. D. Haworth u. J. D. Hobson, Chemistry a. Ind. 1950, 441.

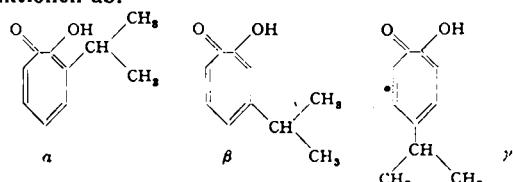
⁴³ J. Amer. Chem. Soc. 72, 2305 [1950].

⁴⁴ J. W. Cook, A. R. Gibb, R. A. Raphael u. A. R. Somerville, J. Chem. Soc. [London] 1951, 503; Zur Resonanzenergie s. a. M. J. S. Dewar, Nature [London] 166, 790 [1950]; T. Nozoe, Nature [London] 167, 688 [1951].

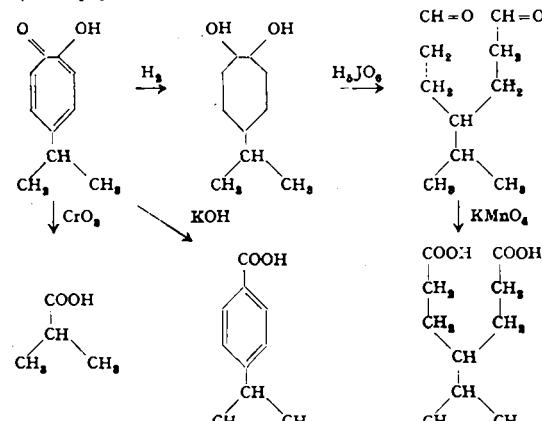
Blasdale⁴⁵⁾ erhielt auf diese Weise schon 1907 eines der Isomeren mit der Summenformel $C_{10}H_{12}O_2$, dem Anderson und Sherrard⁴⁶⁾ 1933 das zweite zur Seite stellen konnte. Unabhängig davon isolierte 1936 Nozoe⁴⁷⁾ aus dem Kernholz des japanischen Hinoki-Baumes (*Chamaecyparis obtusa*) eine Verbindung der gleichen Summenformel, die er Hinokitiol nannte und die sich später als mit dem β -Thujaplicin identisch erwies.

Aufklärung der Konstitution

Die Konstitutionsaufklärung danken wir Erdmann, Gruppenberg und Anderson⁴⁸⁾ in Stockholm (1948). Es gelang ihnen, auch das bisher noch unbekannte dritte Isomere aus der *Thuja plicata* zu isolieren und nannten die drei Verbindungen aus gleich zu besprechenden Gründen α -, β - und γ -Thujaplicin. Die drei Isomeren sind stabile, farblose Verbindungen (F_p 34°, 52° und 82°) und zeigen die bekannten typischen Tropolon-Eigenschaften. Es handelt sich bei den Thujaplicinen um die drei möglichen Isopropyl-tropolone, die Bezeichnung der Verbindungen leitet sich aus der relativen Stellung der Isopropyl-Gruppen zu den Sauerstoff-Funktionen ab.



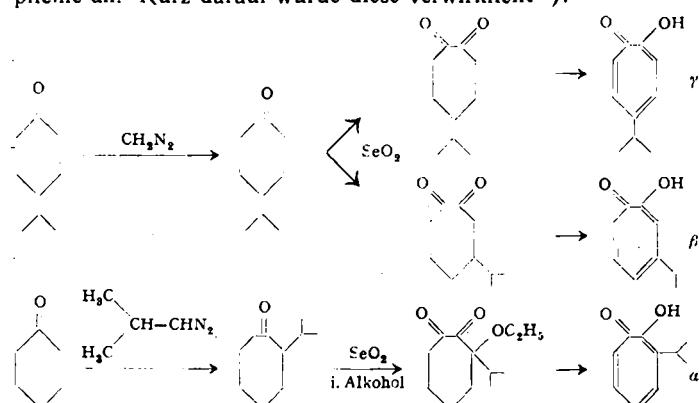
Die Aufklärung der Struktur der Verbindungen sei am Schema für das γ -Thujaplicin erläutert:



Die Oxydation mit CrO_3 führt zur Abspaltung der Isopropyl-Seitenkette unter Bildung von Isobuttersäure, die Benzilsäure-umlagerung mit KOH zur p-Isopropyl-benzoësäure, der Cuminsäure. Bei der katalytischen Hydrierung wird ein Diol-Gemisch erhalten, das mit Überjodsäure und nachfolgender Oxydation mit Kaliumpermanganat zur γ -Isopropyl-pimelinsäure aufgespalten wird, die mit einer synthetischen Probe als identisch befunden wurde.

Synthesen der Thujaplicine

Als Cook 1951 seine Tropolon-Synthese veröffentlichte, kündigte er bereits deren Anwendbarkeit auf die Synthese der Thujaplicine an. Kurz darauf wurde diese verwirklicht⁴⁹⁾:



⁴⁵⁾ J. Amer. Chem. Soc. 29, 539 [1907].

⁴⁶⁾ Ebdida 55, 3813 [1933].

⁴⁷⁾ Bull. chem. Soc. Japan 11, 295 [1936].

⁴⁸⁾ Acta Chem. Scand. 2, 625, 639, 644 [1948].

⁴⁹⁾ J. W. Cook, A. R. Raphael u. A. I. Scott, J. Chem. Soc. [London] 1951, 695.

Das Hauptproblem war die Darstellung der als Ausgangsverbindungen benötigten Isopropyl-cycloheptandione. Cook löste das Problem auf folgende Weise:

4-Isopropylcyclohexanon wurde mit Diazomethan zum 4-Isopropyl-cycloheptanon umgesetzt, aus dem durch Oxydation mit SeO_2 gleich zwei Isopropyl-cycloheptandione erhalten wurden, aus denen bei der üblichen Behandlung ein Gemisch von β - und γ -Thujaplicin entstand, das durch fraktionierte Kristallisation aus Benzin in die beiden Komponenten zerlegt wurde. Das 2-Isopropyl-cycloheptanon wurde aus Cyclohexanon mit Diazoisobutan erhalten und ergab bei der weiteren Umsetzung mit SeO_2 , Br_2 , NaOH und Pd/H_2 das α -Thujaplicin.

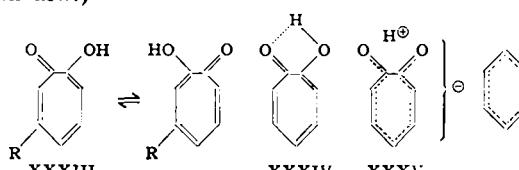
Antibiotische Eigenschaften der Thujaplicine

Die Thujaplicine besitzen fungizide Eigenschaften, d. h. sie wirken als Antibiotica gegen holzerstörende Schwammpilze und sind wahrscheinlich verantwortlich für die große Widerstandsfähigkeit des Holzes der roten Ceder, das als Bauholz sehr geschätzt ist. Man hat daher auch andere Tropolone auf ihre fungiziden Eigenschaften geprüft. So kommt 3,4-Benzotropolon⁵⁰⁾ in seiner Wirkung dem Thujaplicin etwa gleich, während β -Methyltropolon⁵¹⁾ schon geringere und Tropolon⁴⁴⁾ selbst nur noch geringe fungizide Wirkung aufweist. Wie weit die toxische Wirkung des Colchicins der Tropolon-Struktur zuzuschreiben ist, läßt sich noch nicht überblicken.

Die Feinstruktur des Tropolons

Tautomerie und Resonanz des Tropolons

Aus der Schreibweise des Tropolons als Cyclo-heptatrienolone lassen sich zwei einander gleichwertige tautomere Formen voraussehen. Diese Verbindungen sind beim Tropolon (XXXIII; R=H) natürlich identisch, nicht aber bei asymmetrisch substituierten Verbindungen, wie z. B. beim β -Methyl-tropolon⁵¹⁾. Hier muß die Methylierung der Hydroxyl-Gruppe zu zwei isomeren Methyläthern führen, die auch gefunden wurden. Daselbe gilt auch für andere asymmetrisch substituierte Tropolone (Colchicin usw.)



Da diese asymmetrischen Tropolone (XXXIII) keine Desmotropie zeigen, muß die tautomere Umwandlungsgeschwindigkeit sehr groß sein. Diesem Umstand wird durch die heute allgemein übliche Schreibweise der Tropolon-Formel (XXXIV) Rechnung getragen, in der das H-Atom sich zwischen den beiden O-Atomen befindet und mit einem O-Atom durch eine Hauptvalenz, mit dem anderen durch eine Nebenvalenz oder Wasserstoff-Brücke verbunden ist. Beim Überspringen des Protons von einem O-Atom zum anderen findet eine Verschiebung sämtlicher Doppelbindungen im System statt, und wenn dieser Übergang sehr rasch verläuft, kommt es zu einer Oszillation der π -Elektronen, ähnlich wie sie im Benzolkern vorhanden ist. Ja, man kann sogar noch weiter gehen – und das tat Dewar 1945 bereits, als er eine Formel (XXXV) mit vollkommen Resonanz vorschlug, in der das Proton genau in der Mitte zwischen den beiden O-Atomen lokalisiert ist und die oszillierenden π -Elektronen analog der Benzol-Resonanzformel in Form von $1\frac{1}{2}$ fachen Bindungen dargestellt werden. Diese vollkommen symmetrische „benzoide“ Form mag für das Anion zutreffen. Für das freie Tropolon scheint jedoch auf Grund von Ultrarotuntersuchungen⁵²⁾ das tautomere System (XXXIV) wahrscheinlicher zu sein, da sich aus der Bindungslänge der O–H-Bindung, die hier 1,1 Å beträgt, und aus dem Abstand des H-Atoms zum Carbonylsauerstoff, der laut Modell mit 1,5–2,0 Å angenommen werden kann, eine asymmetrische Stellung des H-Atoms zwischen den beiden O-Atomen ergibt. Man stellt sich das System also so vor, daß das Proton mit extrem großer Geschwindigkeit zwischen den beiden O-Atomen über eine Entfernung von etwa 0,5–1,0 Å hin und her springt,

⁵⁰⁾ A. J. Baillie, G. G. Freeman, J. W. Cook u. A. R. Somerville, Nature [London] 166, 65 [1950].

⁵¹⁾ R. D. Haworth u. J. D. Hobson, J. Chem. Soc. [London] 1951, 561.

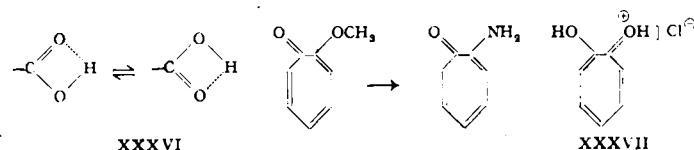
⁵²⁾ H. P. Koch, J. Chem. Soc. [London] 1951, 512.

also im Zeitmittel (aber nur im Zeitmittel) symmetrisch zwischen den O-Atomen lokalisiert ist, während gleichzeitig die π -Elektronen der Doppelbindungen oszillieren. Ein solches System, das einen Elektronencyclus von 6 π -Elektronen im eben gebauten Ring enthält, kommt der vollkommenen Resonanz des Benzolkernes sehr nahe. Das aromatische Verhalten des Tropolons, für das noch weitere Argumente angeführt werden sollen, wird bei dieser Betrachtungsweise verständlich. Weiter läßt sich derart auch die Inaktivität der Carbonyl-Gruppe erklären, da ja durch den schnellen Bindungswechsel der Doppelbindungscharakter der Carbonyl-Gruppe verwischt wird.

Die Analogie zur Carbonsäure

Ein sehr interessanter Analogieschluß bietet Deutungsmöglichkeiten für eine Reihe weiterer Eigenheiten des Tropolons. Das Tropolon ist eine Säure vom $p_K \sim 10$, Essigsäure $p_K \sim 5$, gleicht in seltner Säurestärke also mehr den Carbonsäuren als den Phenolen. Nun enthält das Tropolon wie die Carbonsäuren eine Carbonyl- und eine Hydroxyl-Gruppe. Bei der Carbonsäure sind sie an einem Kohlenstoffatom vereinigt, hier aber befinden sie sich an zwei verschiedenen, durch eine Reihe von konjugierten Doppelbindungen miteinander verbundenen Kohlenstoffatomen. Das Tropolon kann also als „vinylene Verbindung“ einer Carbonsäure aufgefaßt werden, wie ja auch die Tautomerie des Tropolons in völliger Analogie zu derjenigen einer Carbonsäure steht, bei der ebenfalls das H-Atom asymmetrisch zwischen den beiden O-Atomen angeordnet ist^{54a)} (XXXVI).

Der Vergleich mit einer Carbonsäure leistet noch mehr. Tropolon läßt sich sehr leicht veräthern: Mit Diazomethan, aber auch schon mit methanolischer Salzsäure, also unter den Bedingungen der Veresterung einer Carbonsäure, wird der Methyläther erhalten. Weiter läßt sich im Methyläther die Methoxyl-Gruppe



mit Ammoniak leicht durch eine Amino-Gruppe ersetzen, ein Analogon zur Säureamid-Bildung aus Carbonsäureestern. Andererseits kann die Äther-Gruppierung schon unter den milden Bedingungen einer Esterverseifung, z. B. durch Erwärmen mit verdünnter NaOH, wieder gespalten werden.

Aus dieser Betrachtungsweise ergibt sich die Reaktionsträgheit der Carbonyl-Gruppe ganz von selbst, da ja Carbonsäuren und ihre Derivate ebenfalls keine Carbonyl-Reaktionen geben.

Bemerkenswert ist, daß das Tropolon auch basischen Charakter besitzen kann und mit ätherischer HCl ein kristallisiertes Hydrochlorid bildet, das als Oxoniumsalz (XXXVII) formuliert werden kann.

Kationoide Substitution und Resonanzenergie

Ein starkes Argument für den aromatischen Charakter des Tropolons ist seine Fähigkeit zur kationoiden Substitution. Wie das Phenol lenkt es die eintretenden Substituenten in o- und p-Stellung zu den beiden O-Atomen, wobei unter p-Stellung die Stellung 5 verstanden wird. Auch in Bezug auf die Substitutionsleichtigkeit ist es dem Phenol völlig vergleichbar. So erhält man mit wäßrigem Brom ein 3,5,7-Tribrom-tropolon. HNO_2 ergibt ein p-Nitroso-Derivat, verdünnte HNO_3 gibt p-Nitro-tropolon, und Benzol-diazoniumchlorid kuppelt mit Tropolon in p-Stellung unter Bildung einer roten Azoverbindung, die bei der Reduktion p-Aminotropolon liefert. Letztere Verbindung läßt sich nach Sandmeyer zu p-Brom-tropolon umsetzen⁵⁵⁾. Die Substitution ist hier also wie bei den aromatischen Systemen vor der Addition

⁵³⁾ W. v. E. Doering u. L. H. Knox, J. Amer. Chem. Soc. 73, 828 [1951].

⁵⁴⁾ S. dazu G. W. Wheland, The Theory of Resonance, New York, 1947. a) S. 50; b) S. 56 u. 69/70.

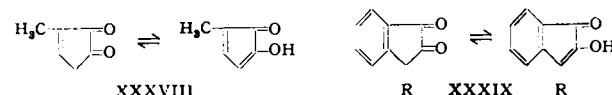
⁵⁵⁾ T. Nozoe, S. Seto, S. Ebine u. S. Ito, J. Amer. Chem. Soc. 73, 1895 [1951], T. Nozoe, Nature [London] 167, 1055 [1951], hier auch Lit. für weitere Arbeiten v. Nozoe u. Mitarb.; vgl. T. Nozoe, Y. Kitahara u. K. Doi, J. Amer. Chem. Soc. 73, 1896 [1951].

bevorzugt, da bei der Addition durch die Aufhebung einer Doppelbindung die Gesamtresonanz gestört und somit ein wesentlich energiereicherer Zustand hergestellt werden würde.

Von großem Interesse war begreiflicherweise die Größe der Resonanzenergie des Tropolons. Sie wurde von Cook⁴⁴⁾ aus der Verbrennungswärme unter Zuhilfenahme der Paulingschen Bindungsenergien berechnet und ergibt sich mit 28,6 Kcal/Mol. Zum Vergleich seien die Resonanzenergien anderer bekannter Systeme angeführt^{54b)}: Pyridin 43, Benzol 41, Tropolon 28,6, Essigsäure 25, Furan 24, Cycloheptatrien 6,7 Kcal/Mol.

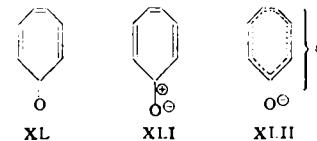
Vergleich mit Cyclo-pentadienolonen

Daß die beim Tropolon auftretenden eigenartigen Verhältnisse anscheinend auf den Siebenring beschränkt bleiben, zeigt ein Vergleich⁴⁴⁾ mit analogen Verbindungen der Fünfringreihe. So könnte das 3-Methyl-cyclopentendion (XXXVIII) oder eines der bekannten Indandione (XXXIX) in ihrer Enolform die gleiche Art von Resonanz aufweisen, wie sie beim Tropolon augenscheinlich ist. Tatsächlich zeigen diese Verbindungen jedoch keinerlei aromatischen Charakter, verhalten sich wie typische α -Diketone, geben Carbonyl-Derivate, kondensieren sich mit o-Phenyldiamin zu Chinoxalinen und zeigen Desmotropie, d. h. die Umlaufgeschwindigkeit der Keto-Enol-Tautomerie ist hier außerordentlich gering. Es herrscht also keinerlei Parallelität zum Verhalten der Tropolone. Wahrscheinlich läßt sich diese formelle Schwierigkeit durch das Fehlen der im Benzol- wie im Tropolonring vorhandenen so stabilen Anordnung der 6 π -Elektronenwolke erklären, wobei die Ringgröße selbst nicht maßgeblich ist, wie aus dem Vergleich mit dem „aromatischen“ Anion des Cyclo-pentadien hervorgeht.



Das Tropon

Dies wird auch an einer dem Tropolon verwandten Verbindung, dem Tropon, augenscheinlich, dessen Darstellung erst vor kurzem gelang⁵⁶⁾. Tropon ist ein Cyclo-heptatrienon (XL) und unterscheidet sich vom Tropolon lediglich durch das Fehlen der Hydroxyl-Gruppe. Um das aromatische Verhalten dieser Verbindung zu deuten (Tropon läßt sich bromieren und kuppelt mit Diazoniumsalzen), wird eine Schreibweise mit polarer Carbonyl-Gruppe (XL I bzw. XL II) diskutiert. Durch diese Formel wird die hohe Wasserlöslichkeit, das große Dipolmoment sowie der basische Charakter der Verbindung erklärt, da durch die Bildung eines Hydrochlorids die „aromatische“ Struktur stabilisiert wird. Wie das Tropolon gibt auch das Tropon keine Carbonyl-Reaktionen.



Zur Biochemie des Tropolons

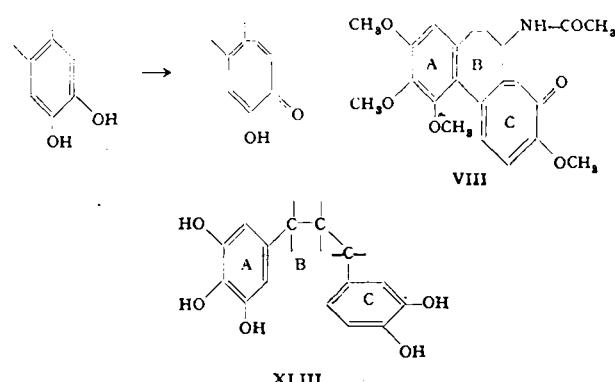
Das Auftreten der einzelnen natürlich vorkommenden Tropolone in den verschiedenartigsten pflanzlichen Materialien legt die Frage nach der vermutlich generellen Bildungsweise der Tropolone und ihrer Funktion im pflanzlichen Organismus nahe. Die sehr wünschenswerte experimentelle Behandlung dieses Problemes steht noch aus, jedoch sollen hier einige Vorschläge von Dewar und Robinson kurz erwähnt werden. Sie besitzen vorläufig zwar noch rein hypothetischen Charakter, sind aber wegen der darin angedeuteten genetischen Beziehungen der Tropolone zu anderen bekannten Naturstoffklassen von Interesse.

Robinson⁵⁷⁾ zieht für die Biosynthese der Tropolone die Ringerweiterung eines Polyoxybenzols durch die Einwirkung von

⁵⁶⁾ W. v. E. Doering u. F. L. Detert, J. Amer. Chem. Soc. 73, 876 [1951]; A. J. Dauben u. H. J. Ringold, ebenda.

⁵⁷⁾ Nature [London] 168, 930 [1950].

Formaldehyd oder eines biologischen Äquivalents (wie Glycin in Gegenwart eines oxydierenden Systems) in Betracht.



In diesem Zusammenhang wird die Bildung des Colchicins (VIII) über eine hypothetische Zwischenstufe vom Typus XLIII für möglich gehalten. Diese Verbindung enthält das Kohlenstoffgerüst der Anthocyane, so daß ein genetischer Zusammenhang zwischen Anthocyanaen und Colchicin nicht ausgeschlossen zu sein scheint.

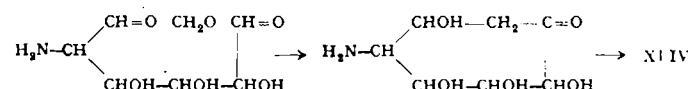
Die verhältnismäßig leichte Isomerisierung der Tropolone zu Derivaten der Benzoesäure veranlaßt Dewar⁵⁸⁾ zu der beachtenswerten Vermutung, daß das p-Aminotropolon (XLIV) eine natürliche Vorstufe der p-Aminobenzoesäure darstellen könnte und hält auch den Verlauf der Biogenese anderer natür-

⁵⁸⁾ Nature [London] 166, 790 [1950].

licher Benzoesäure-Derivate über Tropolon-Zwischenstufen für möglich.

Für das p-Aminotropolon schlägt Dewar folgendes biogenetisches Schema vor: Glucosamin wird zum Dialdehyd oxydiert, mit Formaldehyd kondensiert und dehydratisiert.

Auf die toxischen Eigenschaften der Tropolone wurde bereits im Abschnitt über die Thujaplicine kurz eingegangen. Die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Wirkung und Konstitution ist hierbei



noch offen und bedarf erst einer eingehenden experimentellen Untersuchung.

Zusammenfassung

Das Tropolon hat in den letzten Jahren wachsendes Interesse beansprucht. Erst 1945 von Dewar rein hypothetisch in die organische Systematik eingeführt, erwies es sich als die Stammsubstanz einer ganzen Reihe von Naturstoffen. Daneben besitzt das Tropolon auf Grund seines durch besondere Resonanzstabilität bedingten aromatischen Verhaltens großes theoretisches Interesse.

Die Erforschung des synthetisch zugänglichen Tropolons befindet sich noch in vollem Gange, doch sind die bisherigen Ergebnisse bereits sehr beachtenswert.

Eingeg. am 30. Juli 1951 [A 377]

Aus der Chemie der kondensierten Phosphate

Von Prof. Dr. E. THILO, Berlin*)

I. Chemisches Institut der Humboldt-Universität

Die Ermittlung des Baues der Anionen der kondensierten Phosphorsäuren ermöglichte wichtige Rückschlüsse auf ihre Konstitution. Man kann die nunmehr in Metaphosphate, Polyphosphate, Isometaphosphate und eine weitere Gruppe mit noch nicht restlos geklärter Konstitution einteilen. Zu letzteren gehören das Grahamsche und das Kurrolsche Salz. Zur Chemie der Umwandlungen des Kurrolschen Salzes konnte ein neuer wichtiger Beitrag geleistet werden.

Bei seiner, die noch heute gültige Theorie der Säuren begründenden Arbeit über die Phosphorsäure entdeckte Thomas H. Graham¹⁾ 1834, also vor rund 120 Jahren, das nach ihm als Grahamsches Salz bezeichnete Natriummetaphosphat. Er stellte es durch Schmelzen von zweifachsaurem Natriumphosphat NaH_2PO_4 oder von Phosphorsalz $\text{NH}_4 \cdot \text{Na} \cdot \text{HPO}_4$ her und erteilte ihm die Formel NaPO_3 . Seitdem sich bald darauf zeigte, daß es mehrere, chemisch verschiedene Verbindungen der gleichen Zusammensetzung gibt und besonders Robert Maddrell²⁾ 1847 das heute nach ihm benannte Salz vermeintlich gleicher Bruttozusammensetzung hergestellt hatte, ist eine heute nach vielen Hundert zählende Reihe von Arbeiten über diese und ihnen ähnliche Verbindungen erschienen. Diese Reihe wuchs besonders schnell an, seit man erkannte, daß einige dieser Verbindungen als Enthärtungsmittel von Wasser in der Lebensmittelindustrie und als Katalysatoren bei technischen Verfahren von größter und allergrößter Wichtigkeit sind. Man kam bald zu der Vermutung, und besonders Fleitmann³⁾ (1848), G. Tammann⁴⁾ (1890), G. v. Knorre⁵⁾ (1900) und F. Warschauer⁶⁾ (1903) sind hierbei zu nennen, daß der Unterschied dieser Substanzen auf verschiedenem Polymerisationsgrad beruhen müsse. Aber man traf, soweit wir heute wissen, nur in wenigen Fällen eine richtige Wahl für die Formeln und ganz besonders der Na-

men der verschiedenen Substanzen, und es dürfte kaum ein zweites Gebiet der anorganischen Chemie geben, bei dem bis noch vor kurzem ein solcher Wirrwarr in Bezug auf Namengebung, Formulierung und Konstitutionsvorschläge bestand.

Eine erste, allerdings auch nur vorläufige Ordnung in dieses Gebiet brachten Arbeiten von A. Boullée⁷⁾ (1935), Partridge⁸⁾ (1941) und B. Topley⁹⁾ (1949), und heute¹⁰⁾ (1950) zeigt sich auf Grund systematischer Konstitutionsbeweise mit fast rein chemischen Methoden, daß man vier Gruppen von polymeren oder besser kondensierten Phosphaten unterscheiden muß.

- I. Die Metaphosphate im eigentlichen Sinne und der Zusammensetzung $(\text{NaPO}_3)_x$.
- II. Die Polyphosphate $(\text{NaPO}_3)_x \text{Na}_2\text{O}$ bzw. $(\text{NaPO}_3)_x \text{H}_2\text{O}$.
- III. Kombinationsverbindungen aus Bausteinen der Gruppe I und II, die man zumindest vorläufig am besten als Isometaphosphate bezeichnet, und
- IV. allem Anschein nach sehr kompliziert aufgebauten Verbindungen bisher nur vermutungsweise angebbarer Konstitution.

Alle diese Verbindungen sind Salze meist sehr starker, kondensierter Phosphorsäuren, und das Wesentliche ihres Baues ist erkannt, wenn man den Bau der Anionen kennt. Die Polyphosphat-Chemie ist daher eine Konstitutionschemie ihrer Anionen.

¹⁾ Poggendorfs Ann. Chem. 32, 33 [1834].

²⁾ Lieb. Ann. Chem. 61, 53 [1847].

³⁾ Th. Fleitmann u. Henneberg, Lieb. Ann. Chem. 65, 304 [1848].

⁴⁾ Th. Fleitmann, Poggendorfs Ann. Chem. 78, 233, 338 [1849].

⁵⁾ Z. physik. Chem. 6, 122 [1890]; J. prakt. Chem. 45, 417 [1892].

⁶⁾ Z. anorg. allg. Chem. 24, 369 [1900].

⁷⁾ C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 200, 635, 1403 [1935]; 206, 517, 915, 1732 [1938].

⁸⁾ E. P. Partridge, V. Hicks u. G. W. Smith, J. Amer. Chem. Soc. 63, 454 [1941].

⁹⁾ Quart. Rev. Chem. [London] 3, Nr. 4 [1949].

¹⁰⁾ E. Thilo, Forsch. u. Fortschr. 26, 284 [1950], vgl. diese Ztschr. 61, 33 [1949].